

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA**

ANDRÉ LUIZ MAIA DOS SANTOS

**DIMENSÃO DENTÁRIA MÉSIO DISTAL DE ADULTOS COM DEFICIÊNCIA
ISOLADA DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO TRATADOS COM REPOSIÇÃO
HORMONAL**

**ARACAJU, SE
2018**

ANDRÉ LUIZ MAIA DOS SANTOS

**DIMENSÃO DENTÁRIA MÉSIO DISTAL DE ADULTOS COM DEFICIÊNCIA
ISOLADA DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO TRATADOS COM REPOSIÇÃO
HORMONAL**

Monografia apresentada ao Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de cirurgião-dentista.

Área de concentração: Estágio em Clínica Odontológica Integrada.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Alves de Oliveira Neto.

**ARACAJU, SE
2018**

ANDRÉ LUIZ MAIA DOS SANTOS

**DIMENSÃO DENTÁRIA MÉSIO DISTAL DE ADULTOS COM DEFICIÊNCIA
ISOLADA DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO TRATADOS COM REPOSIÇÃO
HORMONAL**

Monografia apresentada ao Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de cirurgião-dentista.

Aprovado em: ____/____/_____.

Prof. Dr. Luiz Alves de Oliveira Neto
Universidade Federal de Sergipe
Orientador

CD. Rafaela Silva Girão
Universidade Federal de Sergipe
1º examinador

Prof. Dr.^a Mônica Silveira Paixão
Universidade Federal de Sergipe
2º examinador

Dedico esta obra aos que me proporcionaram a realização deste curso: aos meus pais, Eliginaldo e Djalma.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que me deu forças para prosseguir firme durante toda a jornada.

Aos meus pais, Djalma e Eliginaldo, por terem me proporcionado todo apoio e que em nenhum momento mediram forças para a realização desse sonho, vocês são os melhores do mundo. Aos meus irmãos Pedro e Andréa obrigado pelo apoio, compreensão e paciência, amo vocês.

A minha namorada Karolline e sua família muito obrigado por tudo, você me deu forças quando eu mais precisava, um anjo que Deus me enviou, te amo.

A todos os meus familiares pelo carinho e torcida durante o curso, em especial a minha avó Bela, e minha tia Renilde pelo apoio fundamental que me deram.

A minha eterna admiração e respeito pelo professor e orientador Luiz Neto, pela oportunidade de participar dessa linha de pesquisa e por toda a paciência e atenção na confecção desse trabalho. Muito obrigado por todo o conhecimento transmitido.

À Associação do Crescimento Físico Humano de Itabaianinha, por todo o suporte dado durante a pesquisa de campo e todo aprendizado adquirido, muito obrigado por estarem sempre tão disposto a participar desta pesquisa.

Aos amigos da linha de pesquisa, Mateus, Evânio e Jéssica, por todo o suporte na realização do trabalho.

À Clínica Sorrimagem, Dra. Juliana Duarte, Dr. Thiago Ramos e funcionários, por cederem gentilmente materiais necessários para a pesquisa e pelo trabalho realizado com sucesso.

A todos os professores do Departamento de Odontologia, pelo conhecimento passado. A turma 2018.1 que me acolheu tão bem, vocês são demais, em especial ao grupo “oi amiguinhos” Rafaela katarine, Rayssa, Ludmila, Evânio, Brunelly, Norma, Sthefanny.

As duplas na qual compartilhei conhecimento, Gislaine, Luciano, Nailson, obrigado pela paciência e risadas durante os atendimentos, valeu!

Aos amigos de curso: Mateus, Bruno, Caio, Fábio, Eduardo, Fabrício, obrigado a todos pela parceria de muitos anos.

Aos pacientes, pela compreensão nessa fase de aprendizado.

A todos que contribuíram direta e indiretamente para a realização desse trabalho, muito obrigado.

RESUMO

SANTOS, A. L. M. Dimensão mésio distal de adultos com deficiência isolada do hormônio do crescimento tratados com reposição hormonal. 2018. 42 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) -Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2018.

Em Itabaianinha-SE, identificou-se uma grande família apresentando uma mutação inativadora do gene receptor do hormônio liberador do hormônio do crescimento. Essa mutação ocasiona uma baixa estatura severa e proporcionada em que o indivíduo se encontra dois desvios padrões abaixo da média da população. O grupo pesquisado realizou durante a fase da adolescência uma terapia de reposição com hormônio de crescimento (GH), resultando em uma estatura aumentada, mas pouco se sabe sobre os efeitos nas dimensões dentárias. Essa pesquisa, precursora, objetiva avaliar as medidas dentárias mésio distais dos pacientes com deficiência isolada e genética do hormônio de crescimento (DIGH) que fizeram o tratamento com GH. Foi realizada a moldagem de 7 pacientes (5 homens e 2 mulheres), os modelos foram obtidos, escaneados e em seguida os dentes foram mensurados de forma digital com software específico. Os dados foram analisados estatisticamente e comparados ao grupo com DIGH que não fez uso de GH. O resultado mostrou que todos as medidas dentárias do grupo DIGH tratados foram semelhantes ao grupo DIGH não tratados. Em conclusão, o uso do GH na infância e adolescência não parece modificar as dimensões mésio distais, devido ao processo de odontogênese já ter sido concluído ou estar em fase final.

Palavras-chave: Hormônio do crescimento humano. Dentição permanente. Crescimento.

ABSTRACT

SANTOS, A. L. M. Dental dimension distal mesio of adults with isolated growth hormone treated with GH. 2018. 42 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia)-Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2018.

In Itabaianinha-SE, a large family was identified as presenting an inactivating mutation of the growth hormone releasing hormone receptor gene. This mutation causes a severe and proportionate short stature in which the individual finds two standard deviations below the population mean. During the adolescent phase, the research group performed a replacement therapy with growth hormone (GH), resulting in increased stature, but little is known about the effects on the dental dimensions. This research, the precursor, aims to evaluate the mesio distal dental measurements of patients with isolated and genetic deficiency of growth hormone (GHD) who underwent GH treatment. Seven patients (5 men and 2 women) were molded, the models were obtained, scanned and then the teeth were measured digitally with specific software. The data were analyzed statistically and compared to the group with DIGH that did not use GH. The result showed that all dental measures of the treated DIGH group were similar to the untreated DIGH group. In conclusion, the use of GH in childhood and adolescence does not seem to modify the distal mesio dimensions because the odontogenesis process has already been completed or is in its final phase.

Keywords: Human growth hormone. Permanition dentition. Growth.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BMP	<i>Bone Morphogenetic Proteins</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
cm	Centímetros
CONEP	Conselho Nacional em Pesquisa
DGH	Deficiência de GH
DIGH	Deficiência Isolada de GH
EGF	<i>Epidermal Growth Factor</i>
GH	<i>Growth Hormone</i>
GHIH	<i>GH Inhibiting Hormone</i>
GHRH	<i>Growth Hormone-Releasing Hormone</i>
IGF	<i>Insulin like Growth Factor</i>
MD	Mésio Distal
SUS	Sistema Único de Saúde
UFS	Universidade Federal de Sergipe

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Município de Itabaianinha.....	22
Figura 2 – Povoado Carretéis.....	22
Figura 3 – Busca ativa domiciliar em campo	22
Figura 4 – Fluxograma dos pacientes com DIGH de Itabaianinha	23
Figura 5 – Exemplo de molde obtido	24
Figura 6 – Captura de tela do <i>software 3Shape 3D Viewer</i> 2014.1 com exemplo de modelo digitalizado pelo <i>scanner 3Shape R-700</i>	25
Figura 7 – Medida MD representada pelo traçado W	26
Figura 8 – Captura de tela da vista anterior de modelo digitalizado sendo analisada no <i>software 3Shape 3D Viewer</i> com a função MD	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Média, desvio padrão e valor de p dos grupos DIGH e DIGH tratado para dados antropométricos, aplicando o teste t	28
Tabela 2 – Média, desvio padrão dos pares dentários superiores dos grupos DIGH e DIGH tratado e valor de p.....	28
Tabela 3 – Média, desvio padrão dos pares dentários inferiores dos grupos DIGH e DIGH tratado e valor de p.....	29

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVO	14
3 REVISÃO DE LITERATURA	15
3.1 Hormônio do crescimento e o eixo GH/IGF-1	15
3.2 Deficiência genética e isolada do GH (DIGH).....	16
3.3 Efeito do uso de GH no tamanho dos dentes	17
4 METODOLOGIA	21
4.1 Área de estudo	21
4.2 Casuística	23
4.3 Mensurações da dimensão dentária MD	24
4.3.1 Obtenção dos modelos de gesso	24
4.3.2 Digitalização dos modelos de gesso	25
4.3.3 Seleção das dimensões dentárias.....	25
4.3.4 Calibração do operador.....	27
4.3.5 Grupos de referência.....	27
4.4 Análise dos dados.....	27
5 RESULTADOS.....	28
6 DISCUSSÃO	30
7 CONCLUSÕES	34
REFERÊNCIAS.....	35
ANEXOS	39
Anexo A – Localização do município de Itabaianinha no estado de Sergipe	39
Anexo B – Município de Itabaianinha	40
Anexo C – Parecer do CONEP.....	41

1 INTRODUÇÃO

A constituição de um indivíduo em sua concepção apresenta crescimento padronizado. Porém, existem alterações que afetam a estatura final do ser. O nanismo é definido quando esta estatura se situa dois desvios padrões abaixo da média de uma população de referência e pode resultar das seguintes alterações: ambientais, cromossômicas como na síndrome de Turner, displasias ósseas como na acondroplasia e de distúrbios endocrinológicos como na deficiência do hormônio do crescimento (GH, *Growth Hormone* em inglês, também chamado por hormônio somatotrópico ou somatropina) (MARTINELLI JUNIOR; AGUIAR-OLIVEIRA, 2005).

Uma nova mutação autossômica recessiva no gene do receptor do Hormônio Liberador do Hormônio de Crescimento (GHRH-R, *Growth Hormone-Releasing Hormone* em inglês), causando uma deficiência isolada do GH que foi descrita por Salvatori et al. em 1999 na cidade de Itabaianinha-Sergipe, nordeste do Brasil. Os “anões de Itabaianinha”, como são conhecidos, apresentam uma Deficiência Isolada de GH (DIGH) severa e não associada a deficiência de outros hormônios hipofisários, devido a uma mutação tipo *splicing* no início do ítron 1 do gene do GHRH-R pela substituição de uma Guanina por Adenina (c.57+1G→A), truncando completamente a expressão do receptor.

Em 2005, Yamaguto e Vasconcelos estudaram 60 modelos de gesso ortodôntico nos quais foram medidas as larguras Mésio Distais (MDs) dos dentes de segundo molar a segundo molar de indivíduos brasileiros leucodermas em ambos os arcos utilizando um paquímetro digital modificado. Os valores das médias individuais dos dentes estudados foram utilizados para elaboração de uma tabela correspondente ao arco superior e inferior.

Em 2007, Oliveira Neto realizou um levantamento clínico das características dentais, orais e faciais dos anões de Itabaianinha, concluindo que a deficiência genética do hormônio do crescimento resultou em: redução das dimensões ósseas faciais, sobretudo da altura facial. Foram evidenciados distúrbios oclusais, maloclusão e apinhamento severo, apresentando clinicamente dentes com proporções desarmônicas à cavidade oral.

Em 2011, Oliveira Neto estudou as características craniofaciais de nove indivíduos adultos com DIGH não tratados com GH, em que foram avaliadas nove medidas lineares e cinco medidas angulares e duas razões: proporção entre a altura

da face posterior e altura da face anterior e proporção entre a altura facial anterior inferior e a altura facial anterior. Foram observados que indivíduos com DIGH tendem a apresentar redução em todas as medidas lineares. Proporcionalmente o comprimento maxilar total foi a dimensão mais reduzida. Exceto pelo ângulo goníaco, as medidas angulares não foram reduzidas, nem as razões faciais, sugerindo que a redução das medidas lineares ocorreu em proporcionalidade.

Litsas et al. (2015) revisaram a influência do hormônio do crescimento nos tecidos orais, em que ressaltou que o GH é um importante regulador da homeostase óssea. Além disso, como um hormônio anabólico, parece ter um papel importante na regulação da remodelação óssea, aumento muscular e desenvolvimento dentário.

Estudos concluíram que o eixo de produção e secreção do GH, o *Insulin Like Growth Factor – I* (GH/IGF-1), fator de crescimento insulina - símile tipo I, parece provocar respostas variáveis na região craniofacial e desempenha um papel importante na regulação do crescimento durante a infância e adolescência. Isso afeta especialmente os sítios de crescimento com ossificação endocondral, como a cartilagem condilar, a base craniana. O GH possui o potencial de regular odontogênese, modelagem óssea e remodelação, exercendo seus efeitos anabolizantes tanto no osso trabecular quanto no cortical (LITSAS et al., 2015).

A reposição de GH em geral é uma terapia segura e bem tolerada em pacientes com hipopituitarismo, e os pacientes com DIGH tipo IB (anões de Itabaianinha) são os candidatos mais apropriados por responderem bem a reposição do GH exógeno sem o desenvolvimento de anticorpos bloqueadores (BOGUSZEWSKI, 2001, 2017).

Os custos dessa terapia são extremamente elevados para a grande maioria dos pacientes com hipopituitarismo, bem como para os sistemas de saúde pública em todo mundo, porém é o único tratamento efetivo para a Deficiência do GH (DGH) (ABUCHAM et al., 2003).

Geralmente as dimensões dentárias são avaliadas em modelos de gesso com mensuração manual. Essas medições apresentam como maior dificuldade a possibilidade de desgaste do gesso com o uso contínuo para medições, aumentando o risco a fratura e consequentemente medições alteradas dos dados (PELUSO et al., 2004).

Atualmente essa técnica evoluiu para a digitalização e mensuração associado a um *software*, este modelo digital é considerado um instrumento preciso e confiável, podendo ser aplicado tanto para a prática clínica como para a pesquisa. Com esta

tecnologia, um modelo digital é gerado através do molde ou de um modelo de gesso existente, obtendo uma imagem virtual da arcada do paciente na qual podem ser realizadas as medidas e as análises via um software específico (GREHS, 2009); e devido ao uso da tecnologia digital permite realizar várias medidas e análises sem o danificar (PELUSO et al., 2004).

Pouco se sabe sobre a interferência do GH no tamanho/forma dos dentes. Em estudos com animais (ratos) Young et al. (1995) e Horsey e Kopchick (2003) observaram redução das dimensões dos dentes. Smid et al. (2007) observaram apenas mudanças nas proporções (forma e tamanho) em relações às convencionais, sem alterações nas dimensões dos dentes. Nascimento (2015) realizou mensuração digital dos dentes dos pacientes com DIGH não tratados com GH do município de Itabaianinha na qual notou redução das medidas dentárias MDs tanto em valores absolutos quanto em Escore Desvio Padrão. Costa (2016) mensurou as medidas dentárias cervicoincisais dos pacientes com DIGH não tratados com GH do município de Itabaianinha e obteve com resultados diferenças entre os gêneros nas medidas cervicoincisais, sendo os homens os que apresentavam as medidas reduzidas. Cunha (2017) mensurou as medidas cervicoincisais dos pacientes com DIGH tratados com GH.

Estudos com pacientes tratados com GH iniciaram-se com Cunha no ano de 2017 que utilizou a metodologia já utilizada por Nascimento (2015). Cunha (2017) demonstrou em seu trabalho que o uso do GH não altera a dimensão cervicoincisal dos dentes do grupo tratado quando comparado a não tratado, com exceção do segundo pré-molar inferior, canino e incisivo central inferior.

Diante disso, o presente trabalho realizou a avaliação das características morfológicas dos modelos dentários de adultos com deficiência isolada e vitalícia do hormônio do crescimento e que realizaram tratamento com GH ainda na fase da adolescência, comparando com os que não fizeram a terapia de reposição hormonal.

2 OBJETIVO

Avaliar as medidas dentárias MDs dos pacientes com deficiência isolada e genética do hormônio de crescimento que fizeram o tratamento com GH.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Hormônio do crescimento e o eixo GH/IGF-1

A hipófise ou glândula pituitária, é uma pequena glândula situada na sela turca (cavidade óssea na base do crânio), responsável pela secreção de hormônios que desempenham papel importante no controle das funções metabólicas de todo o organismo. Dentre esses hormônios hipofisários encontra-se o hormônio do crescimento (MARTINELLI JUNIOR; AGUIAR-OLIVEIRA, 2005).

O GH é um hormônio peptídico secretado principalmente pela hipófise anterior. Sua secreção ocorre em um padrão pulsátil e seu nível de soro varia muito ao longo do dia diminuindo na idade avançada. O GHRH (*Growth Hormone-Releasing Hormone*) sinaliza para a hipófise anterior para liberar o GH, que quando liberado vai sinalizar para outros tecidos principalmente o fígado para produzir o IGF-1 que é um fator de crescimento semelhante a insulina e exerce um feedback negativo sobre a secreção de GH (LITSAS et al., 2013).

O GH atua promovendo o crescimento de todo o corpo, influenciando na síntese de proteínas, multiplicação das células e diferenciação celular (BOGUSZEWSKI, 2001). A secreção dos hormônios hipofisários é controlada pelos

hormônios de liberação e inibição hipotalâmicos, respectivamente: hormônio de liberação do GH e Hormônio de Inibição do GH ou somatostatina (GHIH, *Growth Hormone Inhibiting Hormone*). A ligação do hormônio liberador de GH ao seu receptor GHRH-R é um dos estímulos para a produção e secreção do GH (SALVATORI, 2004).

Os efeitos biológicos do GH são em grande parte mediados pela produção do IGF-1 produzidos na maioria dos órgãos e tecidos, sendo o fígado a principal fonte dos IGFs circulantes (BOGUSZEWSKI, 2001; MARTINELLI JUNIOR et al., 2002).

Na formação do crescimento, o GH atua diretamente nos receptores da cartilagem dos ossos e indiretamente através do estímulo à produção hepática e tecidual do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), maior responsável pelos seus efeitos biológicos (SALVATORI, 2004).

Além de atuar no crescimento ósseo e dos tecidos moles, o GH participa do controle de processos fisiológicos como o metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas, manutenção da força e massa muscular e composição corporal (BARRETO et al., 1999).

3.2 Deficiência genética e isolada do GH (DIGH)

Wajnrajch et al. (1996) identificaram na Índia a primeira mutação GHRH humana, em uma família com deficiência isolada de GH.

Salvatori et al. em 1999 identificaram no Brasil uma nova mutação autossômica recessiva inativadora no gene do GHRH na comunidade de Itabaianinha. O município de Itabaianinha situa-se à aproximadamente 120 km de Aracaju, no sul do estado de Sergipe, com 38,9 mil habitantes, destes, 19,5 mil na zona rural. Este grupo foi inicialmente descrito em 1994 em jornais, e em 1995 iniciou-se um estudo clínico e genético dos sujeitos de baixa estatura. Em todo o mundo, existem apenas três outras genealogias com deficiência isolada do GH devido a uma mutação no gene do receptor do GHRH. Essas três famílias apresentam uma troca de Guanina por Timina no exón 3, e são conhecidas por: anões de Bombain (Índia), anões de Sindh (Paquistão) e anões de Delf (Sri Lanka). Tanto a mutação de Itabaianinha como os de Bombain, Sindh e Delf provocam um truncamento do receptor do GHRH, assim as características clínicas são similares e representam um fenótipo típico deste tipo de deficiência.

No nordeste do Brasil, no município de Itabaianinha há 20 anos é estudados a família de 105 indivíduos com a deficiência isolada do GH, portadora de uma mutação homozigota do gene do receptor GHRH, esses indivíduos exibem uma resposta significativamente reduzida aos testes de estimulantes e hipoplasia anterior (AGUIAR-OLIVEIRA et al., 2017).

Os anões de Itabaianinha possuem baixa estatura proporcional e as seguintes características fenotípicas: diminuição da estatura severa, fronte proeminente, redução vertical da face (*fascies de boneca*), voz com timbre alto e agudo, pele precocemente enrugada, cabelos finos e difundidos, e esparsos. Ainda assim, as dosagens de outros hormônios hipofisários tireoidianos, gonodais e prolactina foram normais (MARTINELLI JUNIOR; AGUIAR-OLIVEIRA, 2005).

Devido ao isolamento geográfico da cidade de Itabaianinha, e do alto índice de casamentos consanguíneos (SALVATORI et al., 1999) a propagação desta mutação é facilitada e então as cópias dos alelos com a mutação *splicing*, no início do ítron 1 do gene receptor do GHRH pela substituição de uma Guanina por Adenina (IVS1+1, G→A).

Deficiência de GH foi determinada por Souza et al. em 2004, com base no padrão de herança determinante por desordens mendelianas. Existem pelo menos quatro desordens: DIGH IA, DIGH IB, DIGH II e DIGH III.

A DIGH de Itabaianinha é do tipo IB com GH bastante diminuído, pico máximo do GH obtido foi 1,0 ng/ml (SALVATORI, 2004), bem abaixo de 3 ng/ml, o qual define DGH muito severa e a dosagem do IGF-1 foi extremamente baixa (BARRETTO et al., 1999). Porém as dosagens dos outros hormônios hipofisários, tireoidianos, gonodáis e prolactina foram normais (MARTINELLI JUNIOR; AGUIAR-OLIVEIRA, 2005).

Os indivíduos com DIGH possuem uma baixa estatura proporcional. As dimensões ósseas das mãos, pés, cintura escapular, pélvica e crânio (OLIVEIRA et al., 2003) são proporcionalmente reduzidas, cogitando o efeito uniforme do GH no crescimento dos ossos.

A massa magra estimada pela interactância de infravermelho está diminuída em crianças e adolescentes com DIGH, e essa diferença é mais acentuada no fim da puberdade do que na infância, sugerindo um papel importante do GH associado aos esteroides sexuais no estabelecimento da massa muscular e da composição corpórea normal (BARRETTO et al., 1999).

3.3 Efeito do uso de GH no tamanho dos dentes

A ação do uso do GH em pacientes com DIGH no formato dos dentes ainda não é comprovado. Bevis et al. (1977) examinaram em ratos portadores de nanismo hipofisário as modificações pós-tratamento com GH. Os autores perceberam que os ratos anões apresentavam o tamanho normal dos dentes, com erupção retardada em 25% dos casos; maxila e mandíbula com crescimento reduzido devido à falta do crescimento do ramo mandibular. Os autores constataram que após a aplicação de GH ocorreu o crescimento craniofacial nos côndilos e nas suturas do crânio, com modificações mínimas na erupção dentária. As dimensões dentárias não foram determinadas.

Sarnat et al. (1988) investigaram dois grupos de anões, um com deficiência isolada do hormônio do crescimento tratados por dois anos com GH e outro grupo com hipopituitarismo do tipo Síndrome de Laron não tratados com GH, já que não se beneficiariam do tratamento. Foram investigadas a idade dental, amplitude do arco e largura dos dentes. Concluiu-se que a terapia com GH não acelerou a idade dental,

mas apresentou progresso na idade óssea, aumentou o comprimento do arco mandibular, mas não o maxilar e os pacientes não medicados indicaram menor largura dos dentes quando contraposto ao grupo tratado.

Ito et al. (1993) avaliaram um grupo de 18 crianças de baixa estatura idiopática antes e durante o tratamento de reposição de GH. Como resultado foi verificado um aumento relevante de estatura, mas não foram constatadas mudanças nas dimensões dos dentes.

Young et al. (1995) avaliaram os papéis do GH e do IGF-1 durante o desenvolvimento de formação dentária e constatou que crianças com nanismo hipofisário apontaram hipodontia, microdontia, distúrbios na erupção dos dentes permanentes, e crescimento ósseo retardado. Estas pesquisas foram estabelecidas em modelos animais denominados *Hypox rats* (ratos com seccionamento da hipófise) que devido à desvantagem de ocasionar a deficiência de outros hormônios hipofisários, foram repostos pelos *Oxford dwarf rats* que mostraram deficiência seletiva do GH, 5% da secreção normal, e níveis normais dos demais hormônios hipofisários. Com o início desta pesquisa, o autor certificou-se de que o processo morfológico e histológico dos dentes depende provavelmente das ações do GH na proliferação e diferenciação celular. O desenvolvimento dental é menos acometido que a maturação óssea em função da idade cronológica, porém indicando um tamanho reduzido da coroa. As modificações na estrutura óssea (desenvolvimento dos maxilares e do osso alveolar) podem ser percebidas após tratamento com reposição do GH, porém nenhuma alteração no desenvolvimento dentário humano tem sido descrita. O êxito do tratamento com GH depende da idade de início e do tempo de duração da terapia de reposição. A aplicação excessiva de GH leva a produção de cimento nos ápices radiculares de molares, hipercentrose, devido à sensibilidade dos pré-cementoblastos a este hormônio. O GH e o IGF-1, principalmente o IGF-1, são cruciais na diferenciação do órgão do esmalte, do folículo dentário e no processo de formação e deposição da matriz de dentina; com ações que provavelmente alterem a expressão do Fator de Crescimento Epidérmico (EGF, *Epidermal Growth Factor* em inglês), com uma possível conexão entre GH, EGF e o receptor do EGF (EGF-R) o que provavelmente elucidaria os efeitos do GH na erupção dentária.

Segundo Li et al. (1998), o GH amplia a formação óssea, as proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs, *Bones Morphogenetic Proteins* em inglês) e os tecidos duros

do dente: dentina, cimento e esmalte. Em um estudo in vitro com fibroblastos da polpa de dentes humanos, os autores confirmaram que o GH e O IGF-1 são capazes de estimular duas importantes proteínas morfogenéticas: BMP-2 envolvidas nos estágios finais da formação dentária, e a BMP-4, nos iniciais. Os resultados desta pesquisa, apontam que tanto o GH como o IGF-1 induzem esses BMPs, e, além disso, o GH consegue estimular as BMPs mesmo com o bloqueio do IGF-1.

Vallejo-Bolaños et al. (1999) estudaram a relação entre a idade óssea, idade cronológica e idade dentária em crianças com DGH. O grupo era composto de 25 crianças, com idade entre 6 e 18 anos, destes 16 eram do sexo masculino e 9 do sexo

feminino. A idade dentária foi estimada a partir de ortopantogramas (*haavick methods*), e comparado com a idade óssea pelos padrões de *Greulich e Pyle* e idade cronológica. Após 2,5 anos de terapia com hormônio, tanto a idade dentária como a idade óssea, mostraram atraso significativo em comparação com a idade cronológica.

Krekmanova et al. (1999) pesquisaram um grupo de crianças saudáveis de baixa estatura divididas em dois grupos, um com 24 integrantes composto pelos indivíduos com deficiência de GH e outro grupo sem deficiência de GH, composto por 19 indivíduos. Os pacientes com deficiência de GH foram tratados com a reposição deste hormônio. Como resultado, os que fizeram uso da reposição hormonal apresentaram aceleração na maturidade dental enquanto os que não fizeram a aceleração foi menos pronunciada. Não foram observadas grandes diferenças entre o tamanho dos dentes dos dois grupos.

Hass et al. (2001) investigaram a ação do uso da reposição de GH em um grupo de 28 pacientes com Síndrome de Turner. O tratamento resultou em aumento da estatura dos portadores da síndrome, porém não foram notados aumentos significativos da mandíbula e maxila. As características da face da síndrome Turner de permaneceram, e não foi verificada nenhuma alteração no desenvolvimento das unidades dentárias.

Smid et al. (2007) pesquisaram a relação do tamanho e forma da dentina e o nível de hormônio do crescimento em roedores com modelos genéticos denominados: *GH-Excess* (gigantes), *GH-Antagonist* (modelo anão 1), *GH-R Knockout* (modelo anão 2), por meio de análise das medidas morfométricas de dentes descalcificados e análise comparando as dimensões das camadas dos tecidos dentários. Os autores concluíram que as ações do GH são mediadas pela indução das BMPs e do IGF-I, influenciando tanto o desenvolvimento da coroa como o da raiz antes e durante a

dentinogênese, porém os tamanhos dos dentes não sofreram modificações proporcionais, e como resultado a não alteração do tamanho e a forma da dentina.

4 METODOLOGIA

A presente pesquisa está inserida 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 aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Sergipe (UFS) sob CAEE 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 CEP da UFS conforme parecer nº. 1361/2004, registrado no CEP sob o nº 043/2004, e no Conselho Nacional em Pesquisa (CONEP) sob o nº 10212 (Anexo C). 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 (Figura 1) localiza-se na zona oeste do Centro-Sul do Estado de Sergipe, a aproximadamente 120 km da capital Aracaju (Anexos A e B). Possui cerca de 40 mil habitantes e área territorial de 478 km². As famílias dessa região apresentam como atividade de sustento a agricultura e as olarias artesanais. Embora oriundos do meio rural, a grande maioria dos anões e seus familiares estão em fase de urbanização, como foi possível observar na busca ativa domiciliar em campo (Figura 3). A frequência fenotípica da DIGH em Itabaianinha é bastante elevada (1:279), tornando-se menor se considerarmos Carretéis (1:32) (Figura 2), um aglomerado rural a 14 km ao noroeste do município, onde nasceram os anões e todos os seus ancestrais (SOUZA, 1997).

Figura 1 – Município de Itabaianinha



Fonte: AUTOR, 2018

Figura 2 – Povoado Carretéis



Fonte: AUTOR, 2018

Figura 3 – Busca ativa domiciliar em campo

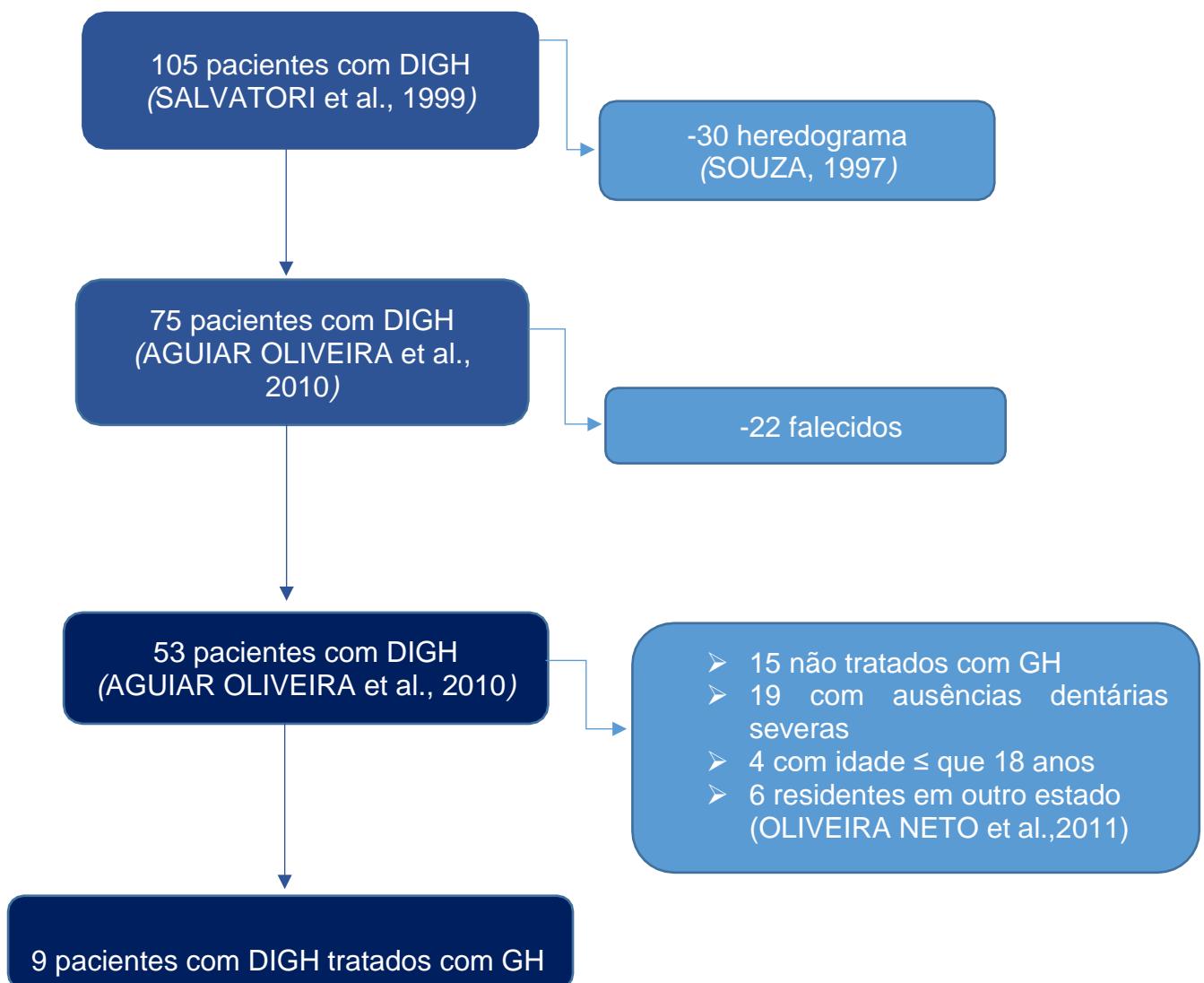


Fonte: AUTOR, 2018

4.2 Casuística

O tratamento da reposição do GH foi realizado em nove pacientes como é possível visualizar na figura 4 (BARRETO et al., 1999; SALVATORI et al., 1999), dos quais dois não puderam ser encontrados devido à dificuldade de localização.

Figura 4 – Fluxograma dos pacientes com DIGH de Itabaiana



Fonte: AUTOR, 2018.

Dessa forma, a pesquisa atingiu a amostra final de sete pacientes (77,7% da população em estudo), sendo 5 mulheres e 2 homens. Os exames genéticos e laboratoriais foram realizados em estudos anteriores a este trabalho (BARRETO et al., 1999; SALVATORI et al., 1999). Os pacientes apresentam os critérios de inclusão:

- Idade superior a 18 anos;

- Mutação IVSI + 1 G → A no GHRH-R no cromossomo 7p14 (SALVATORI et al., 1999);
- Baixa secreção de IGF-1;
- Tratamento prévio com GH (GLEESON et al., 2007);
- Ausência de próteses dentárias;
- Ausência de alterações no contorno gengival;
- Ausência de hábitos parafuncionais.

4.3 Mensurações da dimensão dentária MD

4.3.1 Obtenção dos modelos de gesso

As moldagens foram realizadas utilizando-se moldeiras plásticas (Morelli, Sorocaba, São Paulo, Brasil) com alginato (Jeltrate, Dentsply, Petrópolis, Rio de Janeiro, Brasil), respeitando as instruções de manipulação conforme o fabricante. O gesso utilizado foi do tipo pedra especial (Durone IV, Dentsply, Petrópolis, Rio de Janeiro, Brasil). O molde foi lavado em água corrente e desinfetado com pulverização de hipoclorito de sódio durante 10 minutos. O molde foi lavado novamente com água corrente. O gesso foi manipulado conforme orientações do fabricante quanto à proporção e à manipulação do pó e do líquido, sendo vazado sob vibração. O conjunto molde/modelo descansou até a presa final. Por fim os modelos foram recortados, removendo os excessos, nivelando as bases e aparando as bordas de contorno vestibular e posterior (Figura 5).

Figura 5 – Exemplo de modelo obtido

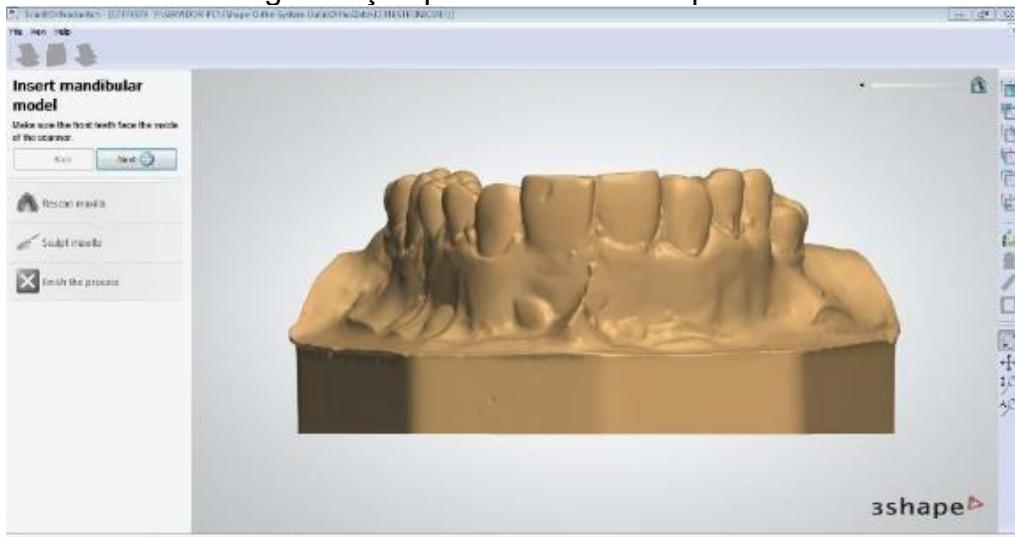


Fonte: AUTOR, 2018.

4.3.2 Digitalização dos modelos de gesso

A imagem de cada modelo de gesso foi obtida utilizando-se a técnica de escaneamento a laser não destrutiva, sendo a leitura feita por meio de varredura de superfície a laser (3Shape R -700, 3Shape A/S, Copenhague, Dinamarca) sem contato com o modelo, com precisão de 0,005" e 400 pontos por polegada. As medidas e análises foram realizadas usando as ferramentas do aplicativo do software 3Shape 3D Viewer 2014.1 (Figura 6).

Figura 6 – Captura de tela do software 3Shape 3D Viewer 2014.1 com exemplo de modelo digitalização pelo scanner 3Shape

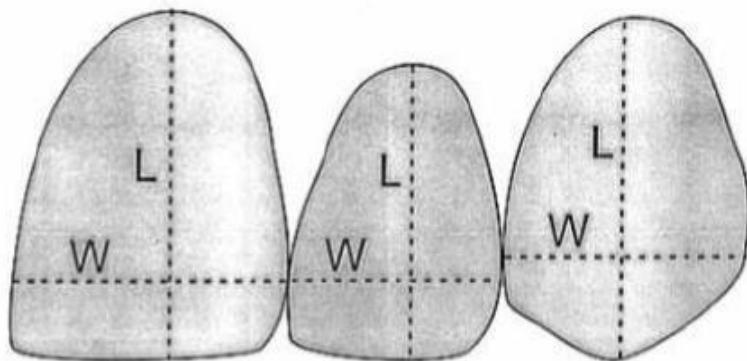


Fonte: AUTOR, 2018.

4.3.3 Seleção das dimensões dentárias

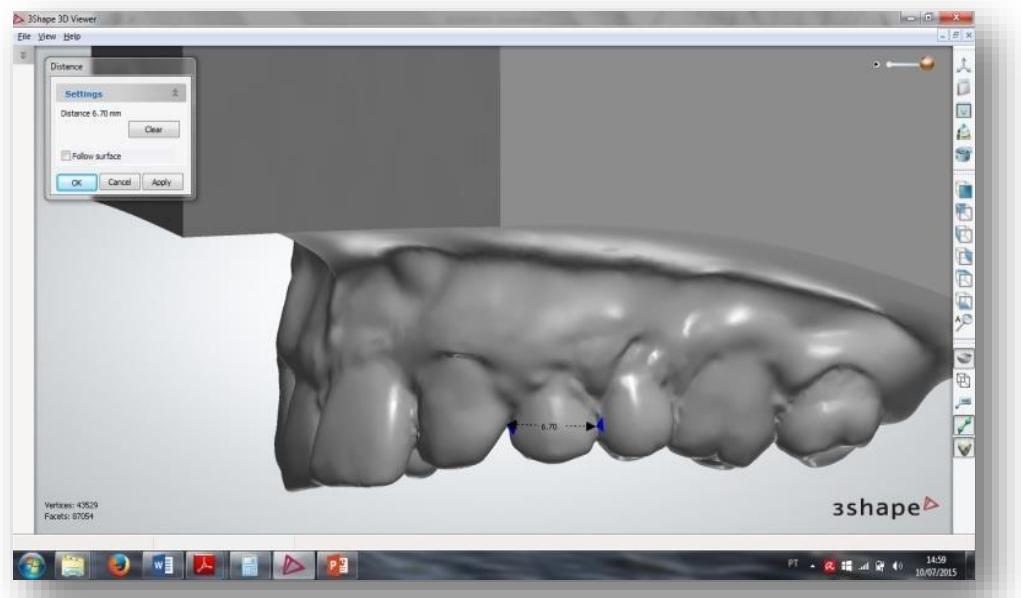
Os modelos foram mensurados por um mesmo profissional (o autor deste trabalho) sendo analisadas as medidas MD, que foram obtidas sistematicamente sob condições padronizadas, a partir do quadrante superior esquerdo para o quadrante superior direito. Em seguida, a partir do quadrante inferior esquerdo para o quadrante inferior direito de todos os dentes presentes nos modelos. A medida MD (Figuras 7 e 8) foi obtida a partir da distância do ponto de contato mesial ao ponto do contato distal traçando uma linha reta na face vestibular (STERRENT et al., 1999). Foram mensuradas as unidades dentárias de 25 a 15 e de 35 a 45.

Figura 7 – Medida MD representada pelo traçado W.



Fonte: STERRENT et al, 1999.

Figura 8 – Captura de tela da vista anterior de modelo digitalizado sendo analisada no software 3Shape 3D Viewer com a função MD.



Fonte: AUTOR, 2018.

As medidas MD foram realizadas três vezes, sendo gerada uma média de cada dente. Em seguida foi realizado o agrupamento por par dentário, utilizando o valor absoluto do dente homônimo (ex: MD 1.2 e MD 2.2) para gerar uma média única por tipo de dente. Nos casos de dentes ausentes, esta média não foi realizada, sendo utilizado o valor do dente homônimo. Cada par dentário foi denominado de superior ou inferior (exemplo: incisivo central superior, média dos incisivos centrais superiores

esquerdo e direito). Dentes parcialmente irrompidos na cavidade bucal, portadores de coroas protéticas, cáries ou restaurações extensas foram excluídos.

4.3.4 Calibração do operador

Para a calibração do operador (o autor deste trabalho) um paciente não incluído na amostra foi utilizado para treinamento do *software*, onde seu modelo foi digitalizado. Foram realizadas medidas da distância MD por três vezes com o aplicativo do *software 3Shape 3D* e feita a análise estatística. Quando o desvio padrão entre as medidas foi menor que 0,4 mm, o operador foi considerado calibrado (BROOK et al., 2009).

4.3.5 Grupos de referência

Para comparar a influência do GH no tamanho MD foi utilizado um grupo de referência denominado ‘grupo DIGH’, que foi composto de 14 pacientes com a deficiência do hormônio do crescimento sem realizar qualquer tipo de reposição hormonal (COSTA, 2016; NASCIMENTO, 2015). O grupo teve seus modelos digitais obtidos com a mesma metodologia do presente trabalho, devido à inserção na mesma linha de pesquisa deste.

4.4 Análise dos dados

Os dados foram realizados com tabulação no programa *Microsoft Excel 2013*, e posteriormente com confecção de gráficos, para facilitar a visualização dos resultados.

A análise estatística foi realizada no programa *Statistical Product and Service Solutions – SPSS - para Windows*, versão 15 (2006), com a execução do *One-Sample T* teste utilizado para verificar se há diferença entre os valores absolutos com o grupo controle, um valor menor que 0,05 foi considerado significativo ($p < 0,05$).

5 RESULTADOS

A análise foi realizada com os dados de 14 pacientes portadores de DIGH e não tratados com GH (grupo DIGH); 7 pacientes portadores de DIGH e tratados com GH (grupo DIGH tratado).

Pode-se observar, na tabela 1, que houve diferença na idade entre os dois grupos. Na estatura do grupo DIGH tratados observou-se uma diferença estatisticamente significativa comparado a do grupo DIGH. A tabela 1 apresenta os dados de idade e estatura dos dois grupos.

Tabela 1 – Média, desvio padrão e *p*-valor dos grupos DIGH e DIGH tratado para dados antropométricos, aplicando o teste t.

	DIGH	DIGH TRATADO	VALOR DE <i>P</i>
IDADE	$31,35 \pm 10,42^*$	$21,7 \pm 2,42^*$	0,000
ESTATURA	$126,42 \pm 8,64^*$	$142,54 \pm 5,92^*$	0,000

Nota.

* diferença entre gêneros estatisticamente significante ($p \leq 0,05$) no mesmo grupo.

Os valores das medidas MDs dos dentes superiores dos dois grupos se encontram dispostos na tabela 2. Houve um comportamento semelhante entre o grupo DIGH e DIGH tratado. Todas as medidas do grupo DIGH tratado foram equivalentes quando comparado aos do DIGH. Assim, não apresentando nenhuma diferença significativa conforme descrito no valor de *p*.

Tabela 2 – Média, desvio padrão dos pares dentários superiores dos grupos DIGH e DIGH tratado e valor de *p*.

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7
DIGH	$7,9 \pm 0,5$	$6,1 \pm 0,4$	$6,6 \pm 0,6$	$6,0 \pm 0,3$	$5,6 \pm 0,4$	$9,4 \pm 0,4$	$7,9 \pm 0,8$
DIGH TRATADO	$7,6 \pm 0,5$	$5,9 \pm 0,5$	$6,8 \pm 0,3$	$5,9 \pm 1,3$	$6,0 \pm 0,5$	$9,3 \pm 0,2$	$8,1 \pm 0,4$
VALOR DE <i>P</i>	n.s. (0,269)	n.s. (0,640)	n.s. (0,477)	n.s. (0,902)	n.s. (0,093)	n.s. (0,395)	n.s. (0,545)

Notas.

Diferença estatisticamente significativa aplicando o teste t ($p \leq 0,05$).

S - Dentes da arcada superior

Os valores das medidas das dimensões dentárias MDs inferiores dos dois grupos se encontram dispostos na tabela 3. Também houve um comportamento uniforme entre o grupo DIGH e o grupo DIGH tratado. Não encontramos dados estatisticamente significativos entre os dois grupos.

Tabela 3 – Média, desvio padrão dos pares dentários inferiores dos grupos DIGH e DIGH tratado e valor de p .

	I1	I2	I3	I4	I5	I6	I7
DIGH	5,1±0,4	5,7±0,3	6,0±0,3	6,0±0,5	6,0±0,4	10,0±0,3	8,7±1,0
DIGH TRATADO	5,4±0,3	5,6±0,4	6,4±0,5	6,3±0,5	6,0±0,5	10,2±0,9	8,6±1,9
VALOR DE P	n.s. (0,140)	n.s. (0,707)	n.s. (0,089)	n.s. (0,263)	n.s. (0,121)	n.s. (0,663)	n.s. (0,905)

Notas.

Diferença estatisticamente significativa aplicando o teste t ($p \leq 0,05$).

I - Dentes da arcada Inferior

6 DISCUSSÃO

O presente estudo é pioneiro no estudo com mensuração das medidas MDs dos dentes de um grupo homogêneo de adultos com DIGH que realizaram tratamento com GH.

Os pacientes com DIGH tratados com GH estudados nesse trabalho receberam a terapia de reposição hormonal durante a infância e/ou adolescência (idade média de 12,8 anos), por um período mínimo de 24 meses (GLEESON et al., 2007). O resultado apresentado foi de um aumento na estatura ($142,54 \pm 5,92$ centímetros - cm) e ($126,42 \pm 8,64$ cm) quando comparado ao grupo que não recebeu o tratamento.

Os valores absolutos dos pares dentários dos pacientes com deficiência isolada do hormônio do crescimento foram estatisticamente iguais quando comparados ao grupo DIGH sem tratamento. O resultado desta pesquisa sugere que não houve diferença entre os grupos DIGH tratado e DIGH em nenhuma unidade dentária.

A aplicação de hormônio nos pacientes de Itabaianinha não é tão frequente por alguns motivos. Um deles é que o custo dessa terapia é bem elevado para a grande maioria dos pacientes, bem como para o Sistema Único de Saúde (SUS) (ABUCHAM et al., 2003). Os anões de Itabaianinha realizaram a terapia e a fizeram através do SUS. Outro importante fator a ser considerado é o psicológico, o tratamento de reposição envolve a aplicação de injeções diárias nas crianças e adolescentes, o que muitas vezes é desconfortável e pode levar ao abandono do tratamento. Estudos com qualidade do bem-estar social observaram que os pacientes não sentem uma necessidade de crescer, em virtude de que seus familiares tem uma boa qualidade de vida, tornando a baixa estatura severa uma escolha normal (BARBOSA et al., 2009). O tratamento também é restrinido muitas vezes pela idade, o efeito do GH em relação ao crescimento tem a sua fase correta para promover o aumento de estatura. Ou seja, quando há calcificação das epífises não há mais crescimento. Para constatar esse fato são realizadas radiografias carpalas.

Uma limitação da pesquisa é o pequeno número de pacientes investigados, o que não pode ser modificado, visto que a amostra não pode ser ampliada. O grupo estudado é restrito, o trabalho é realizado com os pacientes diagnosticados e acompanhados desde 1994. Outra limitação desta pesquisa é que para a realização da coleta de dados deve-se realizar a busca domiciliar ativa em campo, e nem sempre todos os pacientes podem ser localizados. Nessa pesquisa apenas dois pacientes não foram investigados por dificuldade de localização.

Essa mutação existe em alguns países da Ásia; como Índia, Paquistão e Sri Lanka, porém somando nesses três países existem apenas um número bem reduzido, enquanto na cidade de Itabaianinha temos listados 105 indivíduos (SALVATORI et al., 1999), e segundo Aguiar-Oliveira et al. (2010), 53 estão vivos, o que significa que a cidade de Itabaianinha tem a maior coorte dessa mutação no mundo.

Essa pesquisa é um trabalho descritivo e inovador pois compara dois grupos diferentes de pacientes, ambos com a DIGH, porém um grupo que não recebeu tratamento de reposição hormonal e outro que recebeu.

Outros trabalhos realizados anteriormente corroboram o resultado obtido neste trabalho. Nos estudos com roedores no ano de 1977, Bevis et al. observaram que não houve diferença aparente no tamanho dos dentes após a administração do GH, as dimensões exatas não foram determinadas.

Sarnat et al. (1988) não encontraram diferenças significativas entre qualquer um dos grupos analisados: pacientes masculino e feminino com deficiência de IGF-1 com nanismo tipo Laron, porém esses pacientes apresentam características parecidas com os de Itabaianinha, mas com genótipos diferentes.

Na pesquisa de Ito et al. (1993) foi avaliado um grupo de 18 crianças de baixa estatura idiopática antes e durante o tratamento de reposição de GH. Como resultado foi verificado um aumento relevante de estatura, mas não foram constatadas mudanças nas dimensões dos dentes. Tais considerações podem ser inferidas no nosso trabalho uma vez que sua estatura foi aumentada, porém sem aumento dentário.

No estudo de Krekmanova et al. (1999) foram avaliadas alterações em dois grupos de crianças, um com deficiência do GH composto por 24 pacientes com idade média de $12.20 \pm 2,40$ anos e outro sem deficiência do GH com idade média de $11,00 \pm 2,40$ anos. Um dos grupos foi tratado com GH por dois anos e os dois grupos foram comparados com dois grupos controles da mesma idade. Foi medida apenas uma única unidade dentária A única dimensão dentária medida, primeiro molar inferior esquerdo, que foi medida da sua cúspide mesial até o ápice em radiografias panorâmicas com o uso de paquímetro digital. A dimensão do dente mensurado nos pacientes tratados foi de 28.80 ± 2.39 mm contra 28.80 ± 2.45 mm e 29.00 ± 2.44 mm dos seus grupos controles. Nos pacientes não tratados a dimensão foi de 27.21 ± 3.58 mm contra 28.90 ± 2.32 mm e 29.70 ± 2.60 mm dos grupos controles. Não houve diferença estatística entre os grupos. O trabalho de Krekmanova et al. (1999)

distingue-se deste por ter medido apenas um dente da coroa até o ápice, e ter sido realizado em crianças com nanismo idiopático e ter mensurado as dimensões na radiografia panorâmica. Apesar dessas diferenças, os resultados obtidos corroboram com os nossos resultados, já que não houve influência da reposição hormonal na dimensão dentária.

Portadores da Síndrome de Turner com idade entre 4,4 e 19 anos tratados com GH foram estudados em 2001 por Hass et al., a pesquisa consiste em análise de radiografias panorâmicas e céfalométricas. Os autores não observaram mudanças nos dentes e dimensões detalhadas não foram realizadas. O trabalho de Hass distingue-se deste por se tratar de uma patologia diferente (Síndrome de Turner), em contrapartida mostra o tratamento com GH que no caso também não apresentou mudanças nas unidades dentárias.

Nascimento (2015) pesquisou as medidas MDs em pacientes com DIGH não tratados com o GH e comparou com um grupo controle de estatura normalmente, os valores absolutos dos pares dentários foram menores quando comparado ao grupo controle. O estudo de Nascimento (2015) diferencia deste por não comparar as medidas com um grupo tratados com GH.

Cunha (2017) analisou as medidas cervicoincisais de pacientes com DIGH tratados com GH, comparando com um grupo que não fez o uso do GH e com um grupo controle, não foi observado dimorfismo sexual na amostra e também não foi constatado nenhum crescimento dos elementos dentários o que corrobora com nosso estudo.

A odontogênese é um processo embriológico complexo do dente que inicia por volta da sexta semana de vida do embrião com a formação da lámina dentária que dará origem ao arco dentário. Em certos pontos ao longo da lámina dentária, a atividade proliferativa continuará formando os órgãos do esmalte correspondentes aos germes dos dentes decíduos. Cada órgão do esmalte mudará sua forma e tamanho no decorrer do seu desenvolvimento, e essa contínua modificação dos germes dentais é estudada didaticamente em estágios: iniciação, proliferação, histodiferenciação, morfodiferenciação, aposição, calcificação e erupção.

Os efeitos dos fatores de crescimento no desenvolvimento dental ainda não são totalmente conhecidos. A forma e o tamanho do futuro dente são estabelecidos pela morfodiferenciação, nesta etapa ocorre o delineamento da futura junção amelodentinária, definindo um projeto de crescimento para os gemes dentários onde

as células se diferenciam em: ameloblastos, odontoblastos e cementoblastos, responsáveis respectivamente pela produção do esmalte, dentina e cimento, tecidos mineralizados que preenchem o arcabouço do dente em formação.

Os dentes permanentes, quando possuem predecessor decíduo, desenvolvem-se através de uma proliferação epitelial do germe deste, durante a fase de capuz. Quando não possuem predecessor decíduo, desenvolvem-se através de uma extensão da lâmina dentária (KATCHBURIAN; ARANA, 2004). O início da calcificação dos dentes permanentes já pode ser observado desde o primeiro mês de vida, no caso do primeiro molar inferior, e pode ir até dos 18 aos 25 anos quando termina o desenvolvimento dos terceiros molares (NELSON, 2014).

O GH atua no crescimento e desenvolvimento humano sendo essencial durante a infância e adolescência (BARRETO et al., 1999). O desenvolvimento craniofacial recebe influências hormonais de forma idêntica aos demais tecidos do corpo humano, mas, os dentes de maneira distinta apresentam um processo de formação embriológica, desenvolvimento e erupção diferenciados. A reposição hormonal é normalmente feita quando o processo de odontogênese já está concluído ou em fase final.

Considerando os achados do presente estudo, pode-se inferir que a aplicação de reposição hormonal não aumenta dimensão MD talvez por ser estabelecida na fase pós-natal, uma vez que os dentes já se encontram formados no período intrauterino (RIBEIRO et al., 2013), não apresentando malformação dos elementos dentais (OLIVEIRA NETO, 2007).

Futuros estudos abrangendo análises histológicas podem elucidar ainda, se a utilização do GH, pode de fato alterar as camadas durante a formação dentária.

7 CONCLUSÕES

Os pacientes com DIGH tratados com a terapia de reposição hormonal não apresentam aumento da dimensão dentária MD em relação aos que não foram tratados com a terapia de reposição.

O uso do GH na infância e adolescência não parece influenciar diretamente o tamanho MD dentário.

REFERÊNCIAS

- ABUCHAM, J. et al. Terapia de reposição hormonal no hipopituitarismo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 47, n. 4, p. 492-508, ago. 2003.
- AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. et al. Longevity in untreated congenital growth hormone deficiency due to a homozygous mutation in the GHRH receptor gene. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 95, n. 2, p. 714-721, feb. 2010.
- AGUIAR-OLIVEIRA, Manuel H. et al. The multiple facets of GHRH/GH/IGF-I axis: lessons from lifetime, untreated, isolated GH deficiency due to a GHRH receptor gene mutation. **European Journal of Endocrinology**, v. 177, n. 2, p. R85-R97, 2017.
- BARBOSA, J. A. et al. Quality of life in congenital, untreated, lifetime isolated growth hormone deficiency. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34, n. 6, p. 894-900, july 2009.
- BARRETO, E. S. A. 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. **Clinical Endocrinology**, v. 51, n. 5, p. 559-564, nov. 1999.
- BEVIS, R. R. et al. Facial growth response to human growth hormone in hypopituitary dwarfs. **The Angle Orthodontist**, v. 47, n. 3, p. 193-205, july 1977.
- BOGUSZEWSKI, C. L. Genética molecular do eixo GH-IGF1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 45, n. 1, p. 5-14, jan./fev. 2001.
- _____. Update on GH therapy in adults. **F1000Research**, v. 6, n. p., nov. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5691372/>>. Acesso em: 11 jul. 2018.
- BROOK, A. H. et al. Variability and patterning in permanent tooth size of four human ethnic groups. **Archives of Oral Biology**, v. 54, n. 1, p. S79-S85, dec. 2009.
- COSTA, N. J. R. **Dimensões dos dentes ântero-superiores em adultos com deficiência isolada do hormônio do crescimento.** 2016. 45 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em 2016)-Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2016.
- CUNHA, M. M. C. **Dimensão dentária cervicoincisal de adultos com deficiência isolada do hormônio do crescimento tratados com hormônio do crescimento.** 2017. 42 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em 2017)-Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2017.
- GLEESON, H. et al. Metabolic effects of growth hormone (GH) replacement in children and adolescents with severe isolated GH deficiency due to a GHRH receptor mutation. **Clinical Endocrinology**, v. 66, n. 4, p. 466-474, jan. 2007.

GREHS, Betina. **Exatidão, precisão e reprodutibilidade de medidas dentárias em modelos de gesso e imagem tridimensional.** 2009. 75 f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas de Araraquara, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araraquara, 2009).

HASS, A. D. et al. The effect of growth hormone on craniofacial growth and dental maturation in Turner syndrome. **The Angle Orthodontist**, v. 71, n. 1, p. 50-59, feb. 2001.

HORSEY, G. D.; KOPCHICK, J. J. **Growth hormone receptor defects:** effect on tooth morphology and structure. The 32nd Annual Meeting and Exhibition of the AADR, San Antonio, Texas, USA, 2003.

ITO, R. K. et al. The influence of growth hormone (rhGH) therapy on tooth formation in idiopathic short statured children. **American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics**, v. 103, n. 4, p. 358-364, apr. 1993.

KATCHBURIAN, E.; ARANA, V. **Histologia e embriologia oral:** texto, atlas, correlações clínicas. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 388 p.

KREKMANOVA, L. et al. Dental maturity in children of short stature-a two-year longitudinal study of growth hormone substitution. **Acta Odontologica Scandinavica**, v. 57, n. 2, p. 93-96, apr. 1999.

LI, H. et al. Growth hormone and insulin-like growth factor i induce bone morphogenetic proteins 2 and 4: a mediator role in bone and tooth formation? **Endocrinology**, v. 139, n. 9, p. 3855-3862, sep. 1998.

LITSAS, George. Growth hormone and craniofacial tissues. An update. **The open dentistry journal**, v. 9, p. 1, 2015.

_____. **Growth hormone therapy and craniofacial bones: a comprehensive review. Oral diseases**, v. 19, n. 6, p. 559-567, 2013.

MARTINELLI JUNIOR, C. E.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Crescimento normal: avaliação e regulação endócrina. In: ANTUNES-RODRIGUES, J. et al (Eds.). **Neuroendocrinologia básica e aplicada**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 366-389.

MARTINELLI JUNIOR, C. E. et al. Diagnóstico da deficiência de hormônio de crescimento, a rigor de IGF-1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia Metabólica**, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 27-33, fev. 2002.

NASCIMENTO, J. K. F. N. **Medidas dentárias mésio-distais em adultos com deficiência isolada do hormônio do crescimento.** 2015. 57 f. Trabalho de

Conclusão de Curso (Graduação em 2015)-Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2015.

NELSON, S. J. **Wheeler's dental anatomy, physiology and occlusion-e-book**. 10. ed. Nevada: Elsevier, 2014. 392 p.

OLIVEIRA, H. A. et al. 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, n. 4, p. 427-432, apr. 2003.

OLIVEIRA NETO, L. A. **Características orofaciais na deficiência genética e isolada do hormônio de crescimento**. 2007. 72 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em 2007)-Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2007.

_____. **Achados céfalométricos em adultos com deficiência genética e isolada do hormônio do crescimento**. 2011. 110 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde)-Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2011.

PELUSO, M. J. et al. Digital models: an introduction. **Seminars in Orthodontics**, v. 10, n. 3, p. 226-238, sep. 2004.

RIBEIRO, D. C. et al. Intrauterine hormone effects on tooth dimensions. **Journal of Dental Research**, v. 92, n. 5, p. 425-431, apr. 2013.

_____. SALVATORI, R. Growth hormone and IGF-1. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 5, n. 1, p. 15-23, mar. 2004.

SALVATORI, R. et al. Familial dwarfism due to a novel mutation of the growth hormone-releasing hormone receptor gene. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 84, n. 3, p. 917-923, mar. 1999.

SARNAT, H. et al. Comparison of dental findings in patients with isolated growth hormone deficiency treated with human growth hormone (hGH) and in untreated patients with Laron-type dwarfism. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**, v. 66, n. 5, p. 581-586, nov. 1988.

SMID, J. R. et al. Mouse molar dentin size/shape is dependent on growth hormone status. **Journal of Dental Research**, v. 86, n. 5, p. 463-468, may 2007.

SOUZA, A. H. O. **Estudo genético das crianças de Carretéis**: deficiência familiar isolada do hormônio do crescimento-Itabaianinha/SE. 1997. 105 f. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança)-Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 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. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 48, n. 3, p. 406-413, june 2004.

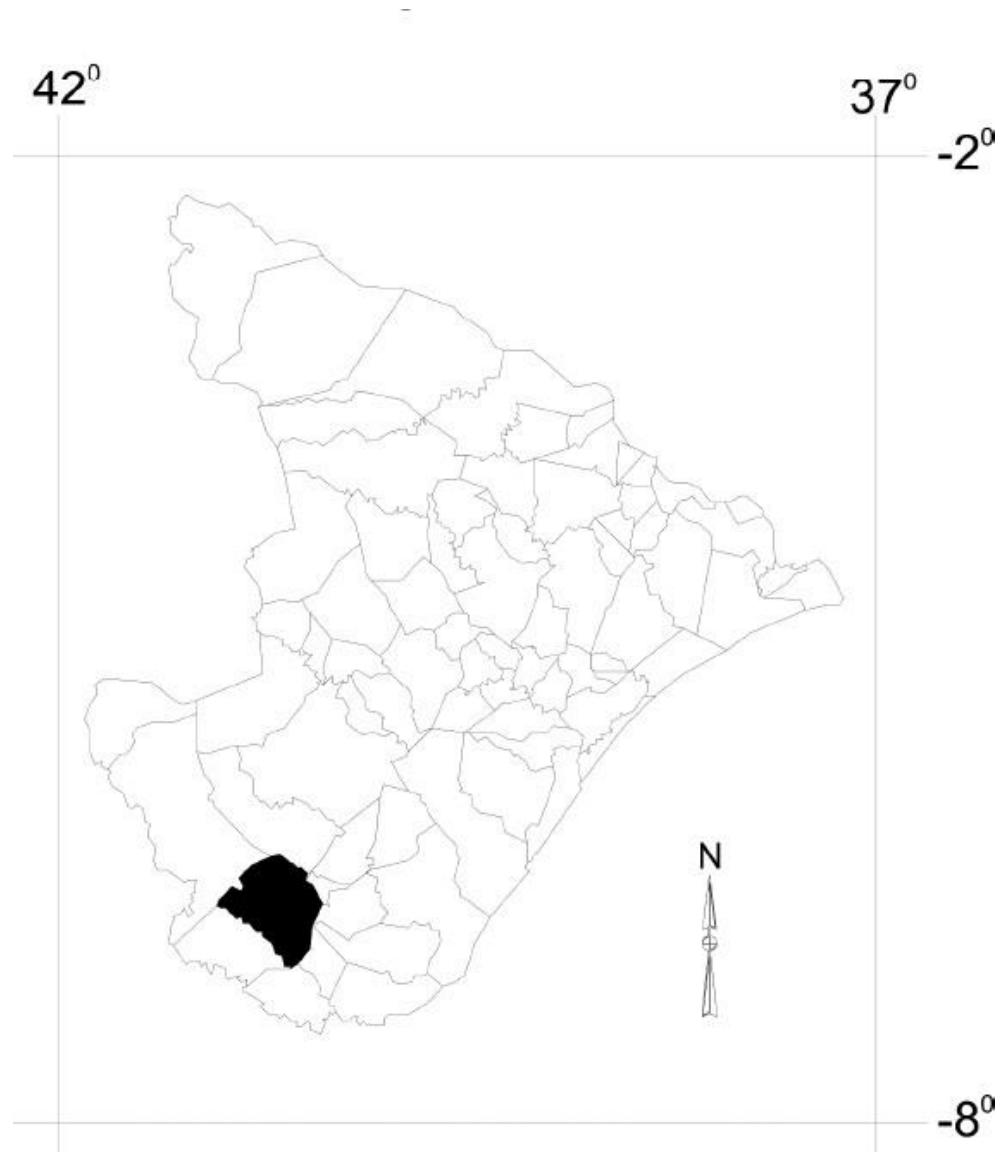
STERRENTT, J. D. et al. Width/length ratios of normal clinical crowns of the maxillary anterior dentition in man. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 26, n. 3, p. 153-157, oct. 1999.

VALLEJO-BOLAÑOS, E. et al. The relationship between bone age, chronological age and dental age in children with isolated growth hormone deficiency. **International Journal of Paediatric Dentistry**, v. 9, n. 3, p. 201-206, sep. 1999.

WAJNRAJCH, M. P. et al. Nonsense mutation in the human growth hormone-releasing hormone receptor causes growth failure analogous to the little (lit) mouse. **Nature Genetics**, v. 12, n. 1, p. 88-90, jan. 1996.

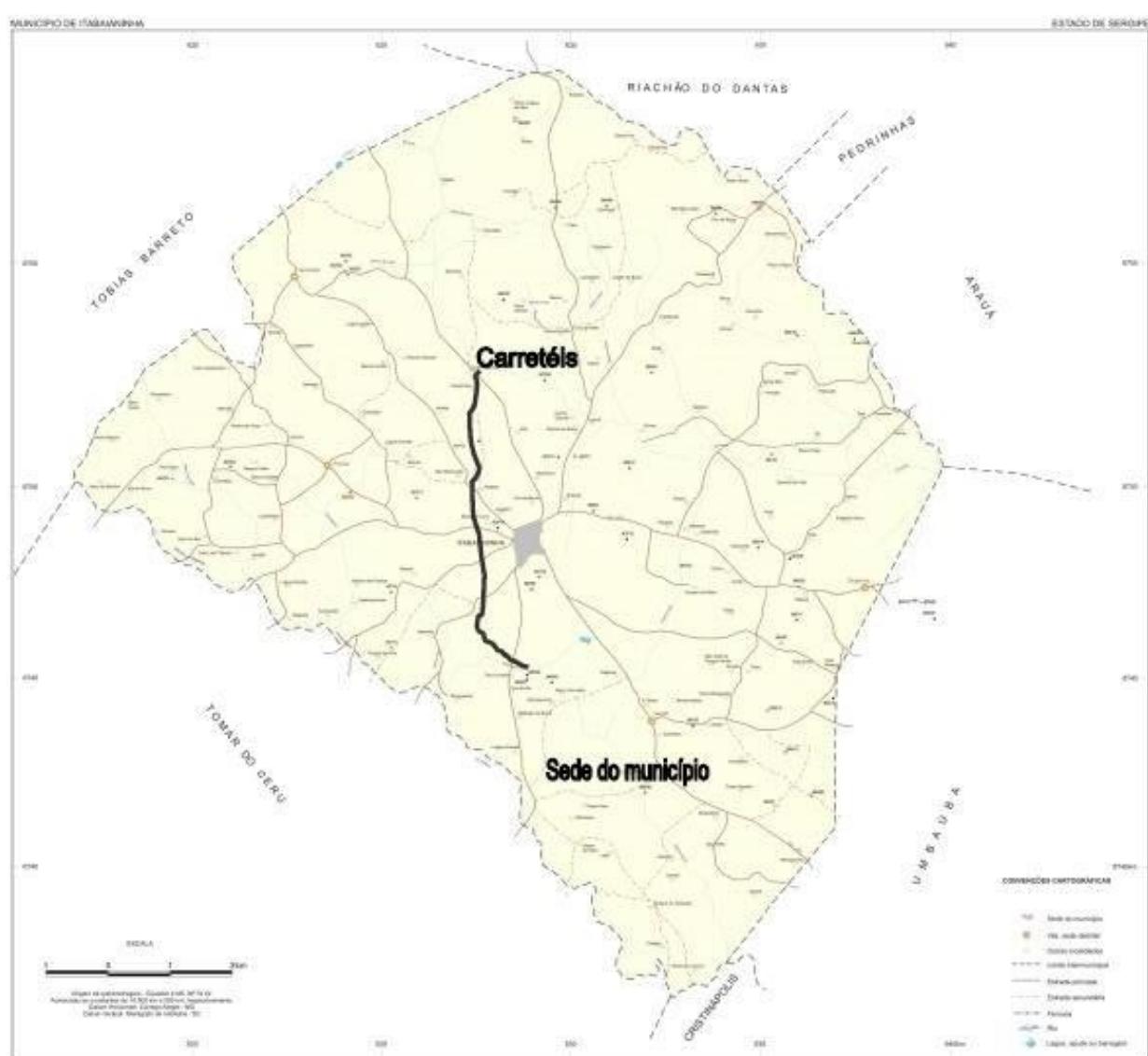
YAMAGUTO, O. T.; VASCONCELOS, M. H. F. Determinação das medidas dentárias mésio-distais em indivíduos brasileiros leucodermas com oclusão normal. **Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial**, Maringá, v. 10, n. 5, p. 99-107, set./out. 2005.

YOUNG, W. G. et al. Comparison of the effects of growth hormone, insulin-like growth factor-I and fetal calf serum on mouse molar odontogenesis in vitro. **Archives of Oral Biology**, v. 40, n. 9, p. 789-799, sep. 1995.

ANEXOS**ANEXO A – Localização do município de Itabaianinha no estado de Sergipe**

ANEXO B – Município de Itabaianinha

- 2002 -



ANEXO C – Parecer do CONEP



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.

WILLIAM SAAD HOSSNE Coordenador da CONEP/CNS/MS

Situação: Projeto aprovado

Brasília, 15 de julho de 2004.