ISABELLA MARIA PORTO DE ARAUJO BRITTO

**Perda Clínica de Inserção Periodontal em uma população brasileira com
Deficiência Isolada do Hormônio do Crescimento**

São Paulo

2010

ISABELLA MARIA PORTO DE ARAUJO BRITTO

**Perda Clínica de Inserção Periodontal em uma população brasileira com
Deficiência Isolada do Hormônio do Crescimento**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Odontológicas.

Área de concentração: Periodontia

Orientador: Prof. Titular Francisco Emílio Pustiglioni

São Paulo

2010

FOLHA DE APROVAÇÃO

Britto IMPA. Perda Clínica de Inserção Periodontal em uma população brasileira com Deficiência Isolada do Hormônio do Crescimento. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências Odontológicas.

Aprovado em ____/____/ 2010.

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

A Deus que, com sua Luz e presença Divina, me iluminou nesta caminhada e me guiou para que eu pudesse concretizar o meu grande sonho.

Aos meus queridos pais Nonato e Laura,

Fontes de sabedoria, caráter, moral, ética e dignidade, sempre me demonstraram a importância da busca incessante do conhecimento, me apoiaram e incentivaram na busca deste meu grande sonho. Vocês sempre serão o meu exemplo e o meu maior orgulho. Muito obrigada pela dedicação, carinho e amor incondicional. Amo vocês!

Ao meu amado marido Allisson,

Me fez compreender, ao longo destes 12 anos, o significado real da palavra Amor. Sempre juntos, buscamos o crescimento pessoal e profissional. Muito obrigada pelo apoio, pela compreensão e pelo Amor sempre demonstrado. Te amo muito!

Aos meus irmãos Alexandre e Vanessa,

Irmãos e amigos em todos os momentos. Agradeço pela amizade, carinho e cumplicidade. Vocês sempre serão muito especiais para mim. Ter irmãos como vocês é uma das minhas maiores felicidades. Muito obrigada.

À minha avó de coração Lúcia,

Pessoa muito especial em minha vida. Agradeço pelo carinho sempre me dado e pelo Amor tão verdadeiro. Saiba que você sempre será muito importante para mim.

Aos meus sobrinhos Leonardo, Davi e Isadora,

Por regarem a minha vida de alegria e felicidade. Amo vocês.

Aos meus avós Waldyr (*in memoriam*), Margarida, Francisco (*in memoriam*) e Diva,

Por acreditarem em mim e torcerem pelo meu sucesso. Vocês sempre serão o meu exemplo de que a maior sabedoria está em perdoar e amar ao próximo.

Aos meus sogros Britto e Hélia,

Por sempre me acolherem como filha e me apoiarem na vida pessoal e profissional. Muito obrigada por serem tão maravilhosos. Vocês, com certeza, são especiais na minha vida.

Aos meus padrinhos Célio e Clara,

Por sempre me demonstrarem tanto carinho e torcerem pela minha conquista.

Aos meus cunhados Allan, Aline, Roseane e Rafael

Pela amizade e união. Com vocês, formamos uma só família. Muito obrigada por torcerem por mim.

À minha família: tios e primos

Nela, o amor que encontro tem raízes e dá frutos. O elo que nos une mostra como a família é importante e a maior grandeza que Deus pode nos dar.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Titular Francisco Emílio Pustiglioni,

Por me dar a oportunidade de ser sua orientada. Agradeço muito pelos ensinamentos e por acreditar, desde o início, que este projeto poderia ser realizado. Muito obrigada por ter confiado e, acima de tudo, por ter sido esse Mestre tão disposto a colaborar com o andamento e execução deste trabalho. Com certeza, o senhor foi fundamental para esta conquista. Muito Obrigada!

Ao Prof. Associado Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira,

Exemplo de profissionalismo, ética e humanidade. Com o senhor aprendi muito além do que lemos nos livros e artigos. Muito obrigada por ter aberto as portas para que eu pudesse ingressar neste trabalho e por ter facilitado ao máximo a execução do mesmo. As palavras sempre serão muito poucas para retribuir a minha gratidão.

A Luiz Oliveira Neto,

Por estar sempre comigo, fazendo chuva ou sol, em todas as etapas deste trabalho em Itabaianinha. O nosso convívio durante estes anos mostrou o quão é importante uma verdadeira amizade para que o trabalho possa ocorrer da melhor maneira possível. Muito obrigada!

Ao Prof. Dr. Roberto Salvatori,

Por estar tão disposto a colaborar com o sucesso deste trabalho. O seu brilhantismo nos ajudou muito.

A Priscila Corraini,

Minha amiga e parceira desde o início deste estudo. Me ajudou a delineá-lo e sempre esteve presente em todas as fases do mesmo. Sua contribuição foi essencial. Te adoro!

Ao Prof. Dr. Cláudio Mendes Pannuti,

Por sempre estar disposto a nos ajudar e colaborar com a melhoria do trabalho. Muito obrigada por ser sempre tão acessível e companheiro.

Ao Prof. Associado Giuseppe Alexandre Romito,

Por nos dar idéias para facilitar a execução deste trabalho. Agradeço pela disposição em contribuir com o mesmo.

Ao Prof. Associado Luiz Antonio Pugliesi Alves de Lima,

Por ter me ensinado tanto e enriquecido de forma significativa meus conhecimentos na Periodontia. Muito obrigada!

Ao Prof. Emérito José Hildebrando Todescan,

Por sempre expor as suas experiências profissionais e compartilhá-las conosco durante os seminários da pós-graduação, enriquecendo o nosso saber.

Aos Professores da disciplina de Periodontia, Giorgio de Micheli, Marco Georgetti, Marina Conde, João Batista César Neto, Luciana Saraiva, Marinella Holzhausen

Que me ensinaram e enriqueceram meus conhecimentos na Periodontia.

À Prof^a. Cintia Helena Coury Saraceni,

Por ter me orientado e incentivado na Iniciação Científica e por sempre ter acreditado no meu sonho.

À Prof^a. Maria de Fátima Batista de Melo,

Agradeço por sempre estar disposta a facilitar o nosso trabalho.

Aos Prof^s. Fernando Neves Nogueira e Edgard Michel Crosato,

Muito obrigada pelas sugestões durante o andamento deste trabalho.

Aos meus colegas e amigos da pós-graduação Rodrigo Nahas, Cissa, Cris Yorioka, Valéria, Cássia, Mariana Ragghianti, Sabrina, Carol, Juliana, Luciana, Osmar, Carlinhos, Márcio, Rodrigo Santos, Leandro, Hsu, Ricardo, Verônica, Daniele, Vanessa, Ana Karina, Silvia, Gislene, Rogéria, Dida, Caio, Mariana, Samuel, Ana Paula

Sinto-me feliz em ter tido a companhia de vocês durante todo este tempo.

À minha amiga Kazue,

Por torcer pelo meu sucesso.

Aos “pequenos” de Itabaianinha

Apesar de pequenos, são grandes em essência. Com vocês aprendi que, apesar das dificuldades, a vida é feita de alegrias e superação. Muito obrigada por vocês serem essas pessoas tão maravilhosas e por estarem sempre tão dispostos a participar desta pesquisa.

A Ivanilde Souza,

Por me dar assistência neste projeto.

A Silvino,

Muito obrigada por sempre tornar viável as minhas idas e vindas a Itabaianinha, transportando o consultório odontológico portátil e todo o material necessário para a realização deste projeto.

Às funcionárias da Periodontia Márcia e Marília, bem como às funcionárias do Departamento de Estomatologia, Vera, Nina, Vilma, Cecília e Cida

Agradeço pela disposição em sempre me ajudar no que preciso.

Às funcionárias da Pós-Graduação Alessandra, Donata, Kátia e Nair

Muito obrigada pela simpatia constante e pela assistência que sempre me deram durante todo este tempo.

Aos funcionários da Informática Marinho, Júnior e Fábio

Agradeço por todas as vezes que vocês me receberam e me deram assistência no âmbito da informática.

Aos funcionários da biblioteca Fernando Ricardo de Britto, Amarildo de Almeida, Glauci Elaine Damasio Fidelis, Vânia Funaro, Maria Cláudia Pestana, Ana Oliveira e Ricardo Spolaor

Pela atenção e disposição em auxiliar no que preciso.

À FAPESP,

Pelo auxílio financeiro à pesquisa (protocolo nº. 2008/56712-0).

À CAPES,

Pela bolsa de Mestrado.

"O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis."

José de Alencar

RESUMO

Britto IMPA. Perda Clínica de Inserção Periodontal em uma população brasileira com Deficiência Isolada do Hormônio do Crescimento [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2010.

Não existe relato da condição periodontal em indivíduos com Deficiência Isolada do Hormônio do Crescimento (IGHD). O objetivo deste estudo foi investigar possíveis associações entre IGHD e a perda clínica de inserção periodontal (PCI) em uma população com IGHD congênita, presente no Nordeste do Brasil. Material e Métodos: Todos os indivíduos previamente identificados com IGHD e com idade ≥ 12 anos foram elegíveis para participar do estudo ($n=46$). A amostra final ficou composta por 33 casos (IGHD) e 33 controles (não - IGHD) após a exclusão dos edêntulos ($n=5$) e dos que haviam recebido previamente tratamento com reposição do Hormônio do Crescimento ($n=8$). Eles foram pareados por idade, gênero, condição sócio-econômica, hábito de fumo e diabetes. Todos foram submetidos a exame periodontal completo em 6 sítios por dente, e entrevistados por meio de um questionário estruturado. Resultados: Indivíduos com IGHD apresentaram quantidade semelhante de biofilme ($p=0,32$), menos cálculo supragengival ($p=0,01$), e mais sangramento à sondagem ($p<0,01$) em comparação com os controles. Após uma série de análises de regressão logística múltipla condicional, ajustada para cálculo supragengival, indivíduos com IGHD mostraram maior chance de apresentar Perda Clínica de Inserção Periodontal $\geq 7\text{mm}$ ($OR= 18,1$; $IC\ 95\% = 2,4 - 137,2$). Conclusão: Indivíduos com IGHD severa e congênita possuem maior chance de apresentar Perda Clínica de Inserção Periodontal.

Palavras-chave: Perda de Inserção Periodontal. Periodontite. Endocrinologia. Hormônio do Crescimento. Nanismo

ABSTRACT

Britto IMPA. Periodontal Clinical Attachment Loss in an Isolated Growth Hormone Deficiency Brazilian population [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo; Faculdade de Odontologia; 2010.

There are no reports of periodontal status in subjects with Isolated Growth Hormone Deficiency (IGHD). The aim of this study was to investigate possible associations between IGHD and periodontal clinical attachment loss (CAL) in a population affected by congenital IGHD, residing in Northeastern Brazil. Material and Methods: All previously identified IGHD subjects age ≥ 12 years were eligible for this study ($n=46$). The final study sample comprised 33 cases (IGHD) and 33 controls (non - IGHD) after excluding edentulous ($n = 5$) and subjects previously treated with GH replacement ($n = 8$). They were matched by age, gender, socioeconomic status, smoking and diabetes status. Subjects were submitted to a full-mouth clinical examination of six sites per tooth and were interviewed using a structured, written questionnaire. Results: IGHD subjects had same amount visible plaque ($p=0.32$), less supragingival calculus ($p = 0.01$), and more bleeding on probing ($p < 0.01$) than controls. After performance of conditional multiple regression analyses adjusted by supragingival calculus, IGHD subjects had a higher likelihood of having CAL ≥ 7 mm (OR = 18.1; 95% CI = 2.4 - 137.2). Conclusion: Severe congenital IGHD subjects have a greater chance of having Periodontal Clinical Attachment Loss.

Keywords: Periodontal Attachment Loss. Periodontitis. Endocrinology. Growth Hormone. Dwarfism.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 4.1 - Localização geográfica do município de Itabaianinha em relação ao estado brasileiro Sergipe, bem como à sua capital Aracaju.....24
- Figura 4.2 - Imagem representativa do município Itabaianinha.....25
- Figura 4.3- Associação dos Anões, local onde eram realizadas as coletas de dados 28
- Figura 4.4 - Consultório Odontológico Portátil instalado na Associação dos Anões, para que os dados clínicos fossem coletados.....30
- Figura 5.1 - Distribuição da frequência cumulativa de indivíduos de acordo com a presença ou não da IGHD, de acordo com a porcentagem de sítios com $PCI \geq 5mm$ 38
- Figura 5.2 - Distribuição da frequência cumulativa de indivíduos de acordo com a presença ou não da IGHD, de acordo com a porcentagem de sítios com $PCI \geq 7mm$ 39

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1 - Valores de glicose plasmática (mg/dL) para diagnóstico de Diabetes Mellitus e seus estágios pré-clínicos	29
Tabela 5.1 - Características demográficas, biológicas e comportamentais pareadas e não pareadas dos sujeitos com IGHD (n=33) e dos controles (n=33)..	35
Tabela 5.2 - Características clínicas dos sujeitos com IGHD (n=33) e dos controles (n=33).....	37
Tabela 5.3 - Modelo final de regressão logística múltipla condicional para a variável de desfecho prevalência PCI $\geq$ 7mm.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	Porcentagem
BMP	Bone Morphogenetic Protein leia-se Proteína óssea morfogênética
CCI	Coeficiente de correlação intra-classe
cm	Centímetro
DP	Desvio padrão
g	Grama
GCP	Glicemia Capilar Plasmática
GH	Growth Hormone leia-se Hormônio do Crescimento
GHBP	Growth Hormone Binding Protein leia-se Proteína de Ligação do Hormônio do Crescimento
GHD	Growth Hormone Deficiency leia-se Deficiência do Hormônio do Crescimento
GHR	Growth Hormone Receptor leia-se Receptor do Hormônio do Crescimento
GHRH-R	Growth Hormone Releasing Hormone Receptor leia-se Receptor do Hormônio liberador do Hormônio do Crescimento
h	Horas
IC	Intervalo de Confiança
IGF-1	Insulin Like Growth Factor - I leia-se Fator de Crescimento Insulina-Símile - I
IGHD	Isolated Growth Hormone Deficiency leia-se Deficiência Isolada do Hormônio do Crescimento
JEC	Junção Esmalte-Cimento
kg	Kilograma
IVS1+1G→A	Mutação no ítron 1 onde a guanina foi substituída pela adenina
m	Metro
MG	Margem Gengival
mg	Miligrama

mg/dL	Miligramas por decilitro
MGHD	Multiple Growth Hormone Deficiency leia-se Deficiência associada a déficit de Múltiplos Hormônios Hipofisários
mm	Milímetros
n	Número de indivíduos
NCI	Nível Clínico de Inserção
ng	Nanogramas
nº	Número
OHB	Orientação de Higiene Bucal
OR	Odds Ratio leia-se Razão de Chances
PCS	Profundidade Clínica de Sondagem
PCI	Perda Clínica de Inserção Periodontal

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 Hormônio do Crescimento na formação dos tecidos periodontais	18
2.2 Hormônio do Crescimento no metabolismo dos tecidos periodontais	19
2.3 Atuação imunológica do Hormônio do Crescimento	21
3 PROPOSIÇÃO	23
4 MATERIAL E MÉTODOS	24
4.1 População e desenho do estudo	24
4.2 Considerações Éticas	26
4.3 Diagnóstico da Deficiência Isolada do Hormônio do Crescimento	26
4.4 Coleta de dados	27
4.4.1 Dados demográficos, antropométricos e bioquímicos	27
4.4.2 Dados clínicos	29
4.5 Avaliação da reprodutibilidade das variáveis	31
4.6 Análise dos dados	32
4.6.1 Armazenamento dos dados	32
4.6.2 Análise Estatística	33
5 RESULTADOS	34
6 DISCUSSÃO	41
7 CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS	45
ANEXOS	54

1 INTRODUÇÃO

O Hormônio do Crescimento (GH) tem papel fundamental no crescimento pós-natal e no aumento da capacidade de sobrevivência, provendo um corpo adulto capaz de trabalhar e reproduzir. Além de estimular o crescimento, o GH tem importante papel no metabolismo e composição corpórea, bem como na fisiologia cardiovascular e óssea (Brixen et al., 1995; Carrol; Christ, 1998). Na osteogênese, ativa a remodelação óssea e aumenta a diferenciação de osteoblastos. Este osso remodelado, uma vez ativado, completa o ciclo de vida (Brixen et al., 1990; Brixen et al., 1995).

No desenvolvimento embrionário do dente do rato, o GH, a sua proteína de ligação e o seu receptor (GHR) são expressos em células odontogênicas, no decorrer da morfodiferenciação, da histodiferenciação e da dentinogênese (Zhang et al., 1997). O GHR foi detectado em tecidos periodontais, influenciando a diferenciação celular e função durante a formação da raiz e estabelecimento do ligamento periodontal (Zhang et al., 1992).

Estudos em animais mostram que o GH aumenta a formação de tecidos duros *in vivo* (osso (Rosen et al., 1995), dentina (Young et al., 1993), esmalte (Young et al., 1992) e cimento (Clayden et al., 1994)), assim como as proteínas morfogenéticas. Ratos que receberam injeções diárias de GH por muitos meses desenvolveram hipercementose nos molares (Becks et al., 1948). Além disso, cementoblastos, nos sítios de formação de nova matriz, mostraram imunoreatividade maior e mais intensa ao GHR (Zhang et al., 1992). Portanto, a elevada sinalização do GH nos tecidos periodontais é afetada pela Deficiência do Hormônio do Crescimento. Além dessas influências no periodonto, o GH possui importantes funções imunoregulatórias (Clark, 1997) que podem influenciar respostas inflamatórias crônicas como: diminuição da atividade das células *natural killer*, da síntese de anticorpos e da imunidade celular (Kiess et al., 1986; Edwards et al., 1991).

A incidência da Deficiência Isolada do Hormônio do Crescimento (IGHD) é rara (de 1/3.480 a 1/10.000 nascidos vivos (Vimpani et al., 1977; Lindsay et al., 1994)). Além disso, a grande maioria dos indivíduos nos países desenvolvidos são tratados com GH durante a infância (Juul et al., 1997). Assim sendo, ter acesso a uma coorte de indivíduos com IGHD severa e não tratada, para acessar o impacto

desta deficiência em humanos, é uma oportunidade quase impossível. Em uma população de baixa condição sócio-econômica presente no Nordeste do Brasil, foi identificada uma larga família com mutação (IVS1 + 1G→A) no gene do receptor do hormônio liberador do GH (GHRH-R), que bloqueia completamente a expressão do GHRH-R. Todos estes sujeitos têm níveis muito baixos de GH e de fator de crescimento Insulina Símile - I (IGF-1) ao nascimento, resultando em severa baixa estatura (Aguiar-Oliveira et al., 1999; Salvatori et al., 1999). A grande maioria dos indivíduos adultos nunca foram tratados com GH. Assim sendo, o estudo desta população pode fornecer informações importantes a respeito da influência da Deficiência do Hormônio do Crescimento na condição periodontal destes indivíduos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

O Hormônio do Crescimento (GH), secretado pelos somatotrofos hipofisários, tem estrutura molecular de 191 aminoácidos e peso molecular de 22.000 daltons. Encontramos de 3 a 5 mg de GH em uma hipófise normal, que secreta diariamente 500 a 875 η g de GH (Thorner, 1992; Greenspan; Strewlwer, 1997; Fauci et al., 1998).

Após ser produzido e liberado pelos somatotrofos hipofisários, cerca de metade do GH circulante na corrente sanguínea liga-se a uma proteína de alta afinidade de ligação, a GHBP (Proteína de ligação do Hormônio do Crescimento), cuja estrutura representa a parte extracelular do receptor do GH (GHR) (Greenspan; Strewlwer, 1997; Boguszewski, 2001).

A deficiência do GH (GHD) pode ser classificada em esporádica ou familiar (Salvatori et al., 2001). A GHD familiar pode ser isolada (IGHD) ou associada a déficits de múltiplos hormônios hipofisários (MGHD). A IGHD é pouco freqüente, ocorrendo em cerca de 1:3.480 a 1:10.000 nascidos vivos, sendo que três diferentes tipos de herança são descritas (Philips et al., 1981):

- Tipo I – Autossômica recessiva:
  - Tipo Ia - Autossômica recessiva com níveis séricos ausentes de GH
  - Tipo Ib - Autossômica recessiva com níveis séricos bastante reduzidos de GH (mais freqüente)
- Tipo II - Autossômica dominante
- Tipo III - Ligada ao cromossomo

Em Itabaianinha, município do estado brasileiro Sergipe, no povoado de Carretéis especificamente, existe um modelo homogêneo (tipo Ib) de deficiência genética isolada e grave do GH, o que faz com que essa coorte de indivíduos de Itabaianinha seja o grupamento familiar mais importante já descrito, constituindo-se em uma população ideal para definir, com precisão, as conseqüências da IGHD não tratada em adultos (Souza, 2004).

2.1 Hormônio do Crescimento na formação dos tecidos periodontais

A localização intra-citoplasmática e nuclear do GH, da proteína de ligação e do receptor suportam a teoria de que o receptor do GH e a proteína de ligação estão envolvidos na transdução de sinais intracelulares durante o desenvolvimento dentário embrionário, conforme tem sido proposto em tecidos adultos (Lobie et al., 1991; Lobie et al., 1994). A influência local do GH na odontogênese é suportada por estudos usando imunohistoquímica com anticorpo específico monoclonal, que mostram que o receptor do GH / proteína ligada é expressa em células odontogênicas de incisivos e molares adultos de ratos (Waters et al., 1991; Zhang et al., 1992).

Este Hormônio é importante por aumentar a proliferação celular no interior do epitélio dentário, papila dentária e da bainha epitelial de Hertwig, anterior à citodiferenciação dos odontoblastos (Young et al., 1992; Young et al., 1995) e à proliferação do mesênquima odontogênico (Young et al., 1993).

Além de atuar nos fibroblastos mesenquimais durante o desenvolvimento fetal tardio e pós-natal, promovendo a formação de tecidos como o osso, cartilagem, rim, pulmão, pele, cabelo e órgãos reprodutivos (Hogan, 1996) (onde seus receptores estão presentes) (Waters, 1999), pode afetar, direta ou indiretamente, a proliferação das células que formam o ligamento periodontal (Yonemura et al., 1992). Isto é comprovado pelo fato de que o seu receptor foi detectado em tecidos do periodonto, sugerindo que ele influencia na diferenciação e função celular durante a formação da raiz e estabelecimento do ligamento periodontal (Waters et al., 1991).

Este fenômeno foi observado através da investigação da distribuição imunohistoquímica do GH, sua proteína de ligação e seu receptor, no desenvolvimento embrionário de germes dentários de ratos. No dia 17 do desenvolvimento, quando os germes dentários estavam em fase de botão, foram encontradas células espalhadas positivas para a proteína de ligação e para o receptor do GH. Em adição, a imunoreatividade para o GH mostrou estas células presentes nos primórdios osteogênicos do futuro osso, subjacente aos germes dentários (Zhang et al., 1997).

No estágio de capuz, dia 18, osteoblastos no novo osso da mandíbula formado marcaram intensivamente ao GH, à proteína de ligação do GH e ao

receptor do GH. Germes dentários nos dias 20/21 estavam na fase inicial de campânula. Tanto o epitélio dentário interno, o externo, bem como o tecido mesenquimal entre o epitélio dentário e o osso foram positivos para o GH e para a proteína de ligação. O GH, a proteína de ligação do GH e o receptor do GH foram coincidentes com a diferenciação inicial dos pré-odontoblastos da papila dentária. O folículo dentário (futuro ligamento periodontal) e osteoblastos do osso alveolar foram positivos para as 3 proteínas. Portanto, GH, proteína de ligação do GH e receptor do GH são expressos em células odontogênicas, passando por morfodiferenciação, histodiferenciação e dentinogênese (Zhang et al., 1997).

2.2 Hormônio do Crescimento no metabolismo dos tecidos periodontais

O GH aumenta a formação óssea e de tecidos duros do dente (dentina, cimento e esmalte). Os receptores do GH são expressos nestes tecidos e medeiam resposta local ao crescimento (Li et al., 1998). Além disso, os cementoblastos, osteoblastos e células do ligamento periodontal respondem ao estímulo do GH tanto através do aumento no número destas células, bem como da expressão das proteínas ósseas morfogenéticas BMP-2 e BMP-4, do receptor da proteína óssea morfogenética tipo I, da fosfatase alcalina óssea, da osteocalcina e da osteopontina (Barnard et al., 1991; Rosen et al., 1995; Ohlsson et al., 1998; Li et al., 2001). Através deste estímulo, dá-se seguimento à expansão clonal das células, promovendo a diferenciação ao longo da linhagem osteogênica (Haase et al., 2003).

A bainha epitelial de Hertwig determina a dimensão da raiz através da proliferação do epitélio, por meio da indução dos odontoblastos de células adjacentes à papila dentária. Dentina radicular longa e áreas largas de dentina radicular em ratos gigantes sugerem que a ação excessiva do GH estimula atividade mitótica maior na bainha epitelial de Hertwig, aumentando, então, a extensão e a indução da diferenciação dos odontoblastos na papila dentária. Por outro lado, dentina radicular mais curta e mais estreita em ratos anões sugerem que a deficiência do GH diminui a atividade mitótica na bainha epitelial de Hertwig. O receptor do GH é detectado nas células da bainha epitelial de Hertwig adjacentes à futura dentina, anterior à diferenciação dos odontoblastos (Zhang et al., 1992). O GH

influencia no tamanho/forma da dentina não somente durante o crescimento aposicional, como também durante a morfogênese da raiz e da coroa, antes da dentinogênese (Smid et al., 2007).

Além de existir matriz de esmalte não mineralizada no primeiro molar de ratos Lewis com deficiência do GH durante a odontogênese (sugerindo um atraso na maturação do esmalte), a formação da raiz é também atrasada nestes animais. A administração do GH aumenta a maturação do esmalte e o desenvolvimento da raiz. Estes efeitos podem ser produzidos tanto diretamente pela ação do hormônio, como indiretamente pelos fatores de crescimento regulados pelo GH, em particular, pelo IGF-I (Symons; Seymour, 2000).

Existe evidência de que o GH influencia na cementogênese. Ratos que receberam injeções de GH por muitos meses desenvolveram hipercementose nos molares (Becks et al., 1948). Cementoblastos nos sítios de nova formação de matriz mostraram reatividade ao anticorpo contra o receptor, enquanto que cementócitos e odontoblastos maduros em estágio tardio de desenvolvimento dentário foram negativos ou reagiram pobremente ao anticorpo contra o receptor (Zhang et al., 1992).

Nos cementoblastos, GH aumenta a expressão da BMP-2 e BMP-4 (proteínas ósseas morfogenéticas que regulam a expressão de genes de mineralização nos cementoblastos (Saygin et al., 2000)) e das proteínas relativas ao osso, osteocalcina e osteopontina (Li et al., 2001).

O tratamento com GH de ratos anões com deficiência do mesmo causou um aumento na proliferação do mesênquima odontogênico do órgão dentário, onde existem precursores dos cementoblastos (Young et al., 1993). Os pré-cementoblastos e cementoblastos respondem ao GH com um aumento na síntese de proteínas e, conseqüentemente, com formação da matriz de cimento (Hansson et al., 1978; Zhang et al., 1992; Clayden et al., 1994). A ação combinada do GH para promover proliferação e diferenciação, juntamente com o aumento na secreção da matriz pelos cementoblastos maduros, pode explicar a notável ação do GH na promoção da cementogênese (Smid et al., 2004).

No metabolismo, na densidade e no conteúdo mineral ósseo, o Hormônio do Crescimento tem efeitos benéficos muito claros (Wüster et al., 1998). Em crianças com deficiência do GH, é encontrada uma relativa osteopenia antes do início do tratamento exógeno com GH, um efeito que é próprio de um atraso na maturação do

esqueleto (Ferrandez et al., 1970; Shore et al., 1980; Kaufman et al., 1992). O aumento da prevalência de osteoporose foi relatado em estudos de pacientes jovens com deficiência do hormônio de crescimento (Wüster et al., 1991; Johansson et al., 1992; Rosen et al., 1993).

As conseqüências da baixa densidade óssea mineral em adultos com deficiência do hormônio do crescimento foi mostrada através de estudo que encontrou taxa de fratura 2 a 3 vezes mais alta em pacientes adultos com a deficiência, quando comparada com controles saudáveis (Rosen et al., 1997).

Em ratos, a administração do GH aumenta a formação do calo ósseo e o poder de cicatrização de fraturas (Koskinen, 1959; Zilkens et al., 1980). Em estudo realizado com 3 pacientes com osteoporose primária e secundária, que foram tratados com GH, foi observado aumento na formação do novo osso periosteal (Kruse; Kuhlencordt, 1975). Ainda em humanos, a análise histológica mostrou que pacientes de idade jovem com deficiência do hormônio de crescimento têm uma mineralização óssea deficiente, a qual é resolvida após o tratamento com GH (Bravenboer et al., 1995), que atua na remodelação óssea.

Ao ser realizado tratamento com GH durante 2 anos em 24 homens e 20 mulheres com deficiência deste, houve um aumento substancial na atividade de remodelação óssea e ganho de densidade óssea mineral em muitos locais do esqueleto (Johansson et al., 1996).

Observando a consolidação da regeneração óssea na distração osteogênica em porcos, verificou-se que a administração sistêmica do hormônio de crescimento homólogo recombinante acelera a ossificação da regeneração óssea, havendo um aumento nos níveis séricos de IGF-I de 440% em relação ao nível basal. No grupo controle, não houve mudanças nos níveis séricos de IGF-I (Raschke et al., 1999).

2.3 Atuação imunológica do Hormônio do Crescimento

O GH tem importantes funções imunoregulatórias (Clark, 1997) que podem influenciar a resposta inflamatória crônica. O aumento da ativação dos monócitos (Serri et al., 1999) associado a elevadas concentrações de citocinas inflamatórias circulantes (Serri et al., 1999; Sesmilo et al., 2000) têm sido reportados em adultos

com GHD. A presença de GHR em diferentes subpopulações de linfócitos e neutrófilos sugere que, em adição ao efeito endócrino, existe uma ação imune para este hormônio (Rapaport et al., 1995).

Isto é evidenciado pelo fato de que existe a necessidade de uma integridade funcional do eixo GH para que haja a manutenção da função tímica (timo é o responsável por gerar as células T e os antígenos naturais regulatórios das células T) normal em humanos adultos (Morrhaye et al., 2009).

A administração do GH aumenta a concentração de hemoglobina em pacientes com GHD e aumenta a função das células mielóides e dos neutrófilos (Rapaport et al., 1995). Em adição, alguns autores mostram que GHD reduz a atividade de células *natural killer*, a síntese de anticorpos e predispõe a defeito na imunidade celular (Kiess et al., 1986; Edwards et al., 1991).

Em Itabaianinha, a expectativa de vida em indivíduos com IGHD é menor do que a da população geral. Quando estratificada por sexo, esta diferença persiste em mulheres, devido a alta frequência de mortes em mulheres entre 4 e 20 anos, provavelmente devido a doenças infecciosas como desidratação induzida por diarreia (Aguar-Oliveira et al., 2010). Além disso, o volume do baço (um órgão que participa do sistema imune), corrigido pela área da superfície corporal, é reduzido nestes indivíduos (Oliveira et al., 2008), sugerindo disfunção imune associada à deficiência isolada e severa do GH.

3 PROPOSIÇÃO

O objetivo deste estudo foi investigar possíveis associações entre a Deficiência Isolada do Hormônio do Crescimento e a Perda Clínica de Inserção Periodontal (PCI) em uma população presente no Nordeste do Brasil.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 População e desenho do estudo

Os sujeitos com IGHD da população do estudo foram identificados em uma larga família com a deficiência. Ela compreende aproximadamente 105 indivíduos (ao longo de 7 gerações, em uma população total de 32.000, correspondendo a uma prevalência de 1 caso de nanismo para cada 304 habitantes), com idades entre 5 e 84 anos (Salvatori et al., 1999). Esta coorte única (a maior coorte de indivíduos com a IGHD descrita até o momento) reside no município de Itabaianinha, que está localizado no nordeste do Brasil, no estado brasileiro de Sergipe (Figuras 4.1 e 4.2). Artesanato, agricultura e pequenos negócios são as suas principais atividades. A propagação da mutação nesta área é facilitada pela limitada mobilidade dos indivíduos (limitado deslocamento geográfico) da mesma e pela alta prevalência de casamentos consangüíneos (21,7% de 322 uniões examinadas) (Salvatori et al., 1999).

Figura 4.1 – Localização geográfica do município de Itabaianinha em relação ao estado brasileiro Sergipe, bem como à sua capital Aracaju

Figura 4.2 - Imagem representativa do município Itabaianinha

Dos 105 indivíduos descritos em 1999 (Salvatori et al., 1999), 75 foram identificados recentemente, já que o nanismo é relatado há 200 anos e os dados de alguns indivíduos que faleceram no passado remoto não puderam ser recuperados. Destes, 53 estavam vivos e 22 mortos (Aguar-Oliveira et al., 2010). Alguns indivíduos não foram incluídos na proposta do estudo devido à perda de contato do endereço e telefone (n=4). Os critérios de exclusão foram: idade menor que 12 anos (World Health Organization, 1997) (n=3), edentulismo (n=5), tratamento periodontal (n=0) ou terapia de reposição do GH (n=8) previamente à realização deste estudo. A idade de 12 anos foi considerada limite por representar a idade na qual, na maioria dos casos, a dentição permanente já está completamente erupcionada. Portanto, dos 49 indivíduos com IGHD contatados, a amostra final elegível do estudo ficou composta por 33 indivíduos (21 homens e 12 mulheres) com IGHD.

Os indivíduos sem a deficiência foram selecionados no mesmo momento que os casos, através do critério da vizinhança (para que os casos e controles sejam representativos da mesma base de experiência) (Miettinen, 1985), que é: quando um caso for contatado, vizinhos vivos (vizinhos que conhece há muitos anos) com aproximadamente as mesmas características serão inseridos numa lista, sorteados e contatados. Nos casos em que o contato não foi possível ou quando algum controle

não estava disposto a participar, o próximo foi sorteado e contatado. Trinta e três indivíduos de Itabaianinha sem a deficiência foram pareados com os indivíduos com IGHD por idade, gênero, condição sócio-econômica, hábito de fumo e diabetes. Devido aos critérios rigorosos do pareamento, alguns indivíduos (n=15) foram examinados, mas não foram incluídos no estudo como controles.

4.2 Considerações Éticas

Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe e, em seguida, ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (protocolo nº 0073.0.107.017-08) (Anexos A e B). Todos os indivíduos que participaram do estudo foram informados sobre a sua natureza e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo C), que foi lido a todos os indivíduos elegíveis. A todos os indivíduos que aceitaram a participação no estudo, foi solicitada a assinatura do mesmo após o completo entendimento do seu conteúdo. Aos que não assinavam, a aceitação foi comprovada pela impressão digital. No caso de menores de idade, foi solicitada a um responsável legal a assinatura.

Os participantes foram beneficiados, através do presente projeto, com o diagnóstico clínico e exame periodontal de boca completa. Como o estudo contou com a presença de um consultório odontológico portátil¹, tratamentos urgenciais foram realizados, de acordo com as necessidades individuais.

4.3 Diagnóstico da Deficiência Isolada do Hormônio do Crescimento

O diagnóstico dos indivíduos portadores da deficiência do Hormônio de Crescimento, no município Itabaianinha, foi realizado pela equipe de Endocrinologia da Universidade Federal de Sergipe, coordenada pelo Prof. Dr Manuel Hermínio de

---

¹ Consuldent, Brasil

Aguiar Oliveira, em parceria com a Johns Hopkins University School of Medicine.

Para diagnosticar clinicamente a Deficiência Isolada do GH, foram avaliados diversos parâmetros clínicos e laboratoriais. Dentre eles, alterações fenotípicas (peso e altura de acordo com gênero e idade, tomando-se como referência as curvas populacionais de estatura, peso e velocidade de crescimento), o genótipo familiar e testes sangüíneos de estímulo farmacológico da secreção do GH (clonidina e hipoglicemia insulínica).

Os critérios diagnósticos utilizados para definir os indivíduos como deficientes isolados do GH foram (Burman et al., 1995):

- 1) Altura menor do que -2 desvio padrão (DP);
- 2) Velocidade de crescimento menor do que 4,5 cm/ano;
- 3) Ausência de resposta em um dos testes farmacológicos (pico de GH abaixo de 7 ng/ml).

4.4 Coleta de dados

4.4.1 Dados demográficos, antropométricos e bioquímicos

Todos os indivíduos que consentiram em participar do estudo foram convidados a comparecer à Associação dos Anões de Itabaianinha (Figura 4.3) e convidados a participar de uma entrevista realizada por um único entrevistador, baseado em um questionário estruturado (Anexo D). As seguintes informações foram coletadas durante as entrevistas: idade (em anos), gênero, profissão, estado civil, altura (em m), peso (em kg), endereço, número de indivíduos vivendo na mesma residência (aglomeração familiar), presença de renda monetária (sim/não), e, se aplicável, seu valor mensal aproximado, em reais. Os indivíduos também foram questionados quanto à possibilidade de ler e escrever (sim/não), anos de escolaridade, se recebeu tratamento odontológico durante a vida (sim/não). A frequência de higiene bucal diária, utilização de algum medicamento (se sim, descrição do medicamento), gravidez no momento (para mulheres) e hábitos de tabagismo também foram questionados. As questões relacionadas ao tabagismo

incluíram situação atual ou passada de tabagismo (sim/não), duração do hábito para fumantes e ex-fumantes (em anos), tempo desde o término do hábito para ex-fumantes (em anos), tipo de hábito de tabagismo, bem como o número de itens fumados diariamente para fumantes e ex-fumantes.

Figura 4.3 – Associação dos Anões, local onde eram realizadas as coletas de dados

Medidas antropométricas, como altura (em metros) e peso (em kg) foram obtidas. Altura, distância perpendicular entre o topo da cabeça e a base do pé, foi obtida com o auxílio de um estadiômetro portátil², com os indivíduos em pé no centro da base e com as costas voltadas para o aparelho. Para coletar peso foi utilizada uma balança portátil³. O diagnóstico de diabetes mellitus (realizado em todos os indivíduos) foi avaliado pela determinação da glicemia capilar plasmática (GCP) casual, em mg/dL, utilizando o dispositivo Accu-Check⁴, baseando-se no seguinte critério (The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2003) (Tabela 4.1)

² Estadiômetro Portátil Welmy, 2008

³ Balança Portátil Filizola, 2008

⁴ Accu-Chek Active, Roche, Brazil

Tabela 4.1 – Valores de glicose plasmática (mg/dL) para diagnóstico de Diabetes Mellitus e seus estágios pré-clínicos

Categorias	Jejum¹	2h após 75g de glicose	Casual²
Glicemia de jejum alterada	>100 e < 126	< 140 (se realizada)	
Tolerância à glicose diminuída	< 126	≥ 140 e < 200	
Diabetes Mellitus	≥ 126	≥ 200	≥ 200 (com sintomas clássicos)³

¹ O jejum é definido como a falta de ingestão calórica de, no mínimo, 8 horas.

² Glicemia plasmática casual é definida como aquela realizada a qualquer hora do dia, sem observar o intervalo da última refeição.

³ Os sintomas clássicos do Diabetes Mellitus incluem poliúria, polidipsia e perda inexplicada de peso.

Nota: O diagnóstico do Diabetes Mellitus deve, sempre que possível, ser confirmado pela repetição do teste em outro dia, a menos que haja hiperglicemia inequívoca com descompensação metabólica aguda ou sintomas óbvios de Diabetes Mellitus.

4.4.2 Dados Clínicos

Os exames clínicos foram realizados por um único examinador treinado e calibrado (IB). Foram realizados em consultório odontológico portátil (Figura 4.4), que foi instalado na associação dos anões, no município de Itabaianinha. Os indivíduos que não puderam comparecer ao local foram atendidos em sua própria residência. Nestes casos, o consultório odontológico portátil foi deslocado até a mesma, com o auxílio do micro-ônibus cedido pela Universidade Federal de Sergipe. Os exames foram realizados em diferentes horários do dia, da noite e da semana,

com a finalidade de aumentar a aderência ao estudo. Para evitar cansaço excessivo do examinador, levando em consideração a variação na acuidade visual e no senso tátil (World Health Organization, 1997), foram realizados, no máximo, 10 exames clínicos por dia.

Figura 4.4 - Consultório Odontológico Portátil instalado na Associação dos Anões, para que os dados clínicos fossem coletados

Utilizando um espelho clínico plano⁵ e uma sonda periodontal milimetrada manual⁶, posicionada paralelamente ao longo eixo de cada dente, os sulcos/bolsas foram examinados em 6 sítios por dente (mésio-vestibular, vestibular, disto-vestibular, mésio-lingual/palatina, lingual/palatina e disto-lingual/palatina) em todos os dentes permanentes, com exceção dos terceiros molares e dentes em processo de erupção. Quantidades excessivas de cálculo que dificultaram um correto registro dos parâmetros pela sonda foram removidas previamente com o auxílio de curetas⁷. Os parâmetros clínicos registrados foram (Anexo E):

1. Profundidade Clínica de Sondagem (PCS): distância (mm) compreendida entre a margem gengival e o fundo do sulco gengival ou da bolsa periodontal.

⁵ Mirror #5, Hu-Friedy, Chicago, IL, USA

⁶ PCPUNC-15, Hu-Friedy, Chicago, IL, USA

⁷ Gracey curettes 5/6, 11/12, 13/14 Hu-Friedy, Chicago, IL, USA

2. Sangramento à Sondagem: Positivo caso o sangramento tenha ocorrido dentro de 15 segundos após a medição da PCS.
3. Distância da junção esmalte-cimento à margem gengival (JEC-MG): distância (mm) que vai da linha esmalte-cimento à margem gengival. Se a LEC estiver localizada apicalmente à margem gengival, o parâmetro recebeu um valor negativo.
4. Nível Clínico de Inserção (NCI): é o valor correspondente à soma⁸ dos valores de PCS e JEC-MG.

Dois sítios por dente (vestibular e lingual/palatina) foram avaliados para as seguintes variáveis:

5. Índice de placa visível (Ainamo; Bay, 1975): foram considerados dentes com placa aqueles que apresentaram, no mínimo, 1 sítio (vestibular ou lingual/palatina) com placa visível a olho nu. Sítios com ou sem placa visível foram classificados como 1 ou 0, respectivamente.
6. Ausência/Presença de cálculo supra-gengival: cálculo supra-gengival foi definido como depósitos calcificados localizados em uma coroa exposta e/ou superfícies radiculares que se estenderem em até 1mm abaixo da margem gengival livre (Susin, 2004).

4.5 Avaliação da reprodutibilidade das variáveis

Em torno de 12% da população total a ser avaliada (8 indivíduos) foram convidadas a participar de uma entrevista realizada por um único entrevistador. Foi aplicado um questionário pré-teste, com a finalidade de adequá-lo àquela população. Com a finalidade de aumentar a aderência ao estudo, os indivíduos selecionados para aplicação do questionário pré-teste foram os que já haviam recebido tratamento com GH em outro estudo paralelo da área médica e que, por este motivo, não foram

---

⁸ NCI=PCS + (JEC-MG)

incluídos na amostra. Alguns procedimentos foram adotados com a finalidade de garantir a melhor consistência dos dados obtidos, como: exercício de uma atitude permissiva e amigável (Bowling, 2005), uniformidade nas perguntas (Susin, 2004) e posicionamento semelhante frente às respostas nos 2 grupos estudados (Schulz; Grimes, 2002).

O único examinador também foi calibrado por um examinador com experiência em pesquisa de campo (PC) para realizar o exame clínico (15 dias antes e 4 meses após o início do estudo), sob as mesmas condições em que realizou a mensuração dos parâmetros clínicos. A concordância intra-examinador para PCS e PCI foi avaliada por exames duplicados em quadrantes contra-laterais de todos os dentes em, aproximadamente, 12% do valor total da amostra (8 indivíduos). O exame foi repetido 7 dias após o primeiro exame (Beck; Loe, 1993). O coeficiente de correlação intra-classes (CCI) (Shrout; Fleiss, 1979) para PCS e PCI em nível de sítio foi 0,94 e 0,97 respectivamente, variando de 0,93 a 0,96 para PCS e entre 0,96 e 0,97 para PCI.

4.6 Análise dos dados

4.6.1 Armazenamento dos dados

Os dados obtidos pelo exame clínico e pelas entrevistas foram transformados em dados eletrônicos após a coleta em campo, por meio do programa Epidata para Windows XP⁹. Os dados eletrônicos foram impressos e então comparados com os dados originais em papel, para correção de possíveis erros de digitação.

---

⁹ Epidata Entry version 2.0, Odense, Denmark

4.6.2 Análise Estatística

A proposta da análise estatística foi comparar a associação entre PCI e IGHD em indivíduos com IGHD e em indivíduos controles. A prevalência e extensão de indivíduos com IGHD e controles foi descrita para $PCI \geq 5\text{mm}$ e $PCI \geq 7\text{mm}$. A prevalência de perda de inserção periodontal foi definida como a porcentagem de indivíduos que apresentaram no mínimo 1 sítio com a determinada condição (Albandar et al., 1999; Brown et al., 1996; Susin et al., 2004). A extensão foi descrita como porcentagem de sítios por indivíduo com uma determinada condição (Brown; Brunelle; Kingman, 1996). Características clínicas, demográficas e comportamentais pareadas e não-pareadas foram também descritas para os indivíduos com IGHD e para os controles.

Para explorar e quantificar a associação entre a IGHD não tratada e PCI, uma série de análises de regressão logística múltipla condicional foram realizadas utilizando o procedimento clogit no software estatístico Stata 10.0¹⁰ para Windows.

O desfecho periodontal considerado foi a presença de um ou mais sítios com $PCI \geq 7\text{mm}$. As variáveis independentes ou preditoras candidatas consideradas para inclusão na análise de regressão logística condicional foram:

- 1) Anos de escolaridade (> 5 anos)
- 2) Pessoas convivendo na mesma casa (≥ 4 pessoas)
- 3) Indivíduos que nunca foram submetidos a tratamento odontológico (sim/não)
- 4) Indivíduos que nunca receberam orientação de higiene bucal (sim / não)
- 5) % sítios com cálculo supragengival ($\leq 25\%$ / $> 25\%$).

---

¹⁰ Stata versão 10.0 para Windows, Stata Corporation, College Station, TX, USA

5 RESULTADOS

Características dos indivíduos

Todos os indivíduos IGHD contatados responderam ao questionário estruturado e receberam exame clínico completo. Quando um indivíduo controle não podia ser contatado ou não estava disposto a participar do estudo, o próximo vizinho era sorteado e contatado.

A tabela 5.1 descreve as características demográficas e comportamentais dos IGHD e controles. Por definição, idade, gênero, hábito de fumo e diabetes não apresentaram diferença entre os grupos. Anos de escolaridade, pessoas convivendo na mesma casa, indivíduos nunca submetidos a tratamento odontológico e indivíduos que já receberam orientação de higiene bucal (OHB) também apresentaram distribuição semelhante entre os grupos. Como esperado, a média de altura e de peso nos indivíduos IGHD foram significativamente menores do que nos indivíduos do grupo controle.

Tabela 5.1 – Características demográficas, biológicas e comportamentais pareadas e não pareadas dos sujeitos com IGHD (n=33) e dos controles (n=33)

Características		IGHD (n = 33)	Controles (n = 33)
Características pareadas individualmente			
Idade	12-19	1 (50,0%)	1 (50,0%)
	20-29	6 (50,0%)	6 (50,0%)
	30-39	6 (46,2%)	7 (53,9%)
	40-49	6 (50,0%)	6 (50,0%)
	50-59	8 (53,3%)	7 (46,7%)
	60+	6 (50,0%)	6 (50,0%)
Grupo [anos ; n(%)]			
Gênero, Masculino [n (%)]		21 (50,0%)	21 (50,0%)
Fumantes ou ex-fumantes [n (%)]		12 (52,2%)	11 (47,8%)
<i>Diabetes mellitus</i>		1 (50,0%)	1 (50,0%)
Características não-pareadas			
> 5 anos de escolaridade [n (%)]		15 (46,9%)	17 (53,1%)
Pessoas convivendo na mesma casa [≥ 4 pessoas, n (%)]		17 (42,5%)	23 (57,5%)
Indivíduos nunca submetidos a tratamento odontológico [n (%)]		20 (60,6%)	22 (66,7%)
Indivíduos que nunca receberam OHB [n (%)]		15 (45,5%)	14 (42,4%)
Média de altura (em metros) (95% IC)		1,22* (1,20-1,25)	1,63 (1,60-1,67)
Média de peso (em kg) (95% IC)		34,6* (31,7-37,4)	65,2 (60,8-69,6)

*p<0,01; IC= intervalo de confiança

Características clínicas

A média de número de dentes foi similar nos dois grupos (Tabela 5.2). As figuras 5.1 e 5.2 mostram a distribuição da frequência cumulativa para $PCI \geq 5\text{mm}$ (5.1) e $\geq 7\text{mm}$ (5.2) nos dois grupos. Uma tendência para o aumento de sítios com $PCI \geq 5\text{mm}$ e $\geq 7\text{mm}$ pôde ser observada com diferenças entre os grupos (IGHD e controle).

Prevalência $PCI \geq 5\text{mm}$ e $\geq 7\text{mm}$ foi maior no grupo IGHD em comparação com o grupo controle ($p = 0,0006$ e $p < 0,0001$, respectivamente). A extensão, expressa em porcentagem de sítios com a condição, também foi significativamente maior no grupo IGHD ($p = 0,0001$ e $p = 0,0003$ para $PCI \geq 5\text{mm}$ e $\geq 7\text{mm}$, respectivamente) quando comparada com os controles (Tabela 5.2). O mesmo ocorreu para prevalência e extensão de $PCS \geq 5\text{mm}$ e $\geq 7\text{mm}$ (Tabela 5.2). Indivíduos com IGHD apresentaram quantidade semelhante de biofilme ($p = 0,32$), menos cálculo supragengival ($p = 0,01$), e mais sangramento à sondagem ($p < 0,01$) em comparação aos indivíduos do grupo controle (Tabela 5.2).

Tabela 5.2 – Características clínicas dos sujeitos com IGHD (n=33) e dos controles (n=33)

Características		IGHD (n = 33)	Controles (n = 33)
Média n dentes presentes (95% IC)		16,2 (13,5 – 18,9)	19,0 (17,1 – 20,9)
Prevalência PCI ≥ 5mm (%)		100% [*]	69,7%
Extensão PCI ≥ 5mm [média (95%IC)]		29,6% [*] (19,6-39,7)	6,5% (1,7-11,3)
Prevalência PCI ≥ 7mm		78,8% [*]	12,1%
Extensão PCI ≥ 7mm [média (95% IC)]		10,8% [*] (5,5 – 16,1)	0,6% (-0,4 – 1,7)
Prevalência PCS ≥ 5mm		97% [*]	24,2%
Extensão PCS ≥ 5mm [média (95% IC)]		11,1% [*] (7,5 – 14,8)	0,3% (0,1 – 0,5)
Prevalência PCS ≥ 7mm		45,5% [*]	0%
Extensão PCS ≥ 7mm [média (95% IC)]		1,5% (0,6 – 2,3)	-
% sítios	≤ 15%	30,3%	81,8%
Sangramento à Sondagem	> 15%	69,7% [*]	18,2%
% sítios	< 50%	42,4%	54,6%
Placa visível	≥ 50%	57,6%	45,4%
% sítios	≤ 25%	69,7%	39,4%
Cálculo supragengival	> 25%	30,3%	60,6% [†]

* p<0,01; † p<0,05; IC= intervalo de confiança

Figura 5.1 – Distribuição da frequência cumulativa de indivíduos de acordo com a presença ou não da IGHD, de acordo com a porcentagem de sítios com PCI ≥ 5 mm

Figura 5.2 – Distribuição da frequência cumulativa de indivíduos de acordo com a presença ou não da IGHD, de acordo com a porcentagem de sítios com PCI ≥ 7 mm

Após uma série de análises de regressão logística múltipla condicional, ajustada para cálculo supragengival, os indivíduos com IGHD mostraram maior chance de apresentar Perda Clínica de Inserção Periodontal $\geq 7\text{mm}$ (OR = 18,1, 95% IC = 2,4 – 137,2, $p = 0,005$) (Tabela 5.3).

Tabela 5.3 – Modelo final de regressão logística múltipla condicional para a variável de desfecho prevalência PCI $\geq 7\text{mm}$

Variável Independente	Níveis	PCI $\geq 7\text{mm}$	
		OR	95% IC
IGHD	Não	<i>ref</i>	-
	Sim	18,1 [*]	[2,4-137,2]
Cálculo Supragengival %	$\leq 25\%$	<i>ref</i>	-
	$> 25\%$	0,3	[0,1-11,1]

* $p < 0,01$; OR = razão de chance

6 DISCUSSÃO

Não encontramos estudos que descrevessem a condição periodontal ou doença periodontal destrutiva em indivíduos com GHD. Este, possivelmente, foi o primeiro estudo que avaliou perda de inserção periodontal em indivíduos com Deficiência Isolada do Hormônio do Crescimento congênita e não tratada. Os resultados deste estudo demonstram que a prevalência de Perda Clínica de Inserção Periodontal $\geq 7\text{mm}$ é significativamente maior nos sujeitos com IGHD em comparação com os controles.

Em relação à epidemiologia das doenças periodontais em indivíduos brasileiros com níveis normais de GH (controles históricos), só existem 2 estudos que utilizaram metodologia semelhante, avaliando perda clínica de inserção periodontal em 6 sítios por dente em toda a boca. Um deles foi conduzido em uma população isolada de Cajaíba, na costa sudeste do Brasil (Corraini et al., 2008), e o outro em uma amostra representativa da população urbana da região Sul do Brasil (Susin et al., 2004). A prevalência de PCI $\geq 5\text{mm}$ foi 83% e 79% respectivamente, e para PCI $\geq 7\text{mm}$ foi 52% em ambas populações. No presente estudo, a prevalência de PCI $\geq 5\text{mm}$ e $\geq 7\text{mm}$ no grupo controle foi 69,7% e 12,1%, respectivamente. Esta reduzida prevalência observada nos controles do presente estudo pode ser devida a fatores ambientais, genéticos e/ou ao pequeno tamanho da amostra. Além disso, é importante lembrar que os controles do presente estudo foram selecionados baseados nos indivíduos com IGHD e, portanto, válidos para a comparação com o nosso grupo de casos. Este fator, com certeza, pode ter influenciado na diferença observada na prevalência de PCI do presente grupo controle em relação à prevalência de PCI observada nos 2 estudos acima citados.

No entanto, utilizando as 2 populações brasileiras (Corraini et al., 2008; Susin et al., 2004) como possíveis controles, o grupo IGHD apresentou prevalência e extensão de PCI $\geq 5\text{mm}$ e $\geq 7\text{mm}$ numericamente mais altas (prevalência: 100% versus 79% (Corraini et al., 2008) e 83% (Susin et al., 2004) para PCI $\geq 5\text{mm}$, e 78,8% versus 52% (Susin et al., 2004; Corraini et al., 2008) para PCI $\geq 7\text{mm}$; extensão: 29,6% versus 25% (Corraini et al., 2008) para PCI $\geq 5\text{mm}$ e 10,8% versus 11% (Corraini et al., 2008) para PCI $\geq 7\text{mm}$.

Existe um estudo (Lima et al., 2009) que avaliou a situação periodontal de 16

indivíduos acromegálicos (acromegalia é uma desordem metabólica causada por um aumento na secreção do GH e, portanto, situação oposta aos nossos indivíduos do estudo, com IGHD) em comparação com 20 indivíduos controles. De acordo com os autores, nenhum indivíduo com a desordem apresentou bolsa periodontal e, conseqüentemente, não há relato de periodontite no grupo acromegálico, em contraste a presença de periodontite em 50% dos indivíduos do grupo controle. No entanto, é importante salientar que os indivíduos só foram pareados por idade e condição sócio-econômica. Não foram levados em consideração, durante o pareamento, fatores de risco consagrados para a doença periodontal destrutiva como o fumo (Albandar, 2002) e a presença de Diabetes Mellitus (Emrich et al., 1991).

No presente estudo, o grupo com IGHD apresentou menor quantidade de cálculo supragengival e mais sítios com sangramento à sondagem do que o grupo controle. Estas observações, especialmente em relação ao sangramento à sondagem, pode sugerir que, em adição aos efeitos endócrinos, a função imune (Rapaport et al., 1995) é influenciada pela severa falta do GH como evidenciado por: 1) redução do volume do baço corrigido pela área da superfície corporal (órgão que participa do sistema imune) nestes indivíduos com IGHD (Oliveira et al., 2008); 2) aumento da função das células mielóides e dos neutrófilos após a administração do GH em indivíduos com GHD (Kotzman et al., 1996; Derfalvi et al., 1998; Sohmiya; Kato, 2001); 3) aumento das citocinas pró-inflamatórias (IL-6) em GHD (Leonsson et al., 2003); e 4) influência do GH na função tímica (timo é responsável por gerar as células T, bem como os antígenos específicos naturais regulatórios das células T) (Morrhaye et al., 2009).

IGHD foi significativamente associada com $PCI \geq 7\text{mm}$ no modelo final de regressão múltipla condicional ($OR = 18,1$). Comparados aos controles, indivíduos com IGHD apresentaram de 2 a 100 vezes maior probabilidade de apresentar pelo menos um sítio com perda de inserção severa. As razões para estes achados podem ser somente especuladas, e podem ser devido ao efeito do GH nos tecidos periodontais e/ou ser mediada pelos efeitos da redução severa do GH na função imune. A causa provável para o amplo valor do intervalo de confiança observado neste estudo é o pequeno número de indivíduos examinados. Este fato é plenamente justificado quando observamos que esta é a maior população do mundo com esta deficiência isolada, congênita e não tratada, descrita até o momento

(Aguiar-Oliveira et al., 2010). Entretanto, apesar do amplo intervalo de confiança, a análise foi possível devido ao procedimento de pareamento, que foi muito preciso. (Schlesselman, 1982; Rothman et al., 2008).

Uma limitação deste estudo é que, obviamente, o examinador não pode ser cego. Devido a isto, vieses de mensuração podem ter afetado a prevalência e extensão estimada nos dois grupos (Schulz; Grimes, 2002). Por outro lado, a exposição (IGHD) pôde ser acessada com alto nível de precisão, já que se trata de uma exposição genética e ao longo de toda a vida (Salvatori et al., 1999).

Em relação ao desenho do estudo, é praticamente impossível selecionar os casos (IGHD) pelo desfecho (devido ao padrão extremamente raro desta exposição). Por este motivo, os casos foram selecionados pela exposição (Wacholder et al., 1992). Como já relatado, para evitar problemas na análise dos dados, um procedimento de pareamento muito preciso foi adotado com a finalidade de controlar os indicadores múltiplos potenciais da doença periodontal. O acompanhamento prospectivo e a avaliação imunológica destes indivíduos com IGHD são necessários para que os resultados do presente estudo sejam confirmados e explicados.

7 CONCLUSÃO

Com base nos resultados encontrados neste estudo, podemos concluir que os indivíduos com IGHD severa e congênita possuem maior chance de apresentar Perda Clínica de Inserção Periodontal.

REFERÊNCIAS¹¹

- Aguiar-Oliveira MH, Gill MS, de A Barretto ES, Alcântara MR, Miraki-Moud F, Menezes CA, Souza AH, Martinelli CE, Pereira FA, Salvatori R, Levine MA, Shalet SM, Camacho-Hubner C, Clayton PE. Effect of 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:4118-26.
- Aguiar-Oliveira MH, Oliveira FT, Pereira RMC, Oliveira CR, Blackford A, Valenca EH, Santos EG, Gois-Junior MB, Meneguz-Moreno RA, Araujo VP, Oliveira-Neto LA, Almeida RP, Santos MA, Farias NT, Silveira DC, Cabral GW, Calazans FR, Seabra JD, Lopes TF, Rodrigues EO, Porto LA, Oliveira IP, Melo EV, Martari M, Salvatori R. Longevity in Untreated Congenital Growth Hormone Deficiency Due to a Homozygous Mutation in the GHRH Receptor Gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:714-21.
- Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J.* 1975;25:229-35.
- Albandar JM, Brunelle JA, Kingman A. Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. *J Periodontol.* 1999;70:13-29.
- Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 2002;29:177-206.
- Barnard R, Ng KW, Martin TJ, Waters MJ. GH receptors on clonal osteoblasts-like cells mediate a mitogenic response to GH. *Endocrinology.* 1991;128:1459-64.
- Beck JD, Löe H. Epidemiological principles in studying periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 1993;2:34-45.
- Becks H, Collins DA, Asling CW, Simpson ME, Li CH, Evans HM. The gigantism produced in normal rats by injection of the pituitary growth hormone. V. Skeletal changes: skull and dentition. *Growth.* 1948;12:55-67.
- Boguszewski, CL. Genética molecular do eixo GH-IGF-I. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2001;45(1):5-14.

---

¹¹ De acordo com Estilo Vancouver

Bowling A. Mode of questionnaire administration can have serious effects on data quality. *J Public Health*. 2005;27:281-91.

Bravenboer N, Holzman P, de Boer H, Lips P. The effect of growth hormone on bone mass and bone turnover in growth hormone deficient men. *Neth J Med*. 1995;47(3):43-4.

Brixen K, Kassem M, Nielsen HK, Loft AG, Flyvbjerg C, Mosekilde L. Short-term treatment with growth hormone stimulates osteoblastic and osteoclastic activity in osteopenic postmenopausal women: a dose response study. *J Bone Miner Res*. 1995;10:1865-74.

Brixen K, Nielsen HK, Mosekilde L, Flyvbjerg A. A short course of recombinant human growth hormone treatment stimulates osteoblasts and activates bone remodeling in normal human volunteers. *J Bone Miner Res*. 1990;5:609-18.

Brown LJ, Brunelle JA, Kingman A. Periodontal status in the United States, 1988-1991: prevalence, extent, and demographic variation. *J Dent Res*. 1996; 75 (Spec n.): 672-83.

Burman P, Broman JE, Hetta J, Wiklund I, Erfurth EM, Hagg E, Karlsson FA. Quality of life in adults with growth hormone (GH) deficiency: response to treatment with recombinant human GH in a placebo-controlled 21-month trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80 (12):3585-90.

Carroll PV, Christ ER. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(2):382-95.

Clark R. The somatogenic hormones and insulin-like growth factor-1: stimulators of lymphopoiesis and immune function. *Endocr Rev*. 1997;18:157-79.

Clayden AM, Young WG, Zhang CZ, Harbrow D, Romaniuk K, Waters MJ. Ultrastructure of cementogenesis as affected by GH in the molar periodontium of the hypophysectomized rat. *J Periodontal Res*. 1994;29:266-75.

Corraini P, Baelum V, Pannuti CM, Pustiglioni AN, Romito GA, Pustiglioni FE. Risk Indicators for Increased Probing Depth in an Isolated Population in Brazil. *J Periodontol*. 2008;79:1726-34.

Derfalvi B, Nemet K, Szalai C, Kenesei E, Sallay P, Tulassay T, Falus A. In vitro effect of human recombinant growth hormone on lymphocyte and granulocyte function of healthy and uremic children. *Immunol Lett.* 1998;63:41-7.

Edwards CK, Lorence RM, Dunham DM, Arkins S, Yunger LM, Greager JA, Walter RJ, Dantzer R, Kelley KW. Hypophysectomy inhibits the synthesis of tumor necrosis factor α by rat macrophages: partial restoration by exogenous growth hormone or interferon- γ . *Endocrinology.* 1991;128:989-96.

Emrich LJ, Sholssman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol.* 1991;62:123-30.

Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. *Harrison: Medicina Interna.* 1998;14(2):2091-120.

Ferrandez A, Zachmann M, Prader A, Illig R. Isolated growth hormone deficiency in prepubertal children. Influence of human growth hormone on longitudinal growth, adipose tissue, bone mass and bone maturation. *Acta Paediatr.* 1970;25:566-76.

Greenspan FS, Strewler GJ. *Basic and Clinical Endocrinology.* London: Appleton Lange; 1997.

Haase HR, Ivanovski S, Waters MJ, Bartold PM. Growth hormone regulates osteogenic marker mRNA expression in human periodontal fibroblasts and alveolar bone-derived cells. *J Periodontal Res.* 2003;38:366-74.

Hansson LI, Strenstrom A, Thorngren K. Effects of pituitary hormones on dentine production in maxillary incisors in the rat. *Scand J Dent Res.* 1978;86:80-6.

Hogan BL. Bone morphogenic proteins: multifunctional regulators of vertebrate development. *Genes Dev.* 1996;10:1580-94.

Johansson AG, Burman P, Westermarck K, Ljunghall S. The bone mineral density in acquired growth hormone deficiency correlates with circulating levels of insulin-like growth factor I. *J Intern Med.* 1992;232:447-52.

Johansson G, Rosen T, Bosaeus I, Sjostrom L, Bengtsson BA. Two years of growth hormone (GH) treatment increases bone mineral content and density in hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2865-73.

Juul A, Kastrup KW, Pedersen SA, Skakkebaek NE. Growth hormone (GH) provocative retesting of 108 young adults with childhood-onset GH deficiency and the diagnostic value of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1195-201.

Kaufman JM, Taelman P, Vermeulen A, Vandeweghe M. Bone mineral status in growth hormone-deficient males with isolated and multiple pituitary deficiencies of childhood onset. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74:118-23.

Kiess W, Doerr H, Eisl E, Butenandt O, Belohradsky BH. Lymphocyte subsets and natural killer cell activity in growth hormone deficiency. *N Engl J Med.* 1986;314-21.

Kiess W, Doerr H, Eisl E, Butenandt O, Belohradsky BH. Lymphocyte subsets and natural killer cell activity in growth hormone deficiency. *N Engl J Med.* 1986;314-21.

Koskinen E. The repair of experimental fractures under the action of growth hormone, thyrotropin and cortisone. A tissue analytic, roentgenologic and autoradiographic study. *Ann Chir Gynaecol.* 1959;90:1-48.

Kotzmann H, Riedl M, Clodi M, Barnas U, Kaider A, Höcker P, Luger A. The influence of growth hormone substitution therapy on erythroid and myeloid progenitor cells and on peripheral blood cells in adult patients with growth hormone deficiency. *Eur J Clin Invest.* 1996;26:1175-81.

Kruse HP, Kuhlencordt F. On an attempt to treat primary and secondary osteoporosis with human growth hormone. *Horm Metab Res.* 1975;7:488-91.

Leonsson M, Hulthe J, Johannsson G, Wiklund O, Wikstrand J, Bengtsson BA, Oscarsson J. Increased interleukin-6 levels in pituitary-deficient patients are independently related to their carotid intima-media thickness. *Clin Endocrinol.* 2003;59:242-50.

Li H, Bartold PM, Zhang CZ, Clarkson RW, Young WG, Waters MJ. Growth hormone and insulin-like growth factor I induce bone morphogenetic proteins 2 and 4: A mediator role in bone and tooth formation. *Endocrinology.* 1998;139(9):3855-62.

Li H, Bartold PM, Young WG, Xiao Y, Waters MJ. Growth hormone induces bone morphogenetic proteins and bone-related proteins in the developing rat periodontium. *J Bone Miner Res.* 2001;16:1068-76.

Lima DLF, Montenegro Jr RM, Vieira APGF, Albano MF, Rego DM. Absence of periodontitis in acromegalic patients. *Clin Oral Investig*. 2009;13:165-9.

Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study: Growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr*. 1994; 125:29-35.

Lobie PE, Barnard R, Waters MJ. The nuclear growth hormone receptor binding protein. Antigenic and physiochemical characterization. *J Biol Chem*. 1991;266: 22645-52.

Lobie PE, Wood TJ, Chen CM, Waters MJ, Norstedt. Nuclear translocation and anchorage of the growth hormone receptor. *J Biol Chem*. 1994; 269: 31735-46.

Miettinen, O.S. The "case-control study: valid selection of subjects. *J Chronic Dis*. 1985;38:543-8.

Morrhaye G, Kermani H, Legros JJ. Impact of growth hormone (GH) deficiency and GH replacement upon thymus function in adult patients. *PLoS One*. 2009;4(5):5668.

Ohlsson C, Bengtsson B, Isaksson OGP, Andreassen TT, Sootweg MC. Growth hormone and Bone. *Endocr Rev*. 1998;19(1):55-79.

Oliveira CRP, Salvatori R, Nobrega LMA. Sizes of abdominal organs in adults with severe short stature due to severe, untreated, congenital GH deficiency due to a homozygous mutation in the GHRH receptor gene. *Clin Endocrinol. (Oxford)* 2008;69(1):153-8.

Philips JA III, Hjelle BL, Seeburg PH, Zachmann M. Molecular basis on familial isolated growth hormone deficiency. *Proc Natl Acad Sci*. 1981;78:6372-5.

Rapaport R, Sills IN, Green L, Barrett P, Labus J, Skuza KA, Chartoff A, Goode L, Stene M, Petersen BH. Detection of human growth hormone receptors on IM-9 cells and peripheral blood mononuclear cell subsets by flow cytometry: correlation with growth hormone-binding protein levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:2612-9.

Raschke MJ, Bail H, Windhagen HJ, Kolbeck SF, Weiler A, Raun K, Kappelgard A, Skiaerbaek C, Haas NP. Recombinant growth hormone accelerates bone regenerate consolidation in distraction osteogenesis. *Bone*. 1999;24:81-8.

Rosen HN, Chen V, Cittadini A, GreensDouglas PS, Moses AC, Beamer WG. Treatment with growth hormone and IGF-1 in growing rats increases bone mineral content but not bone mineral density. *J Bone Miner Res.* 1995;10:1352-8.

Rosen T, Hansson T, Granhed H, Szucs J, Bengtsson BA. Reduced bone mineral content in adult patients with growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1993;129:201-6.

Rosen T, Wilhelmsem L, Landin-Wilhelmsem K, Lappas G, Bengtsson BA. Increased fracture frequency in adult patients with hypopituitarism and GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 1997;137:240-5.

Rothman KJ, Greenland S, Lash TJ. *Modern epidemiology.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

Salvatori R, Fan X, Phillips JA, Espigares-Martin R, Martin de Lara I, Freeman KL, Plotnick L, Al-Ashwal A, Levine MA. Three new mutations in the gene for the growth hormone (GH)-releasing hormone receptor in familial isolated GH deficiency type IB. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:273-9.

Salvatori R, Hayashida C Y, Aguiar-Oliveira MH, Phillips III JA, Souza AHO, Gondo RG, Toledo SPA, Conceição MM, Prince M, Maheshwari HG, Baumann G, Levine MA. Familial dwarfism due to a novel mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(3):917-23.

Saygin NE, Giannobile WV, Somerman, MJ. *Molecular and cell biology of cementum.* Periodontol 2000. 2000;24:73-98.

Schlesselman J. *Case-control studies: design, conduct, analysis.* New York: Oxford University Press; 1982.

Schulz KF, Grimes, DA. *Case-control studies: research in reverse.* Lancet. 2002;359:431-4.

Serri O, St-Jacques P, Sartippour, M, Renier G. Alterations of monocyte function in patients with growth hormone (GH) deficiency: effect of substitute GH therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:58-63.

Sesmilo G, Biller BM, Llevadot J, Hayden D, Hanson G, Rifai N, Klibanski A. Effects of growth hormone administration on inflammatory and other cardiovascular risk

makers in men with growth hormone deficiency. A randomized, controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 2000;133(2):111-22.

Shore RM, Chesney RW, Mazess RB, Rose PG, Bargman GJ. Bone mineral status in growth hormone deficiency. *J Pediatr.* 1980;96:393-6.

Shrout P, Fleiss J. Intraclass correlations: Uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull.* 1979;86:420-8.

Smid JR, Rowland JE, Young WG, Coschigano KT, Kopchick IJ, Waters MJ. Mouse molar dentin size/shape is dependent on growth hormone status. *J Dent Res.* 2007; 86(5):463-468.

Smid JR, Rowland JE, Young WG, Daley TJ, Coschigano KT, Kopchick JJ, Waters MJ. Mouse cellular cementum is highly dependent on growth hormone status. *J Dent Res.* 2004;83:1-9.

Sohmiya M, Kato Y. Effect of long-term administration of recombinant human growth hormone (rhGH) on plasma erythropoietin (EPO) and hemoglobin levels in anemic patients with adult GH deficiency. *Clin Endocrinol.* 2001;55:749-54.

Souza AHO. 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 Metabol.* 2004;48(3).

Susin C, Vecchia CFD, Oppermann RV, Haugejorden O, Albandar JM. Periodontal attachment loss in an urban population of Brazilian adults: Effect of demographic, behavioral, and environmental risk indicators. *Journal Periodontol.* 2004;75: 1033-41.

Susin C. Periodontal diseases in a representative urban population in south Brazil. [Doctor Odontologiae Thesis], Norway, Bergen: University of Bergen; 2004.

Symons AL, Seymour GJ. A histological study of the effect of growth hormone on odontogenesis in the Lewis dwarf rat. *Arch Oral Biol.* 2000;45:123-31.

The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26:S4-S20.

Thorner MO, Vance ML, Laws Jr ER, Horvalth E, Kovacs K. The anterior pituitary gland. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. Textbook of Endocrinology. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1992:221-310.

Vimpani GV, Vimpani AF, Lidgard GP, Cameron EH, Farquhar JW. Prevalence of severe growth hormone deficiency. J Br Med. 1977;2:427-30.

Wacholder S, McLaughlin JK, Silverman DT, Mandel JS. Selection of controls in case-control studies. I. Principles. Am J Epidemiol. 1992;135:1019-28.

Waters MJ, Lobie PE, Gobijs KS, Rowlinson SW, Garcia-Aragon J, Zhang CZ, Young WG, Bastiras S, Robins A, Wells JR, Barnard R. Growth hormone receptors-recent developments. Proc Endocr Soc Austr. 1991;34:145-49.

Waters MJ. The GH receptor. In: Kostyo JL editor. Handbook of Physiology. Oxford; Oxford University Press: 1999. chap 14

World Health Organization. Oral health surveys: basic methods. 4th ed. Geneva: OMS; 1997.

Wüster C, Härle U, Rehn U, Müller C, Knauf K, Köppler D, Schwabe C, Ziegler R, Ruster C, Härle U. Benefits of growth hormone treatment on bone metabolism, bone density and bone strength in growth hormone deficiency and osteoporosis. Growth Horm IGF Res. 1998;8:87-94.

Wüster C, Slenczka E, Ziegler R. Increased prevalence of osteoporosis and arteriosclerosis in conventionally substituted anterior pituitary insufficiency: need for additional growth hormone substitution? Klin Wochenschr. 1991;69:769-73.

Yonemura K, Narayanan AS, Miki Y, Page RC, Okada H. Isolation and partial characterization of a growth factor from human cementum. J Bone Miner Res. 1992;18:187-98.

Young WG, Ruch JV, Stevens MR, Begue-Kirn C, Zhang CZ, Lesot H, Waters MJ. Comparison of the effects of GH, IGF-1 and fetal calf serum on mouse molar odontogenesis *in vitro*. Arch Oral Biol. 1995;40:789-99.

Young WG, Zhang CZ, Li H, Lobie PE, Waters MJ. A bromodeoxyuridine immunocytochemical and morphometric study of the influence of GH on cell

proliferation in odontogenic mesenchyme of the Lewis dwarf rat. Arch Oral Biol. 1993;38:207-14.

Young WG, Zhang CZ, Li H, Osborne P, Waters MJ. The influence of GH on cell proliferation in odontogenic epithelia by bromodeoxyuridine immunocytochemistry and morphometry: a study in the Lewis dwarf rat. J Dent Res. 1992;71:1807-11.

Zhang CZ, Li H, Young WG, Bartold PM, Chen C, Waters MJ. Evidence for a local action of growth hormone in embryonic tooth development in the rat. Growth Factors. 1997;14:131-43.

Zhang CZ, Young WG, Li H, Garcia-Aragon J, Clayden AM, Waters MJ. Expression of growth hormone receptor by immunocytochemistry in rat molar root formation and alveolar bone remodeling. Calcif Tissue Int. 1992;50:541-6.

Zilkens KW, Senk G, Bubenzer J, Peters H. The influence of growth hormone in healing of fractures in rats (author's transl). Unfallheilkunde. 1980;83:446-9.

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS
CAMPUS DA SAÚDE PROF. JOÃO CARDOSO NASCIMENTO JR
Rua Cláudio Batista s/n – prédio do CCBS/HU - Bairro Sanatório
CEP: 49060-100 Aracaju -SE / Fone/Fax: (79) 2105-1805
E-mail: cephu@ufs.br

DECLARAÇÃO

Declaro, para os devidos fins, que o Projeto de pesquisa **“PERDA DE INSERÇÃO PERIODONTAL EM UMA POPULAÇÃO BRASILEIRA COM DEFICIÊNCIA ISOLADA DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO: PREVALÊNCIA, EXTENSÃO, SEVERIDADE, INDICADORES DE RISCO”**, Nº CAAE – 0073.0.107.017-08, sob a orientação do **Prof. Francisco Emílio Pustiglioni**, tratando-se do projeto de pesquisa apresentado como requisito para obtenção do título de mestre em Ciências Odontológicas da Faculdade de Odontologia da USP (FOUSP), da mestranda **Isabella Maria Porto de Araújo Britto**, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe - CEP/UFS, em reunião realizada dia **01/08/2008**.

Aracaju, 05 de agosto de 2008.

Prof. Dr. Manuel Herminio de Aguiar Oliveira
Coordenador do CEP/UFS

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia
Comitê de Ética em Pesquisa

DECLARAÇÃO

Informamos a Vossa Senhoria, que diante do Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe – CEP/UFS, em reunião realizada dia 01/08/2008, estamos cientes da aprovação do projeto de pesquisa intitulado **"Perda de inserção periodontal em uma população brasileira com deficiência isolada do hormônio de crescimento: Prevalência, extensão, severidade, indicadores de risco"** Nº CAAE – 0073.0.107.017-08, de autoria de Isabella Maria Porto de Araújo Britto sob a orientação do Prof. Dr. Francisco Emílio Pustiglioni, não havendo nenhuma oposição por parte deste CEP, com relação a sua realização.

Sendo o que se nos apresentava, valemo-nos da oportunidade para reiterar-lhe os nossos protestos de elevada estima e distinta consideração.

São Paulo, 13 de agosto de 2008.

Prof. Dr. João Gualberto de Cerqueira Luz
Coordenador do CEP-FOUSP

ANEXO C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO / UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA
PROJETO DE PESQUISA**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de pesquisa:

“Perda de Inserção Periodontal em uma população brasileira com Deficiência Isolada do Hormônio do Crescimento”

Sr. (a)

Estamos estudando os seus dentes, a sua gengiva e o tecido que sustenta os seus dentes. Este estudo é feito pela aluna de mestrado da Universidade de São Paulo Isabella Maria Porto de Araujo Britto, sendo orientada pelo Prof. Dr Francisco Emílio Pustiglioni e pelo Prof. Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira. Se você concordar em participar da pesquisa, os procedimentos realizados serão a coleta de dados (anotados em uma tabela) que serão obtidos através de um exame das suas gengivas com um instrumento de medida, e da realização de um índice de placa bacteriana, além da possível realização de fotografias da sua boca (sem mostrar a sua face). Dessa forma, iremos estudar a doença da sua gengiva e ver como podemos ajudá-lo. Este trabalho não traz nenhum tipo de dor e não oferece riscos à sua saúde. O (A) senhor (a) não deixará de ser atendido se não quiser participar do estudo. Se quiser participar, saiba que substituiremos o seu nome por um número e que os resultados do estudo só serão usados para buscar melhorias na sua qualidade de vida. O (A) senhor (a) ficará com uma cópia deste termo.

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, _____,
R.G. _____, abaixo assinado, li todas as informações e concordo em participar da pesquisa intitulada “Perda de inserção periodontal em uma população brasileira com Deficiência Isolada do Hormônio de Crescimento”, como sujeito. Fui devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador Prof. Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira e pela pesquisadora Isabella Maria Porto de Araujo Britto sobre a pesquisa e os procedimentos nela envolvidos.

ASSINATURA DO SUJEITO DE PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL:

DATA: ____/____/____

ASSINATURA DO PESQUISADOR: _____

DATA: ____/____/____

Telefones para contato: (0XX79) 32181805 – Prof. Dr. Manuel Hermínio Aguiar Oliveira
(0XX11) 30917833 – C.D. Isabella Maria Porto de Araujo Britto

ANEXO D – Questionário

Nome: _____ Sexo: _____
 Data do exame- ____ / ____ / ____ Data de nascimento ____ / ____ / ____
 Profissão: _____
 Quantas pessoas moram na sua casa?: _____
 Idade: ____ Estado civil: _____ Altura: ____ Peso: ____
 Endereço _____ Tel _____

Já foi ao dentista alguma vez na vida?.....S__ N__
 Com qual frequência? _____
 Se SIM: O tratamento foi urgencial? _____
 Há quanto tempo? _____
 Já recebeu orientação sobre como escovar os dentes?..... S__ N__
 Se SIM: Escova os dentes quantas vezes por dia? _____

Você fuma no momento?.....S__ N__
 Se SIM: Começou há quantos anos? _____ ano(s)
 Quantidade/dia: _____ maço(s) (20 cigarros por maço)
 O que você fuma? _____
 Se NÃO:
 Você já fumou mais de 100 cigarros durante a vida? .....S__ N__
 SE SIM: Você fumou durante quantos anos? _____ ano(s)
 Quantos anos você tinha quando parou de fumar?: _____
 Quantos maços por dia? _____ maço(s)
 O que você fumava? _____

Você é diabético?.....S__ N__
 Diabetes (> 200 mg/dL):.....S__ N__
 2ª vez?:.....S__ N__
 Você toma algum medicamento?.....S__ N__
 Qual? _____

Em mulheres: Está grávida?..... S__ N__

Grau de escolaridade:
 Já estudou alguma vez?..... S__ N__
 Durante quantos anos? _____
 Você sabe ler e escrever?..... S__ N__

Renda familiar:
 Nenhuma (consome o que produz).....S__ N__
 Valor mensal médio: _____ salários mínimos
 Sua renda muda mensalmente?.....S__ N__

ANEXO E – Ficha Clínica

Nome: _____

Arco superior / face vestibular

[illegible]

Arco superior / face palatina

[illegible]

Arco inferior / face vestibular

[illegible]

Arco inferior / face lingual

[illegible]