

LORENA SANTOS DE ARAUJO

**AVALIAÇÃO CEFALOMÉTRICA EM PACIENTES
ADULTOS COM BAIXA ESTATURA E SEM
DEFICIÊNCIA DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO**

Aracaju

2016

LORENA SANTOS DE ARAUJO

**AVALIAÇÃO CEFALOMÉTRICA EM PACIENTES
ADULTOS COM BAIXA ESTATURA E SEM
DEFICIÊNCIA DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO**

Monografia apresentada ao Departamento de Odontologia como requisito parcial à conclusão do curso de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe para obtenção do grau de cirurgião-dentista

Área de concentração: Estágio em Clínica Odontológica Integrada.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Alves de Oliveira Neto

Aracaju

2016

LORENA SANTOS DE ARAUJO

**AVALIAÇÃO CEFALOMÉTRICA EM PACIENTES
ADULTOS COM BAIXA ESTATURA E SEM
DEFICIÊNCIA DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO**

Aracaju, 06/09/2016

Monografia aprovada como requisito parcial à conclusão do curso de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe para obtenção do grau de cirurgião-dentista.

Prof. Dr. Luiz Alves de Oliveira Neto – Orientador (Presidente)

Universidade Federal de Sergipe

Prof. Dr. Alexandre Albuquerque Franco – 1º Examinador

Profa. Dra. Eliziane Cossentim Vasconcelos – 2º Examinador

AGRADECIMENTOS

A Deus, por todas as maravilhas que opera em minha vida. Te amo, Deus!

Aos meus pais, pelo amor, pelos ensinamentos, lições e por todo empenho para me proporcionar uma boa educação. Amo vocês! Aos meus irmãos, Fábio e Evandro, pela torcida e apoio durante essa trajetória. A todos os meus familiares por todo carinho depositado em mim.

Ao meu namorado, Thiago. Muito obrigada pelo incentivo e conforto diário nessa árdua caminhada. Te amo!

Ao meu orientador pela paciência e por não medir esforços para execução desse projeto.

Aos meus colegas de curso; em especial, a minha eterna dupla, Tiago, por todas as emoções compartilhadas e aprendizados diários; Agradeço também a Camilla, Diogo, Thaís, Rodrigo e Mariana pelos momentos maravilhosos que tivemos e por essa amizade.

A todos os professores do departamento de Odontologia, especialmente, aos meus queridos mestres Mirabeau, Mônica Macedo e Jackson Lobo. Obrigada por compartilharem do conhecimento.

A todos os funcionários do departamento, grandes companheiros.

A todas ASBs, por toda dedicação, carinho e amizade construída ao longo desses 5 anos.

À Universidade Federal de Sergipe, por me proporcionar a oportunidade de cursar a graduação na área de Odontologia. Ao PIBIC/CNPq pelo apoio financeiro e por tornar possível todo esse projeto.

RESUMO

O nanismo é definido quando a estatura final do indivíduo situa-se dois desvios padrões abaixo da média de uma população de referência. Pode estar vinculado a distúrbios endocrinológicos, como a deficiência do hormônio de crescimento (GH), mas também, pode resultar de alterações ambientais, cromossômicas e displasias ósseas. Estudos cefalométricos em pacientes com tais alterações ainda são escassos. O objetivo desse estudo é analisar as medidas cefalométricas em indivíduos com baixa estatura sem Deficiência Isolada do Hormônio do Crescimento (DIGH). Realizou-se um estudo cefalométrico transversal, com quatro indivíduos de baixa estatura sem diagnóstico de deficiência do hormônio do crescimento, sendo avaliadas 9 medidas lineares e 5 angulares. As medidas foram expressas em valores absolutos e em escore de desvio padrão (EDP). Na avaliação do EDP, observa-se que todas as medidas lineares do grupo com baixa estatura e sem DIGH foram reduzidas. As medidas angulares não foram reduzidas, com exceção do ângulo gonal dos indivíduos sem DIGH, que se apresenta aumentado ($3,1 \pm 1,0$ EDP). Os 03 grupos estudados apresentam características craniofaciais diferentes, influenciados pelo nível de GH presente. Pacientes sem deficiência do hormônio do crescimento apresentaram uma redução de todas medidas lineares, entretanto, esta condição ficou próxima à normalidade comparando-se aos valores encontrados na DIGH. Exceto pelo ângulo gonal, as medidas angulares não apresentaram grande variação, estando dentro do padrão de normalidade nos três grupos. Esses dados sugerem que a baixa estatura pode não influenciar diretamente as medidas craniofaciais.

PALAVRAS-CHAVES:

Hormônio do Crescimento Humano, Deficiência, Crescimento Craniofacial, Cefalometria.

ARAUJO, Lorena Santos. Cephalometric analysis in adult patients with short stature and without growth hormone deficiency. Federal University of Sergipe, 2016.

ABSTRACT

Dwarfism is defined when the final height of the individual is located two standard deviations below the mean of the reference population. It may be linked to endocrine disorders, as the growth hormone deficiency (GH), but it can also result from environmental changes, chromosomal and bone dysplasias. Cephalometric studies in patients with such changes are still scarce. The aim of this paper is to analyze cephalometric measurements in individuals with short stature without isolated deficiency of growth hormone (IDGH). Four individuals of short stature without a diagnosis of growth hormone deficiency underwent a cross-sectional cephalometry study, evaluating nine linear and five angular measurements. Measurements were exposed in absolute values and Standard Score Deviation (SDS). In the SDS evaluation, all the linear measurements of short stature without IDGH group were reduced. Angular measures weren't diminished, with the exception of gonial angle that was increased in individuals without IDGH ($3,1 \pm 1,0$ SDS). The 03 studied groups have different craniofacial characteristics, influenced by the present GH level. Patients without growth hormone deficiency exhibited a reduction of all linear measurements, however, this condition was near normality, compared to the values found in IDGH. Except for the gonial angle, angular measures didn't show great variation, being within the normal range in the three groups. These data suggest that short stature may not directly influence the craniofacial measures.

KEY WORDS:

Human Growth Hormone, Deficiency, Craniofacial Growth, Cephalometry.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Esquema representativo do controle estimulatório do eixo GH-IGF, e sua ação nos órgãos periféricos. O GHRH é o mais importante fator estimulatório na secreção de GH.....	16
FIGURA 2. Desenho anatômico das estruturas anatômicas e demarcação dos 12 pontos de referência.....	25

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Valores absolutos de medidas cefalométricas angulares em 4 indivíduos com baixa estatura sem deficiência do GH.....	29
TABELA 2. Valores absolutos de medidas cefalométricas lineares em 4 indivíduos com baixa estatura sem deficiência do GH.....	29
TABELA 3. Escores de desvio padrão (EDP) dos dados cefalométricos de pacientes com baixa estatura sem deficiência isolada do hormônio de crescimento e dos indivíduos com DIGH tratados e não tratados com GH.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS

DGH- Deficiência do Hormônio de Crescimento

DIGH - Deficiência Isolada do Hormônio de Crescimento

DP - Desvio Padrão

EDP - Escore Desvio Padrão

GH - *Growth Hormone* - Hormônio de Crescimento

GHIH-GH *Inhibiting Hormone* - Hormônio Inibidor do GH ou Somatostatina

GHRH-GH *Releasing Hormone* - Hormônio Liberador do GH

GHRH-R - Receptor do Hormônio Liberador do GH

IGF-I - Fator de crescimento insulina-símile tipo I

IGFs - Fatores de Crescimento Insulina-Símile

PIG - Crianças Pequenas para a Idade Gestacional

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	11
2.	REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1	HORMÔNIO DO CRESCIMENTO E O EIXO GH-IGF-I.....	14
2.2	DEFICIÊNCIA GENÉTICA E ISOLADA DO GH (DIGH)	17
2.3	CRESCIMENTO CRANIOFACIAL NA DEFICIÊNCIA DO GH	18
3.	OBJETIVOS.....	21
3.1	OBJETIVO GERAL	21
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
4.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	22
4.1	ÁREA DE ESTUDO	22
4.2	CASUÍSTICA.....	23
4.3	AVALIAÇÃO CRANIOFACIAL	24
4.3.1	Exames Radiográficos	24
4.3.2	Análise Cefalométrica	24
4.4	ANÁLISE DOS DADOS.....	28
5.	RESULTADOS	29
6.	DISCUSSÃO	31
7.	CONCLUSÃO.....	34
8.	BIBLIOGRAFIA	35
	ANEXO 01.....	38
	ANEXO 02.....	39
	ANEXO 03.....	40

1. INTRODUÇÃO

Um processo extremamente ativo e energético chamado crescimento, origina-se após a fecundação. Relações de extrema complexidade entre genes, hormônios e nutrientes são necessárias para controlar o crescimento pós-natal do esqueleto craniofacial. Desse modo, a maior parte da população possui um modelo semelhante de crescimento. Entretanto, algumas alterações podem modificar o ritmo e a velocidade do desenvolvimento do indivíduo interferindo na estatura final do indivíduo (HWANG e CHA, 2004).

O desenvolvimento corpóreo de um ser humano e sua maturação são influenciados e controlados por vários hormônios, principalmente, pelo hormônio de crescimento (GH), que é secretado pela hipófise. A hiposecreção de GH durante o desenvolvimento conduz a nanismo. Hipersecreção de hormônios hipofisários antes do fechamento das placas de crescimento durante a adolescência resulta em gigantismo, enquanto que, durante a idade adulta, resulta em acromegalia (SALAS-FLORES *et al.*, 2010).

Quando a estatura final de um indivíduo encontra-se dois desvios padrões abaixo da média de uma população de referência, caracteriza-se o nanismo. Essa baixa estatura pode resultar de alterações ambientais, cromossômicas, como a Síndrome de *Turner*, displasias ósseas como na acondroplasia e de distúrbios endocrinológicos como a deficiência do hormônio do crescimento (AGUIAR-OLIVEIRA *et al.*, 2004).

O GH proporciona o crescimento do esqueleto através da estimulação do fator de crescimento insulina símila-I (IGF-I), o qual é produzido pela maioria dos órgãos e tecidos, em especial, pelo fígado. O IGF-I propicia o crescimento longitudinal dos ossos de maneira endócrina (LITSAS, 2015).

Avaliar as medidas antropométricas levando em consideração o gênero e a idade e referenciando as curvas populacionais de peso, estatura e velocidade de crescimento são requisitos para o diagnóstico do nanismo (AGUIAR-OLIVEIRA *et al.*, 2004). Fenótipo, heredograma, testes farmacológicos de estimulação da produção do GH e dosagens de IGF-I

também são analisados para complementação do diagnóstico da deficiência isolada do hormônio do crescimento (DIGH) (MARTINELLI JR *et al.*, 2002)

Na cidade de Itabaianinha, Estado de Sergipe e nordeste do Brasil, foi descrita uma nova mutação autossômica recessiva no gene do receptor do Hormônio Liberador do Hormônio de Crescimento (GHRH-R), a qual ocasionava uma deficiência isolada do GH. Ocorre uma mutação tipo *splicing* no início do *intron* 1 do gene do receptor do hormônio liberador do GH (GHRH-R) devido a inversão de uma Guanina por Adenina (IVS1+1, G→A), impedindo a completa expressão do receptor. Por esse motivo, trata-se de uma DIGH severa e que não está associada a deficiência de outros hormônios hipofisários (SALVATORI, 1999).

Outro tipo de nanismo também foi encontrado no município de Itabaianinha. Trata-se de indivíduos com baixa estatura, entretanto, não apresentam deficiência do hormônio do crescimento. Portanto, possuem GH circulante na corrente sanguínea, mas seu crescimento ósseo e cartilaginoso não é dentro da normalidade, por isso esse grupo de pacientes exibe uma baixa estatura severa e não proporcionada. Esses indivíduos são portadores de uma síndrome, chamada Síndrome “3M” (HANSON *et al.*, 2011).

Os “*Anões de Itabaianinha*”, como são popularmente chamados os indivíduos com DIGH que residem no município de Itabaianinha, apresentam baixa estatura severa e proporcionada, fronte proeminente com redução do perímetro craniano proporcional a estatura, redução vertical da face (*facies de boneca*), voz com timbre alto e agudo (SOUZA *et al.*, 2004).

Uma análise clínica dos aspectos orais e faciais dos indivíduos com DIGH foi realizada, em Itabaianinha, por Oliveira-Neto, em 2007, o qual observou que, as dimensões ósseas faciais, principalmente a altura facial, encontravam-se reduzidas devido a deficiência genética do hormônio do crescimento. Entretanto, mensurações acuradas destas dimensões não foram executadas. Além disso, relatou que, clinicamente, não existiam alterações dentárias significativas. Foram encontrados distúrbios oclusais, apinhamento severo e má-oclusão, porém, a forma e o tamanho dos dentes permaneciam preservados. Os *anões de Itabaianinha* apresentavam uma harmonia facial, apesar dessa discrepância ósseo-dental. Neste mesmo trabalho, verificou-se que, aqueles que receberam tratamento com GH, exibiram um

crescimento vertical da face, principalmente da maxila e do ramo mandibular, alterando as proporções e o perfil facial destes em relação aos pacientes não tratados.

A cefalometria é um método clássico e bastante utilizado para avaliar o crescimento craniofacial normal e anormal. Além disso, também é adotado como uma ferramenta diagnóstica das estruturas determinantes de uma má-oclusão (BEHBEHANIA, 2006).

Cantu *et al.*, em 1997, e Van Erum *et al.*, em 1998, realizaram a avaliação do crescimento craniofacial através da análise cefalométrica dos pacientes com baixa estatura. Entretanto, os grupos de pacientes destes estudos são heterogêneos, apresentando diferentes etiologias. Cantu *et al.* (1997) estudaram indivíduos com baixa estatura com deficiência do GH (DGH), os quais apresentam o ângulo da base craniana e a extensão da maxila normais, porém a altura facial anterior inferior diminuída. No entanto, Van Erum *et al.* (1998) analisaram um conjunto de crianças pequenas para idade gestacional (PIG), ou seja, um grupo que envolve várias síndromes genéticas e crianças nascidas com peso abaixo de 2500g ou com peso abaixo do percentil 10 para idade gestacional. Esses indivíduos possuem ângulo da base do crânio amplo, mandíbula pequena, todas as medidas lineares diminuídas, com exceção da altura facial anterior inferior que é aumentada devido a um provável mecanismo de adaptação à rotação da mandíbula.

Em 2011, Oliveira-Neto e colaboradores, avaliaram cefalometricamente os pacientes com DIGH não tratados, observando que todas medidas lineares foram reduzidas e não houve redução das medidas angulares.

Desta forma, o presente trabalho, visou caracterizar a influência do GH no crescimento craniofacial, por meio de análise cefalométrica de um grupo homogêneo de pacientes com baixa estatura porém sem a deficiência do GH, comparando-os com outros dois grupos de nanismo: pacientes com deficiência isolada do hormônio do crescimento que não receberam tratamento com GH e aqueles tratados com terapia hormonal.

2. REVISÃO DE LITERATURA

A fim de simplificar o entendimento, os achados científicos da presente pesquisa, foram ordenados em três tópicos:

- Hormônio do Crescimento e o eixo GH–IGF-I
- Deficiência Genética e Isolada do GH (DIGH)
- Crescimento Craniofacial na Deficiência do GH

2.1 HORMÔNIO DO CRESCIMENTO E O EIXO GH–IGF-I

As funções corporais são reguladas por dois sistemas principais de controle: o sistema nervoso e o sistema hormonal ou endócrino. O sistema endócrino, geralmente, está envolvido sobretudo com o controle das funções metabólicas corporais, controlando a velocidade das reações químicas nas células, o transporte de substâncias através das membranas celulares ou outros aspectos do metabolismo celular, como o crescimento e a secreção. O hormônio é uma substância química secretada nos líquidos internos do corpo por uma célula ou por um grupo de células e que exerce efeito fisiológico de controle sobre outras células do corpo (GUYTON e HALL, 2002).

A glândula hipófise, também denominada pituitária, é uma glândula pequena que se situa na sela túrcica (uma cavidade óssea localizada na base do cérebro) e está ligada ao hipotálamo pelo pedúnculo hipofisário. Fisiologicamente, a glândula hipófise pode ser dividida

em duas partes distintas: a hipófise anterior ou adeno-hipófise e a hipófise posterior ou neuro-hipófise. Dentre os hormônios secretados pela hipófise anterior, encontra-se o hormônio do crescimento (GH), também denominado hormônio somatotrópico ou somatotropina, que causa o crescimento de todos os tecidos corporais capazes de crescer. Promove tanto o aumento de tamanho das células como o aumento do número de mitoses, surgindo assim, uma quantidade maior de células (GUYTON e HALL, 2002; AGUIAR-OLIVEIRA *et al.*, 2004).

Os hormônios da hipófise anterior desempenham papéis importantes no controle das funções metabólicas em todo o corpo. Assim, o GH ao incrementar a formação de proteínas, a multiplicação das células e a diferenciação celular, promove o crescimento do corpo inteiro. A secreção do hormônio do crescimento é controlada pelos hormônios hipotalâmicos liberadores e inibidores secretados no próprio hipotálamo, são eles: hormônio de liberação do GH (*GHRH-GH releasing hormone*) e hormônio de inibição do GH ou somatostatina (*GHIH-GH inhibiting hormone*) (BOGUSZEWSKI, 2001; GUYTON e HALL, 2002). Portanto, em suma, o hipotálamo secreta o hormônio liberador do hormônio do crescimento que, ao ligar-se ao seu receptor (*GHRH-R, GHRH receptor*), faz a hipófise anterior produzir e secretar o GH (SALVATORI, 2004).

O fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I, *insulin-like growth factor*) é um hormônio proteico que atua como mediador primário dos efeitos biológicos do hormônio do crescimento. É fabricado na maioria dos órgãos e tecidos, porém, a principal fonte de IGF circulante é o fígado. Suas ações autócrinas, parácrinas e endócrinas são observadas em grande parte dos tecidos do organismo (BOGUSZEWSKI, 2001; MARTINELLI JR *et al.*, 2002).

O GH ao ser secretado pela hipófise é lançado na corrente sanguínea. Atinge o fígado, e o estimula a produzir IGF-I, que promove o crescimento de quase todas as células do corpo, atuando, principalmente, nos músculos, fígado, rins, coração e ossos (LITSAS, 2015). Portanto, o hormônio do crescimento não tem efeito direto e significativo sobre o crescimento dos elementos esqueléticos, a cartilagem e o osso. Entretanto, age indiretamente sobre essas estruturas, estimulando a produção periférica, hepática e tecidual, de outros hormônios, como o IGF-I, que são responsáveis por sua ação final (GUYTON e HALL, 2002; MARTINELLI JR *et al.*, 2002).

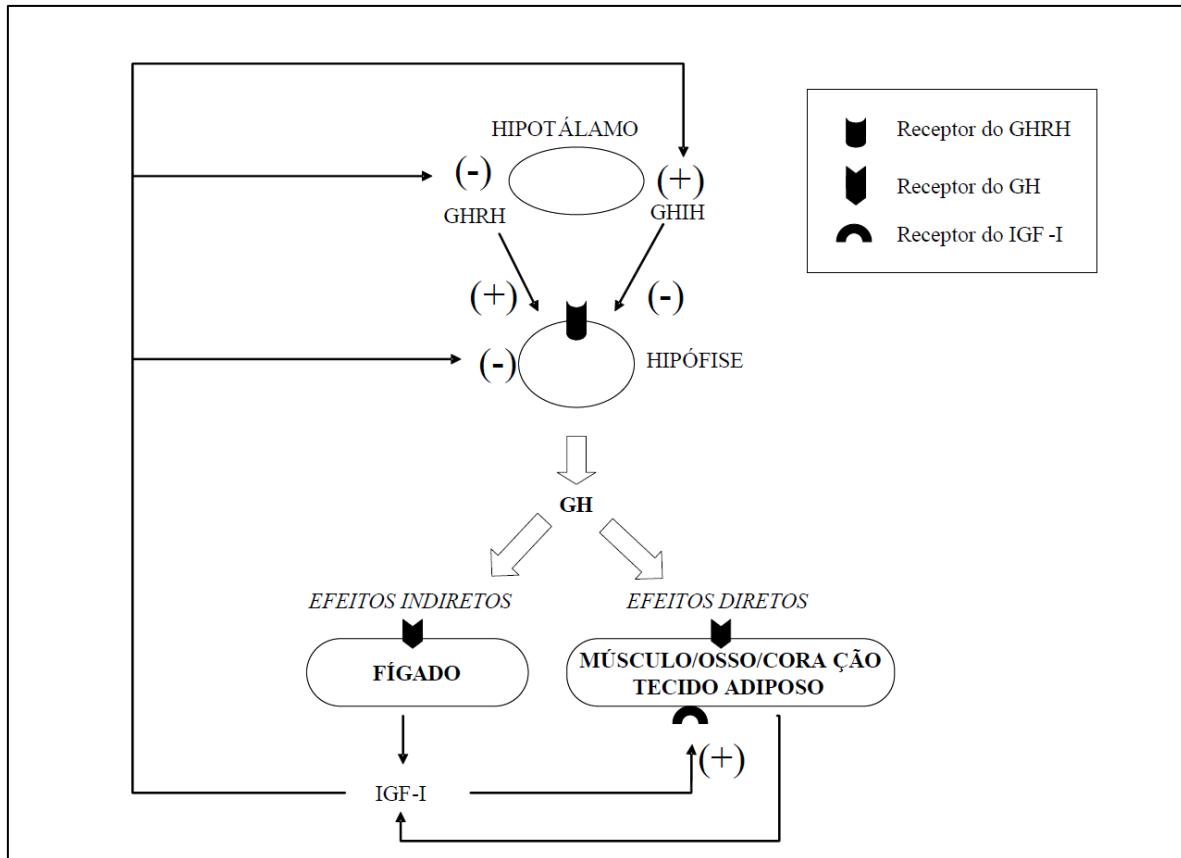


FIGURA 1. Esquema representativo do controle estimulatório do eixo GH-IGF, e sua ação nos órgãos periféricos. O GHRH é o mais importante fator estimulatório na secreção de GH

Fonte: Oliveira-Neto, 2011

Além de promover o crescimento ósseo e tecidual, o hormônio do crescimento está envolvido no controle de outros processos fisiológicos, exercendo muitos efeitos metabólicos específicos, tais como: aumento da síntese proteica em todas as células corporais, maior mobilização de ácidos graxos a partir do tecido adiposo e sua maior utilização para fins energéticos e redução da utilização de glicose em todo corpo. E, por isso, atua na manutenção da força, massa muscular e composição corporal (DE BARRETTO *et al.*, 1999; GUYTON e HALL, 2002).

2.2 DEFICIÊNCIA GENÉTICA E ISOLADA DO GH (DIGH)

A primeira mutação no GHRH humano foi descrita em uma família da Índia com deficiência isolada de GH (Wajnarach *et al.*, 1996). No Brasil, Salvatori e colaboradores, em 1999, descreveu uma nova mutação autossômica recessiva inativadora no gene do GHRH, mais precisamente na comunidade de Itabaianinha/SE, localizada ao sul do estado de Sergipe. A cidade de Itabaianinha, encontra-se à aproximadamente 120 km da capital Aracaju, e apresenta 30,8 mil habitantes, sendo 19 mil na zona rural. Em 1994, os jornais foram os primeiros a descreverem essa comunidade. E, posteriormente, em 1995, um estudo clínico e genético dos indivíduos de baixa estatura foi realizado.

Há apenas três outras genealogias, no mundo, com deficiência isolada do GH devido a uma mutação no gene do receptor do GHRH. Diferentemente da DIGH de Itabaianinha, que apresenta uma mutação, de *splicing*, no início do *intron* 1 no gene do receptor do GHRH, pela substituição de Guanina por Adenina (IVS1+1, G→A), essas três famílias possuem uma troca de Guanina por Timina no *exón* 3. Além disso, são conhecidas por: Anões de Bombain (Índia), Anões de Sindh (Paquistão) e Anões de Delf (Sri Lanka). Tanto a mutação de Itabaianinha como a de *Bombain*, *Sindh* e *Delf*, promove uma inexpressividade do receptor do GHRH. Desse modo, esses indivíduos possuem um fenótipo específico da deficiência isolada do hormônio do crescimento e as características clínicas apresentam-se semelhantes.

As características fenotípicas dos “Anões de Itabaianinha” são: baixa estatura severa e proporcionada, fronte proeminente, redução vertical da face (*fascies de boneca*), voz com timbre alto e agudo, pele precocemente enrugada, cabelos finos e esparsos. Entretanto, não possuem alterações relacionadas a deficiência múltipla de outros hormônios secretados pela hipófise. Devido ao alto índice de consanguinidade e do grande isolamento geográfico, as cópias dos alelos com esta mutação passaram a associar-se, causando o nanismo. (SOUZA *et al.*, 2004).

Os indivíduos com DIGH apresentam uma baixa estatura proporcional, ou seja, razão entre os segmentos superior e os inferiores do corpo próximo a um. As dimensões ósseas

das mãos, pés, cintura escapular, pélvica, e crânio são proporcionalmente reduzidas (OLIVEIRA *et al.*, 2003). Enquanto que, o grupo de pacientes não portador da deficiência do GH, possui baixa estatura severa e não proporcionada. Existe uma discrepância de medidas ao comparar membros, tórax e crânio. Além disso, esses indivíduos apresentam uma face triangular, a altura facial inferior não é reduzida e a base craniana é larga (HANSON *et al.*, 1998).

2.3 CRESCIMENTO CRANIOFACIAL NA DEFICIÊNCIA DO GH

Um dos primeiros estudos descrevendo as alterações nas estruturas craniofaciais de indivíduos com deficiência do hormônio do crescimento foi realizado por Markus e colaboradores, em 1942. Analisaram o desenvolvimento facial, através de radiografias laterais, de oito pacientes com nanismo hipofisário, apresentando idade média de aproximadamente 15 anos. Foi observado um retardo no comprimento facial, especialmente em largura e profundidade. O comprimento mandibular apresentava uma grande redução, o que contribuiu para o estabelecimento de um padrão de convexidade facial característico a todos.

A Síndrome de Laron é considerada outro tipo de nanismo e, em 1975, foi descritacefalometricamente. Os indivíduos portadores dessa síndrome são semelhantes, clinicamente, aos do nanismo hipofisário. E, os exames laboratoriais também são similares, com exceção da alta concentração de GH circulante que, por sua vez, apresenta-se inativo. Portanto, a característica da síndrome é a resistência ao GH. Konfino, Pertzelan, Laron (1975) relataram que esses pacientes apresentam uma face pequena com mandíbula reduzida, o que promoveria uma falsa impressão de uma cabeça grande. Este estudo faz uso da análise cefalométrica nos padrões mais atuais com a definição de 9 grandezas lineares e 5 angulares. Comparando os pacientes de Laron a um grupo de pacientes normais de mesma média de idade (aprox. 16 anos), foi observada uma redução de todas as medidas lineares sendo as mais afetadas: comprimento total da mandíbula, corpo mandibular e base total do crânio. As medidas angulares que definem

a relação da maxila e mandíbula com a base do crânio (SNA e SNB) foram reduzidas, promovendo um retraposicionamento dos dois maxilares. O ângulo gonial e o ângulo do plano mandibular (FMA), diferentemente das demais medidas, demonstraram um aumento estatisticamente significante quando comparados ao grupo controle.

Uma amostra de 40 crianças de 10 anos com DGH, foi estudada por Cantu e colaboradores, em 1997, o qual dividiu esses pacientes em 3 grupos levando em consideração a duração do tratamento hormonal: crianças não tratadas, com tratamento curto (0,2 a 2 anos) e com tratamento longo (mais de 2 anos). Na cefalometria, avaliaram 8 medidas lineares, concluindo que, a base do crânio e o comprimento mandibular foram as medidas mais reduzidas. Enquanto que, a base posterior do crânio e as alturas faciais foram pouco afetadas. Além disso, concluíram que o tratamento com GH apresentou-se mais efetivo em áreas cartilaginosas no complexo craniofacial, sugerindo que a terapia hormonal deve ser iniciada o mais breve possível para evitar que a discrepância das medidas seja prejudicial ao paciente.

Van Erum e colaboradores, em 1997 e 1998, analisaram o crescimento craniofacial de crianças com baixa estatura acentuada, porém, não apresentam a deficiência no hormônio do crescimento. São crianças pequenas para idade gestacional, mas que possuem o GH circulante e ativo na corrente sanguínea. Cefalometricamente, foram mensuradas 12 medidas lineares e 5 angulares. Por fim, observaram que todas as medidas lineares foram reduzidas, com exceção da altura facial ântero-inferior, que apresentava-se aumentada. Isso caracteriza uma face triangular desses pacientes que também pode estar associada a uma base craniana larga e um alto FMA.

Kjellberg e colaboradores (2000) compararam crianças de baixa estatura com e sem deficiência do hormônio do crescimento, observando que a maioria das medidas lineares foram reduzidas. Esses indivíduos apresentavam um retrognatismo facial devido redução mandibular aliada a um crescimento desproporcional da base do crânio. A altura facial posterior foi mais afetada que a altura facial anterior.

De Faria e colaboradores (2009) analisaram 20 indivíduos de 4 a 24 anos, portadores de hipopituitarismo e DGH isolada com e sem reposição de GH, através da análise cefalométrica de 6 medidas lineares. E, compararam os valores obtidos com os valores de uma população brasileira (Atlas de Martins *et al.*). Relataram que o tratamento com GH pode

melhorar o perfil da face mantendo a harmonia facial, estimulando o crescimento de regiões ricas em cartilagem, como as sincondroses esfenocipitais, base do crânio e mandíbula. E, ressaltaram que o tratamento prolongado pode levar ao aparecimento de acromegalia.

Um levantamento clínico das características dentais, orais e faciais dos indivíduos com DIGH em Itabaianinha, foi executado em 2007, por Oliveira-Neto, o qual concluiu que a deficiência do GH modifica as proporções ósseas faciais. Entretanto, não foram efetuadas medições acuradas destas dimensões. Esses pacientes apresentavam distúrbios oclusais, apinhamento severo e má-oclusão.

Oliveira-Neto (2011) realizou um estudo cefalométrico transversal com nove indivíduos portadores da mutação do receptor do hormônio liberador do hormônio do crescimento, avaliando-se 5 medidas angulares e 9 lineares. Concluíram que todas as medidas lineares foram reduzidas na DIGH e, dentre as mais afetadas, encontra-se o comprimento maxilar total. As medidas angulares não foram reduzidas, exceto pelo ângulo gonial que apresentou-se elevado. Portanto, pacientes com DIGH tendem a apresentar redução de todas as medidas lineares. Enquanto que, as razões faciais e as medidas angulares permaneceram dentro da normalidade, sugerindo que a diminuição das medidas lineares ocorreu em proporcionalidade.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar as características craniofaciais dos indivíduos com nanismo sem deficiência do hormônio do crescimento.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Avaliar as medidas cefalométricas lineares em pacientes adultos com nanismo sem deficiência do hormônio do crescimento.
- 2) Avaliar as medidas cefalométricas angulares em pacientes adultos com nanismo sem deficiência do hormônio do crescimento.
- 3) Comparar as características craniofaciais da deficiência isolada e genética entre os três grupos: DIGH tratada, DIGH não tratado e nanismo sem deficiência do hormônio do crescimento.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo está inserido na linha de pesquisa “Consequências da deficiência isolada e vitalícia do hormônio do crescimento no complexo craniofacial” coordenada pelo Prof. Dr. Luiz Alves de Oliveira Neto e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Sergipe sob CAE 0007.0.107.0.000-08. É também parte integrante do projeto “Consequências da deficiência isolada e vitalícia do hormônio de crescimento”, sob responsabilidade do Prof. Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira, e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Sergipe conforme parecer nº. 1361/2004, registrado no CEP sob o nº. 043/2004, e no Conselho Nacional em Pesquisa (CONEP) sob o nº. 10212. Desta forma, todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido concordando em participar desta pesquisa.

4.1 ÁREA DE ESTUDO

O município de Itabaianinha situa-se na zona oeste do Centro-Sul do Estado de Sergipe, à aproximadamente 154 km da capital Aracaju. Possui uma área territorial de 478 quilômetros quadrados e por volta de 40 mil habitantes. A agricultura e as olarias artesanais são as fontes de renda das famílias dessa região. Embora oriundos do meio rural, a grande maioria dos anões e seus familiares estão em fase de urbanização. A frequência fenotípica da DIGH em Itabaianinha é bastante elevada (1:279) tornando-se maior se considerarmos Carretéis (1:32), um aglomerado rural a 14 km, ao noroeste do município, onde nasceram os anões e todos os seus ancestrais (SOUZA, 1997).

4.2 CASUÍSTICA

Souza (1997) construiu um heredograma com oito gerações, com 105 anos de distribuição equivalente entre os gêneros. Atualmente 55 estão vivos e possuem residência em Itabaininha, ou povoados próximos. Destes, apenas 7 não apresentam a mutação IVSI + 1 G → A no gene do receptor do hormônio liberador do GH (GHRH-R) no cromossomo 7p14 (SALVATORI, 1999). E, esse grupo de pacientes sem deficiência do GH se voluntariaram para participar da avaliação odontológica, que foi realizada na sede “Associação do Crescimento Humano e Físico de Itabaianinha”.

Após a realização da anamnese e registro do odontograma, a amostra foi selecionada de acordo com os critérios de inclusão:

- Ausência de mutação no gene GHRH;
- Ausência de tratamento prévio com GH anterior (Gleeson et al. 2007);
- Apresentar os parâmetros radiográficos: presença de pelo menos 2 incisivos centrais e 2 molares, superiores e inferiores, em oclusão.

Dentre os 7 indivíduos com baixa estatura e sem a deficiência do hormônio do crescimento, 3 não apresentavam os molares e incisivos, necessitando de tratamento de prótese dentária. Estes grupos de dentes são importantes por manter a altura e perfil facial; além do que, com a perda destas unidades dentárias, perde-se a referência da oclusão e posicionamento dentário do paciente, podendo provocar falhas na identificação dos pontos cefalométricos. Assim, a amostra final desta pesquisa atingiu um total de 04 pacientes.

Os exames genéticos e laboratoriais foram realizados em estudos anteriores a este trabalho (AGUIAR-OLIVEIRA *et al.*, 1999; SALVATORI, 1999), permitindo selecionar os pacientes conforme os critérios de inclusão supracitados.

4.3 AVALIAÇÃO CRANIOFACIAL

4.3.1 Exames Radiográficos

As tomadas radiográficas adotaram as normas vigentes de biossegurança e bioproteção. As radiografias foram realizadas em uma clínica especializada em Aracaju (Sergipe) por um mesmo indivíduo previamente treinado e calibrado. Os pacientes, com os dentes em máxima oclusão, foram submetidos a telerradiografias no aparelho X Mind Tome CEPH, regulado em 70 KvP e miliamperagem variável, obedecendo à distância de 1,52m entre a fonte de radiação e o filme. As películas radiográficas utilizadas foram da marca Kodak, com écran lanex regular e processadas pelo método tempo/temperatura segundo as normas do fabricante.

4.3.2 Análise Cefalométrica

Após a etapa radiográfica, um mesmo examinador devidamente calibrado anexou às radiografias uma folha de papel *ultraphan*. Com o auxílio de um transferidor, esquadro e régua, foram realizados os estudos cefalométricos partindo dos traçados dos contornos das estruturas anatômicas dentofaciais e de tecidos moles de interesse.

a) Pontos de Referência:

Foram demarcados os seguintes pontos de referência (figura abaixo):

1. S (sela): ponto central na sela turca;
2. N (násio): ponto mais anterior da sutura frontonasal;
3. Po (pório): ponto mais superior do contorno do meato acústico externo;
4. Or (orbitário): ponto mais inferior do contorno da órbita;

5. Co (condílio): ponto mais pôstero-superior do contorno da cabeça da mandíbula;
6. ENA (espinha nasal anterior): ponto localizado na extremidade anterior e superior da maxila;
7. A (subespinhal): ponto mais profundo da concavidade anterior da maxila;
8. B (supramentoniano): ponto mais profundo da concavidade anterior da sínfise mandibular;
9. Gn (gnátilo): ponto mais ântero-inferior da sínfise mandibular;
10. Me (mentoniano): ponto localizado no limite mais inferior da curvatura da sínfise mandibular;
11. Go (gônio): ponto mais pôstero-inferior do contorno do ângulo da mandíbula, formado pela projeção da bissetriz dos planos posterior do ramo e mandibular;
12. Ar (Articular): interseção das imagens da superfície da base do crânio (base esfenoidal) e da superfície posterior do colo do côndilo.

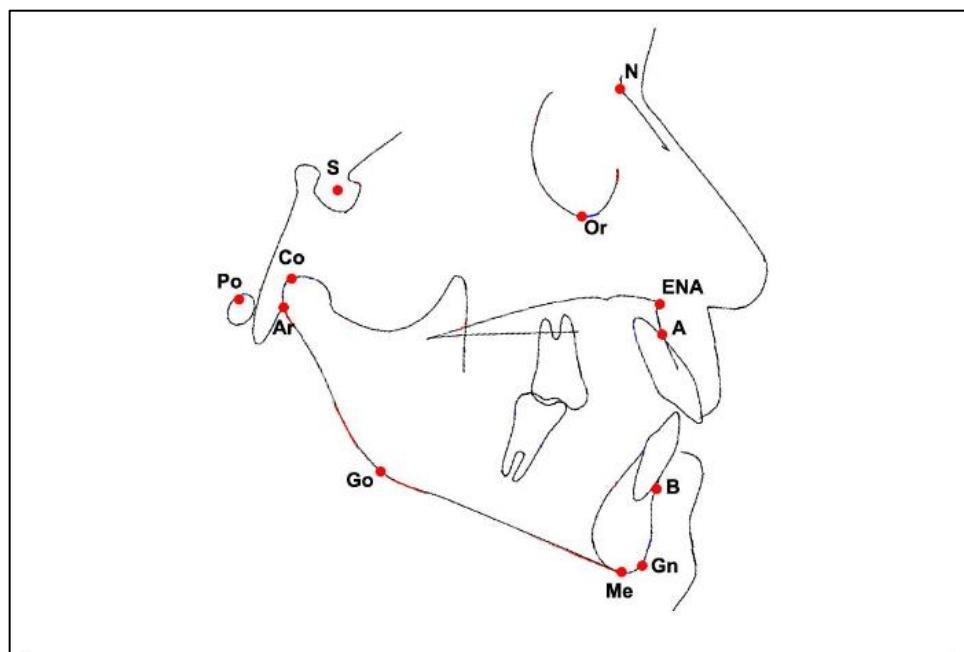


FIGURA 2. Desenho anatômico das estruturas anatômicas e demarcação dos 12 pontos de referência

b) Digitalização

O traçado céfalométrico foi transferido ao computador através de uma mesa digitalizadora da marca Genius com sua respectiva caneta de marcação. Por fim foi realizada a análise céfalométrica computadorizada fazendo uso do *software Ortoview 2.5 for windows* (CIRRUS informática, São Bernardo do Campo, SP, Brasil). Nove medidas lineares e cinco angulares foram computadas.

c) Obtenção das grandezas céfalométricas

Utilizando o *software Ortoview*, criou-se uma análise personalizada composta pelas seguintes medidas:

Medidas lineares

51. Linha N-Me: distância linear entre os pontos násio (N) e mentoniano (Me); indica a altura facial anterior total.
2. Linha ENA-Me: distância linear entre os pontos espinha nasal anterior (ENA) e mentoniano (Me); indica a altura do terço ântero-inferior da face.
3. Linha S-Go: distância linear entre os pontos sela (S) e gônio (Go); indica a altura facial posterior.
4. Linha Co-Gn: distância linear entre os pontos condílio (Co) e gnátilo anatômico (Gn); determina a altura do ramo mandibular.
5. Linha Go-Me: distância linear entre os pontos gônio (Go) e mentoniano (Me); determina o comprimento do corpo mandibular.
6. Linha Ar-Go: distância linear entre os pontos articular (Ar) e gônio (Go); determina o comprimento do ramo mandibular.
7. Linha Co-A: distância linear entre o ponto condílio (Co) e o ponto A; determina o comprimento da maxila.
8. Linha S-N: distância linear entre os pontos sela (S) e násio (N); determina o comprimento da base anterior do crânio.

9. Linha S-Ar: distância linear entre os pontos sela (S) e articular (Ar); determina o comprimento da base posterior do crânio.

Medidas Angulares

1. Ângulo SNA: ângulo formado pela interseção das linhas (S-N) e (N-A). Indica a relação ântero-posterior da maxila com a base do crânio.
2. Ângulo SNB: ângulo formado pela interseção das linhas (S-N) e (N-B). Indica a relação ântero-posterior da mandíbula com a base do crânio.
3. Ângulo ANB: ângulo formado pela interseção das linhas (N-A) e (N-B). Representa a relação ântero-posterior da maxila com a mandíbula.
4. Ângulo FMA: ângulo formado pela interseção dos planos de Frankfurt (Po-Or) com o mandibular (Go-Me).
5. Ângulo Ar.Go-Me (ângulo gonal): ângulo formado pela interseção da linha (Ar-Go) e o plano mandibular (Go-Me).

d) Grupo de Referência

As grandezas cefalométricas da amostra foram comparadas com um Atlas de medidas cefalométricas, referentes a população brasileira com estatura normal e idade cronológica de 18 anos. (MARTINS *et al.*, 1998).

Outros pesquisadores têm comparado seus dados a valores padronizados em um atlas com mensurações cefalométricas de indivíduos com estatura normal e oclusão natural. Em especial nas pesquisas com pacientes de baixa estatura, podemos observar o uso de Atlas cefalométricos para pacientes *Bolton standards* (VAN ERUM *et al.*, 1998), Suecos (KJELLBERG *et al.*, 2000) e Brasileiros (DE FARIA *et al.*, 2009).

4.4 ANÁLISE DOS DADOS

O tratamento dos dados contou com tabulação no programa Microsoft Excel 2013, e com a consequente confecção de gráficos em colunas, facilitando a visualização dos resultados.

Para confrontar medidas lineares e angulares, os valores foram convertidos para Escore Desvio Padrão (EDP), permitindo assim saber quantas unidades de desvio-padrão cada grandeza do grupo de referência apresentava. O EDP é calculado de acordo com a fórmula: $EDP = (x - \bar{x})/DP$, onde x é a média de cada medida cefalométrica da amostra, \bar{x} e DP são referentes, respectivamente, a média e ao desvio padrão do grupo de referência.

O teste ANOVA de uma via, com nível de significância de 5%, foi utilizado para verificar se havia diferença entre o valor médio das grandes em EDP da amostra. Utilizou-se o teste de Tukey para detectar a diferença entre as grandes em EDP de pares de variáveis.

5. RESULTADOS

Os 04 pacientes sem deficiência do hormônio do crescimento são do gênero feminino, com média de idade de $38 \pm 13,5$ anos. As tabelas 1 e 2 mostram os valores absolutos das medidascefalométricas lineares e angulares dos indivíduos com baixa estatura e sem deficiência do hormônio do crescimento.

TABELA 1. Valores absolutos de medidascefalométricas angulares em 4 indivíduos com baixa estatura sem deficiência do GH

PACIENTE	SNA	SNB	ANB	FMA	Ar.Go.Me
01	85,9	80,6	5,4	29,9	134,2
02	87,2	83,6	3,6	27,2	134,0
03	79,7	74,9	4,7	33,3	144,8
04	85,2	78,0	3,2	30,3	138,4

TABELA 2. Valores absolutos de medidascefalométricas lineares em 4 indivíduos com baixa estatura sem deficiência do GH

PACIENTE	Co-A	Ar-Go	Go-Me	Co-Gn	ENA-Me	N-Me	S-Go	S-N	S-Ar
01	93,0	52,6	74,3	121,2	78,8	127,0	83,0	69,7	38,0
02	91,5	51,8	74,5	122,0	71,5	118,7	78,2	66,6	35,4
03	97,6	50,4	70,6	122,6	72,8	130,8	62,5	78,6	34,3
04	86,1	37,0	68,3	106,6	68,0	111,0	72,8	66,7	30,5

A tabela 3 mostra os valores de EDP dos pacientes com baixa estatura sem deficiência isolada do hormônio de crescimento e dos indivíduos com DIGH tratados e não tratados com GH.

TABELA 3. Escores de desvio padrão (EDP) dos dados cefalométricos de pacientes com baixa estatura sem deficiência isolada do hormônio de crescimento e dos indivíduos com DIGH tratados e não tratados com GH

	Grupo sem DGH	GH tratados Grupo DIGH	Não tratados Grupo DIGH (Oliveira-Neto, 2011)
SNA	0,4±0,8	-1,2±0,7	-1,0±1,6
SNB	-0,4±1,14	-0,8±0,7	-1,0±2,4
ANB	1,1±0,5	-0,6±0,8	-0,2±1,6
FMA	0,4±0,5	-0,7±1,1	0,0±1,8
AR.GO.ME	3,1±1,0	0,6±1,0	2,5±1,1
CO-A	-1,8±1,6	-2,8±1,9	-6,5±1,7
AR-GO	-1,5±1,6	-1,5±0,7	-2,5±1,5
GO-ME	-1,1 ± 0,6	-1,8±0,9	-4,2±0,8
CO-GN	-1,5±1,1	-2,6±0,8	-4,4±0,7
ENA-ME	-0,3±0,6	-1,7±0,6	-2,7±0,7
N-ME	-1,2±1,2	-2,8±0,9	-4,3±0,9
S-GO	-2,2±1,6	-2,2±0,7	-4,4±1,1
S-N	-2,4±2,2	-1,2±1,8	-4,1±1,7
S-AR	-2,2±1,4	-1,5±0,8	-4,9±1,1

Na avaliação do EDP, observa-se que todas as medidas lineares do grupo com baixa estatura e sem DIGH, são maiores do que as medidas do grupo DIGH, sendo que estes valores se aproximam do grupo DIGH tratado com reposição hormonal. As medidas angulares, não apresentaram grande variação, estando dentro do padrão de normalidade para os três grupos, exceto para o ângulo gonial do grupo com baixa estatura e sem DIGH, que apresenta-se aumentado em 3,1±1,0 EDP.

6. DISCUSSÃO

Este é um trabalho pioneiro, que tem como objeto de pesquisa a análise do crescimento crâniofacial de um grupo de adultos, que apresenta a mesma anomalia genética e, não são portadores da deficiência isolada do hormônio do crescimento. A maior parte dos relatos anteriores fazem referência a indivíduos, crianças ou adolescentes, com a deficiência do GH (MARKUS *et al.*, 1942; SPIEGEL *et al.*, 1971; PIRINEN *et al.*, 1994; CANTU *et al.*, 1997; DE FARIA *et al.*, 2009; OLIVEIRA-NETO, 2011). Entretanto, alguns autores realizaram uma avaliação do crânio e da face de pacientes com baixa estatura idiopática, sem DGH (KONFINO *et al.*, 1975; VAN ERUM *et al.*, 1997; VAN ERUM *et al.*, 1998; KJELLBERG *et al.*, 2000; HWANG e CHA, 2004). Contudo, esses indivíduos são, em sua grande maioria, crianças, portanto, não concluíram todo desenvolvimento crâniofacial. E, além disso, trata-se de um grupo extremamente heterogêneo, ou seja, apresentando uma multiplicidade etiológica.

Os dados obtidos nessa pesquisa mostram que o grupo de baixa estatura sem a deficiência do hormônio do crescimento apresentou medidas angulares dentro da normalidade, exceto pelo ângulo gonial elevado em 3,1 EDP. Esse aumento do ângulo goníaco ocorreu de forma similar nos pacientes com DIGH (OLIVEIRA-NETO *et al.*, 2011), nos indivíduos portadores da Síndrome de Laron (KONFINO *et al.*, 1975) e em uma criança de baixa estatura idiopática (HWANG e CHA, 2004).

Van Erum e colaboradores, 1997 e 1998, relataram em seus estudos com crianças pequenas para a idade gestacional (PIG), que todas as medidas angulares permaneceram na faixa de normalidade, exceto pela redução do ângulo SNB (posição da mandíbula em relação a base do crânio) e do aumento do ângulo ANB (relação da maxila com a mandíbula). No entanto, os pacientes com Síndrome de Laron apresentaram propensão a redução do ângulo SNA, assim como do SNB, sugerindo retroposicionamento maxilar e mandibular, aumentando a convexidade facial nesses indivíduos (KONFINO *et al.*, 1975). Esses resultados contrastaram com os nossos, pois as relações de maxila e mandíbula com a base do crânio não foram reduzidas no grupo sem DGH. Contudo, a diferença de idade (criança *versus* adulto) e a

etiologia da ausência do GH (idiopática *versus* Síndrome “3M” *versus* Síndrome de Laron) poderiam explicar essa diferença.

O ângulo do plano mandibular (FMA) não apresentou mudança significativa, semelhantemente ao que ocorreu com os pacientes DIGH de Itabaianinha (OLIVEIRA-NETO, 2011). Entretanto, esses resultados contrapõem-se ao elevado plano mandibular relatado anteriormente na DIGH (CANTU *et al.*, 1997), nos portadores da Síndrome de Laron (KONFINO *et al.*, 1975) e, por fim, nos indivíduos de baixa estatura de origem pré-natal (VAN ERUM *et al.*, 1998).

As medidas lineares foram reduzidas nos pacientes de baixa estatura sem DGH. Dentre as medidas mais afetadas, encontra-se a altura facial posterior ($-2,2 \pm 1,6$ EDP), que tem sido relatada como a dimensão linear mais reduzida em crianças com hipopituitarismo (SPIEGEL *et al.*, 1971; PIRINEN *et al.*, 1994), o comprimento da base craniana anterior ($-2,4 \pm 2,2$ EDP) e o comprimento da base craniana posterior ($-2,2 \pm 1,4$ EDP). Essas medidas mostram-se bem diferentes das encontradas no grupo com DIGH sem tratamento (S-GO: $-4,4 \pm 1,1$ EDP/ S-N: $-4,1 \pm 1,7$ EDP/ S-AR: $-4,9 \pm 1,1$ EDP) e próximas ao grupo com tratamento.

A morfologia facial da criança com baixa estatura idiopática, ou seja, crianças que não apresentam a deficiência do GH, porém, possuem nanismo, é similar àquelas com DGH, no entanto, menos pronunciada (SPIEGEL *et al.*, 1971). Especialmente, porque a altura facial posterior é mais afetada em crianças com hipopituitarismo (PIRINEN *et al.*, 1994) e em indivíduos adultos com DIGH (OLIVEIRA-NETO, 2011). Portanto, os pacientes sem DGH não apresentam uma deficiência de crânio e face tão severa quanto o grupo com deficiência do hormônio do crescimento.

A diminuição das medidas lineares também se repetiu em outros estudos com pacientes que não apresentam a deficiência do GH (KONFINO *et al.*, 1975; VAN ERUM *et al.*, 1997; VAN ERUM *et al.*, 1998; KJELLBERG *et al.*, 2000; HWANG e CHA, 2004).

Konfino e colaboradores (1975) estudaram os indivíduos com resistência ao GH (*Anões de “Laron”*). Através de avaliações cefalométricas observaram redução especialmente da dimensão do comprimento mandibular total, do comprimento do corpo mandibular, do

comprimento total da maxila e das bases cranianas. E, por isso, apresentam uma face reduzida e uma proporção craniana relativamente acentuada. Novamente, em oposição ao nosso grupo estudado que possui características craniofaciais próximas da normalidade, apesar da semelhança na diminuição dos valores das bases cranianas.

Nos pacientes que apresentam baixa estatura de origem pré-natal todas as medidas lineares foram reduzidas, com exceção da altura facial ântero-inferior, proporcionando para essas crianças uma face triangular (VAN ERUM *et al.*, 1998). Essa pode ser uma explicação para existência de um tipo facial semelhante no nosso grupo, que clinicamente também apresenta uma face triangular. Um relativo aumento da altura facial ântero-inferior está, muitas vezes, associado a uma base craniana larga e um elevado ângulo do plano mandibular (VAN ERUM *et al.*, 1998). Entretanto, o FMA dos indivíduos sem DIGH permaneceu dentro da normalidade. Além disso, é possível afirmar que, o crescimento das bases cranianas depende das sincondroses esfeno-occipitais, que são articulações cartilaginosas remanescentes de ossos não ossificados na base do crânio, e envolvidas assim, na ossificação endocondral. Essas regiões são, provavelmente, mais dependentes do GH (PIRINEN *et al.*, 1994)

De modo geral, todas as medidas lineares dos indivíduos sem deficiência foram reduzidas, sendo a mais afetada, o comprimento da base craniana anterior (-2,4 EDP). Os valores de EDP do nosso grupo variaram de -0,3 a -2,4; condição mais próximo a normalidade do que -2,5 a -6,5 na DIGH. Portanto, a amplitude dos resultados obtidos com os indivíduos sem deficiência é bem menor quando comparados àqueles com DIGH. Esses dados sugerem que as medidas lineares podem estar intimamente ligadas à presença do GH. Além de que, todas as medidas angulares apresentaram-se dentro da normalidade, com exceção do ângulo gonal, sugerindo que, a baixa estatura propriamente dita não está totalmente interligada a alterações craniofaciais significativas. Pois, esses pacientes possuem crânio e face próximos a uma condição normal, apesar da baixa estatura.

7. CONCLUSÃO

1. Os 03 grupos estudados apresentam características craniofaciais diferentes, embora exibam a mesma baixa estatura.
2. Os pacientes com nanismo e sem deficiência do hormônio do crescimento apresentam redução de todas as medidas céfalométricas lineares, especialmente quando comparadas ao grupo com DIGH não submetidos a terapia hormonal.
3. As medidas céfalométricas angulares dos indivíduos com baixa estatura sem DGH, permaneceram dentro do padrão de normalidade, com exceção do elevado ângulo gonial.
4. Os 03 grupos mostraram uma redução das medidas lineares, porém, essa diminuição foi mais acentuada nos indivíduos DIGH não tratados. Enquanto que, os outros 02 grupos tiveram medidas semelhantes. As dimensões angulares permaneceram dentro da normalidade, com exceção do ângulo gonial.
5. A estatura parece não influenciar diretamente nas medidas craniofaciais. Futuros estudos devem esclarecer se existe essa correlação.

8. BIBLIOGRAFIA

- AGUIAR-OLIVEIRA, M. H; MARTINELLI JUNIOR, C. E. **Crescimento Normal: Avaliação e Regulação Endócrina.** In: ANTUNES-RODRIGUES, J.; MOREIRA, A. C.; ELIAS, L. L.; CASTRO, M.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H.; Neuroendocrinologia Básica e Aplicada. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S/A, p. 366-389, 2004.
- AGUIAR-OLIVEIRA, M. H; SALVATORI R, GILL M.S.; LEVINE, M. A.; BARRETO, E. S.; SHALET, S. M. **Effect of Severe Growth Hormone (GH) Deficiency due to a Mutation in the GH-Releasing Hormone Receptor on Insulin-Like Growth Factors (IGFs), IGF-Binding Proteins, and Ternary Complex Formation Throughout Life.** The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. v. 84 n.11p. 4118-4126, 1999.
- BEHBEHANIA, F. *et al.* **Racial Variations in Cephalometric Analysis between Whites and Kuwaitis** Angle Orthodontist, v. 76, n. 3, 2006.
- BOGUSZEWSKI, C. L. **Genética Molecular do Eixo GH-IGF-I.** Arq. Bras. Endocrinol. Metab, v. 45, n.1, Fev. 2001.
- CANTU, G.; BUSCHANG, P.; GONZALEZ, J. **Differential growth and maturation in idiopathic growth-hormone-deficient children.** The European Journal of Orthodontics, v.19, n.2, p.131-139, 1997.
- DE BARRETTO, E. S. *et al.* **Serum leptin and body composition in children with familial GH deficiency (GHD) due to a mutation in the growth hormone-releasing hormone (GHRH) receptor.** Clin. Endocrinol. (Oxf), v.51, p.559-64, 1999.
- DE FARIA, M. E.; CARVALHO, L. R.; ROSSETTO, S. M.; AMARAL, T. S.; BERGER, K.; ARNHOLD, I. J. *et al.* **Analysis of craniofacial and extremity growth in patients with growth hormone deficiency during growth hormone therapy.** Hormone research, v. 71, n. 3, p. 173-7, 2009.
- GLEESON, H.; BARRETO, E. S; SALVATORI, R.; COSTA, L.; OLIVEIRA, C. R; PEREIRA, R. M.; CLAYTON, P.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. **Metabolic effects of growth hormone (GH) replacement in children and adolescents with severe isolated GH deficiency due to a GHRH receptor mutation.** Clin. Endocrinol. (Oxf). Apr;66(4):466-74, 2007.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- HANSON, D.; MURRAY, P. G.; BLACK, G. C.; CLAYTON, P. E. **The genetics of 3-M syndrome: unravelling a potential new regulatory growth pathway.** Hormone Research in Paediatrics. 2011a;76:369–378.
- HWANG, C.; CHA, J. **Orthodontic treatment with growth hormonotherapy in a girl of short stature.** American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. v.126, n.1, p.118-126, 2004.

KJELLBERG, H.; BEIRING, M.; ALBERTSSON, W. K. **Craniofacial morphology, dental occlusion, tooth eruption, and dental maturity in boys of short stature with or without growth hormone deficiency.** European Journal of Oral Sciences. v. 108, p.359-367, 2000.

KONFINO, R.; PERTZELAN, A.; LARON, Z. **Cephalometric measurements of familial dwarfism and high plasma immunoreactive growth hormone.** Am J Orthod. 68:196–201, 1975.

LITSAS, G. **Growth Hormone and Craniofacial Tissues. An update.** The Open Dentistry Journal, v. 9, n. 2, p.1-8, 2015.

MARKUS, M.; GOOSMAN, S.; EINHORN, N.; LERNER, J. **Facial development in hypopituitary dwarfism** American journal of orthodontics, v. 28, n. 6, p.334–350, 1942.

MARTINELLI JUNIOR, C. E. *et al.* **Diagnosis of Growth Hormone (IGF-I) Deficiency.** Arq. Bras. Endocrinol. Metab. São Paulo, v. 46, n. 1, 2002.

MARTINS, D. R.; JANSON, G. R. P.; ALMEIDA, R. R.; PINZAM, A.; FREITAS, M. R. **Atlas de Crescimento Craniofacial.** São Paulo, Santos, 1998.

OLIVEIRA, H. A.; SALVATORI, R.; KRAUS, M. P.; OLIVEIRA, C. R. P.; SILVA, P. C. R.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. **Magnetic resonance imaging study of pituitary morphology in subjects homozygous and heterozygous for a null mutation of the GHRH receptor gene.** European Journal of Endocrinology, v. 148, p.427–432, 2003.

OLIVEIRA-NETO, L. A. **Características orofaciais na deficiência genética e isolada do hormônio de crescimento.** Monografia (Odontologia), Universidade Federal de Sergipe, 2007.

OLIVEIRA-NETO, L. A.; MELO, M. F.; FRANCO, A. A.; OLIVEIRA, A. H.; SOUZA, A. H.; VALENÇA, E. H.; BRITTO, I. M.; SALVATORI, R.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. **Cephalometric features in isolated growth hormone deficiency.** Angle Orthod. 2011 Jul;81(4):578-83. doi: 10.2319/102210-618.1. Epub 2011. Feb 21.

PIRINEN S.; MAJURIN, A.; LENKO, H. L.; KOSKI, K. **Craniofacial features in patients with deficient and excessive growth hormone.** J. Craniofac. Genet. Dev. Biol, v. 14, p.144–152, 1994.

SALAS-FLORES, R; GONZÁLEZ-PÉREZ, B; BARANJAS-CAMPOS, R. L.; GONZALEZ-CRUZ, B. **Changes on craniofacial structures in children with growth-hormone-deficiency.** Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc., 2010. 48 (6): 591-595.

SALVATORI, R. **Familial Dwarfism due to a Novel Mutation of the Growth Hormone-Releasing Hormone Receptor Gene** Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. v.84, n.3, p.917-923, 1999.

SALVATORI, R. **Growth hormone and IGF-1. Reviews in endocrine & metabolic disorders.** v. 5, n. 1, p.15-23, 2004.

SOUZA, A. H. O. **Estudo genético das crianças de Carreiros: deficiência familiar isolada do hormônio do crescimento-Itabaianinha/SE.** Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança) - Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, Universidade Federal de Sergipe, 1997.

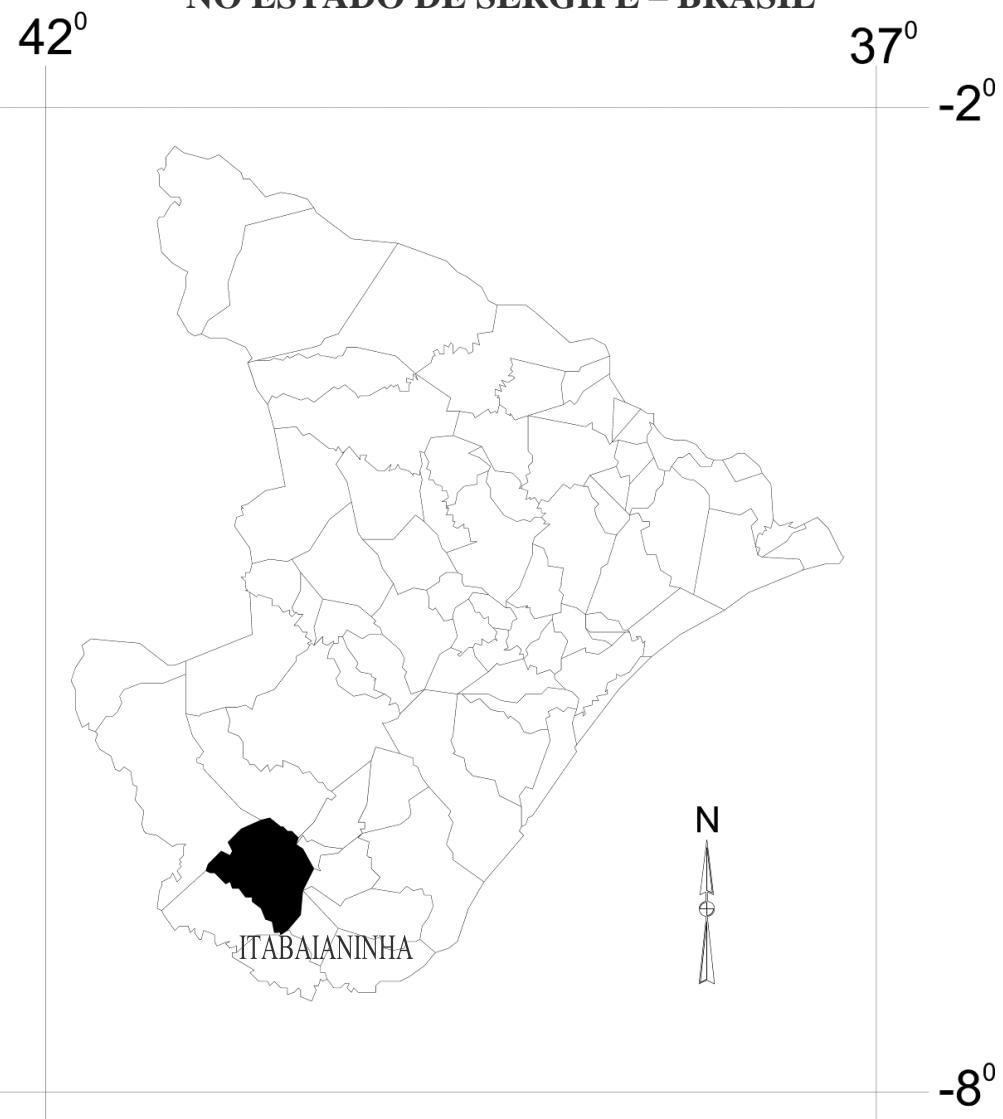
SOUZA, A. H. O. *et al.* **Growth or somatotrophic hormone: new perspectives in isolated GH deficiency after description of the mutation in the GHRH receptor gene in individuals of Itabaianinha county, Brazil.** Arq. Bras. Endocrinol. Metab. São Paulo, v. 48, n. 3, 2004.

SPIEGEL R. N.; SATHER, A.H.; HAYLES, A. B. **Cephalometric study of children with various endocrine diseases.** American Journal of Orthodontics. V.59 p.362–375, 1971. Litsas, G. **Growth Hormone and Craniofacial Tissues. An update.** The Open Dentistry Journal, v.9, n.2, p.1-8, 2015.

VAN ERUM, R.; MULIER, M.; CARELS, C.; DE ZEGHER, F. **Short stature of prenatal origin: craniofacial growth and dental maturation.** European journal of orthodontics, v.20, n.4, p.417-25, 1998.

VAN ERUM, R.; MULIER, M.; CARELS, C.; VERBEKE, G.; DE ZEGHER, F. **Craniofacial growth in short children born small for gestational age: effect of growth hormone treatment** Journal of dental research. v.76, n.9, p.1579-1586, 1997.

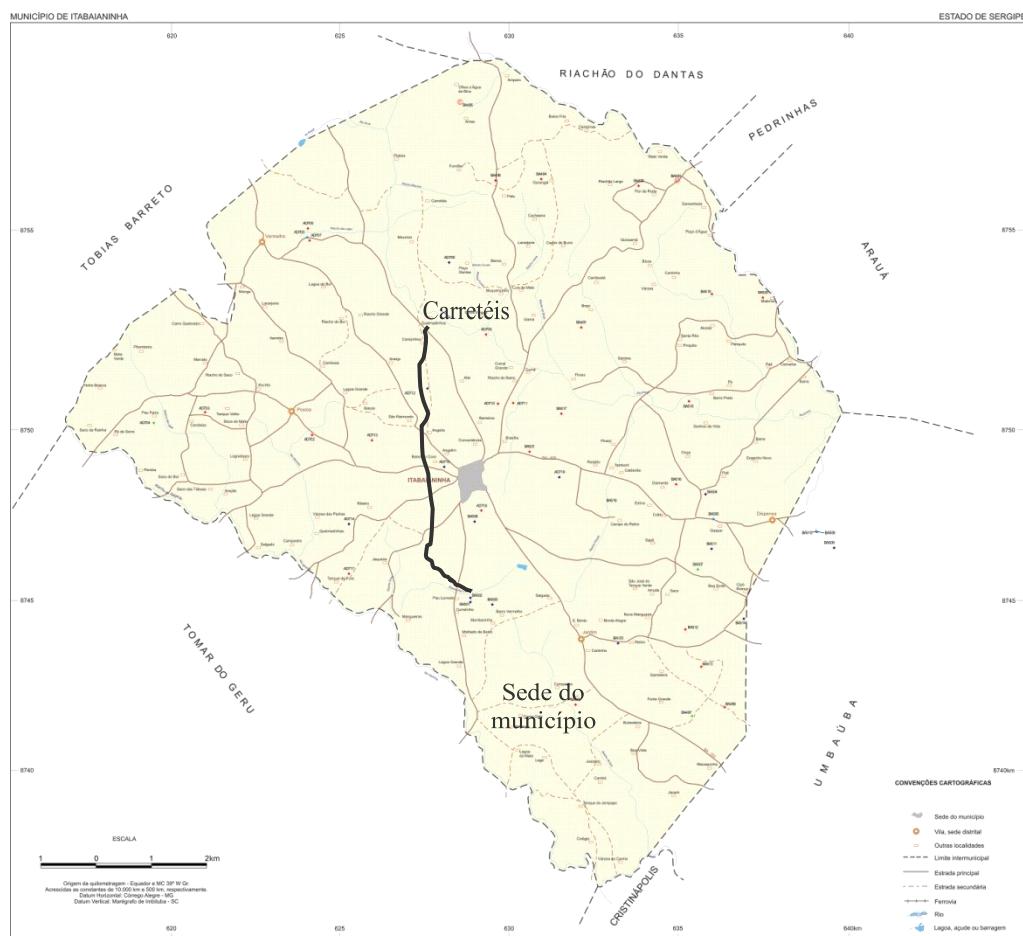
WAJNRAJCH, M. P.; GERTNER, J. M.; HARBISON, M. D.; CHUA JR, S. C.; LEIBEL, R. L. **Nonsense mutation in the human growth hormone-releasing hormone receptor causes growth failure analogous to the little (*lit*) mouse.** Nat. Genet., v.12, p.88-90, 1996.

ANEXO 01**LOCALIZAÇÃO DO MUNICÍPIO****NO ESTADO DE SERGIPE – BRASIL**

ANEXO 02

MUNICÍPIO DE ITABAIANINHA

- 2002 -



ANEXO 03



**MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP**

PARECER N° 1361/2004

Registro CONEP: 10212(Este n° deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Registro CEP: 043/2004

Processo n° 25000.064789/2004-90

Projeto de Pesquisa: "*Consequências da deficiência isolada e vitalícia do hormônio do crescimento*".

Pesquisador Responsável: **Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira**.

Instituição: **Universidade Federal de Sergipe/SE**

Área Temática Especial: Genética humana c/c cooperação estrangeira.

Ao se proceder à análise das respostas ao Parecer CONEP n° 1112/2004, relativo ao projeto em questão, considerou-se que:

- a- Foram atendidas as solicitações do referido parecer.
- b- O projeto preenche os requisitos fundamentais das Resoluções CNS 1S6/96 e 292/99, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos;
- c- O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição supracitada.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "W. Saad Hossne".

WILLIAM SAAD HOSSNE Coordenador da CONEP/CNS/MS

Situação: **Projeto aprovado**

Brasília, 15 de julho de 2004.