

Maria Estela Justamante de Faria

Avaliação do crescimento craniofacial e das extremidades de pacientes com deficiência de hormônio de crescimento ou síndrome de Turner em tratamento prolongado com hormônio de crescimento

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título de  
Doutor em Ciências**

Área de Concentração: Endocrinologia

Orientadora: Profa. Dra. Berenice Bilharinho de Mendonça

São Paulo

2007

## **SUMÁRIO**

---

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	01
2 OBJETIVOS.....	14
3 MÉTODOS.....	16
4 RESULTADOS.....	26
5 DISCUSSÃO.....	37
6 CONCLUSÕES.....	49
7 ANEXOS.....	52
7.1 Anexo A.....	53
7.2.Anexo B.....	56
7.3 Anexo C.....	71
8 REFERÊNCIAS.....	83

**LISTAS**

---

## LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

a – ano (s)

A – ponto A, ponto mais profundo da concavidade anterior da maxila

Ar – ponto Articular, intersecção da face inferior da base craniana com o contorno distal dos côndilos mandibulares

cm - centímetro

Co - ponto Condílio, ponto mais pósterio-superior do contorno dos côndilos mandibulares

Co - A – união dos pontos Condílio e A, corresponde ao comprimento longitudinal da maxila

Co – Gn – união dos pontos Condílio e Gnátio, corresponde ao comprimento longitudinal da mandíbula

DP – desvio-padrão

Ena - ponto Espinha Nasal Anterior, ponto mais anterior do palato duro; intersecção da parte ântero-superior da maxila com o assoalho da fossa nasal

Ena – Me - união dos pontos Ena e Me, corresponde ao terço inferior da face

et al – e outros

Fig. – figura

GH – hormônio de crescimento

Gn - ponto Gnátio é o ponto mais ântero-inferior do contorno do mento ósseo

HCFMUSP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

IGF-1 – Fator de crescimento semelhante a insulina - 1

IGFBP3 – proteína ligadora do fator de crescimento semelhante a insulina

IU/m<sup>2</sup> unidade internacional por superfície corpórea

kg quilograma

m metro

mg/kg/sem miligrama por quilograma por semana

Me – ponto Mentoniano, localizado na parte mais inferior da sínfise mandibular

n- número da amostra

N – ponto Nasio, localizado na intersecção da sutura internasal com a sutura frontonasal

N - Me – união dos pontos N e Me, corresponde a altura facial anterior

P – percentil

S - ponto Sela, localizado no centro da concavidade óssea da Sela Túcica

S – Ar – união dos pontos S e Ar, corresponde a base posterior do crânio

S - N – união dos pontos S e N, corresponde a base anterior do crânio

U unidade

< menor que

> maior que

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1– Representação do desenvolvimento craniofacial em relação ao corpo, desde a infância até a idade adulta.....	03
Figura 2 – Desenho anatômico no papel <i>ultraphan</i> sobre a telerradiografia.....	20
Figura 3 – Mesa digitalizadora acoplada ao microcomputador.....	21
Figura 4 – Imagem digitalizada.....	21
Figura 5 – Traçado cefalométrico de Ricketts.....	21
Figura 6 – Medidas cefalométricas lineares.....	23
Figura 7 – Perfil facial reto.....	24
Figura 8 – Perfil facial convexo.....	24
Figura 9 – Perfil facial côncavo.....	24
Figuras 10 A, B e C – Evolução facial frente e perfil de menina com deficiência de GH, perfil facial convexo, tratada com GH por 1 ano (A), 2 anos (B) e 3,6 anos (C).....	30
Figuras 11 A, B e C - Evolução facial frente e perfil de menina com síndrome de Turner, perfil facial convexo, tratada com GH por 6,9 anos (A), 7,9 anos (B) e 8,7 anos (C).....	31
Figuras 12 e 13 – Mordida cruzada anterior frente e lateral.....	33
Figura 14 - Apinhamento dentário.....	33
Figura 15 –.Mordida aberta, cruzada posterior e apinhamento.....	34
Figuras 16 e 17 – Sobressaliência e mordida profunda.....	34

Figuras 18 A, B, C e D – Evolução facial de paciente do sexo masculino, com deficiência de GH, perfil facial reto, tratado com GH por 1,5 anos (A), 3 anos (B), 4,7 anos (C) e 5,7 anos (D), .....	43
Figuras 19 A, B, C e D – Evolução facial de paciente com síndrome de Turner, perfil facial convexo, tratada com GH por 5,7 anos (A), 6,7 anos (B), 7,7 anos (C) e 8,9 anos (D).....	44
Figuras 20 A, B e C – Evolução facial de paciente do sexo feminino, com deficiência de GH, perfil facial reto, sem tratamento com GH (A), tratada com GH por 1 ano (B) e 2 anos (C), mantendo o mesmo padrão facial (caso 4).....	72
Figura 21 – Traçado cefalométrico de Ricketts , da paciente do sexo feminino (caso 4), com deficiência de GH sem tratamento.....	73
Figura 22 – Medidas cefalométricas de Ricketts , da paciente do sexo feminino (caso 4), com deficiência de GH sem tratamento.....	74
Figura 23 – Medidas cefalométricas de Ricketts para determinação do padrão facial da paciente do sexo feminino (caso 4) , com deficiência de GH sem tratamento.....	75
Figura 24 – Traçado cefalométrico de Ricketts , da paciente do sexo feminino (caso 4) , com deficiência de GH após 1 ano de tratamento.....	76
Figura 25 – Medidas cefalométricas de Ricketts, da paciente do sexo feminino (caso 4) , com deficiência de GH após 1 ano de tratamento com GH.....	77
Figura 26 – Medidas cefalométricas de Ricketts para determinação do padrão facial da paciente do sexo feminino (caso 4) , com deficiência de GH após 1 ano de tratamento com GH.....	78
Figura 27 – Traçado cefalométrico de Ricketts, da paciente do sexo feminino (caso 4) , com deficiência de GH após 2 anos tratamento.....	79
Figura 28 – Medidas cefalométricas de Ricketts , da paciente do sexo feminino (caso 4), com deficiência de GH após 2 anos de tratamento com GH.....	80



Figura 29 – Medidas cefalométricas de Ricketts para determinação do padrão facial da paciente do sexo feminino (caso 4) , com deficiência de GH após 2 anos de tratamento com GH.....81

Figura 30 – Sobreposição dos traçados cefalométricos de Ricketts inicial ( linha contínua ) e após 2 anos de tratamento com GH ( linha tracejada ) , da paciente do sexo feminino (caso 4), com deficiência de GH.....82

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 – Características faciais , funcionais e hábitos de sucção dos pacientes com deficiência de GH e síndrome de Turner... 57
- Tabela 2 – Características oclusais e da radiografia panorâmica dos pacientes com deficiência de GH e síndrome de Turner..... 58
- Tabela 3 – Características cefalométricas, obtidas através da análise de Ricketts , dos pacientes com deficiência de GH e síndrome de Turner.....58
- Tabela 4 - Avaliação clínica e idade óssea das pacientes do sexo feminino, deficientes de GH, virgem de tratamento com GH.... 59
- Tabela 5 - Medidas cefalométricas da primeira e da última telerradiografia, das pacientes do sexo feminino, deficientes de GH, virgem de tratamento com GH..... 60
- Tabela 6 - Medidas de mãos e pés das pacientes do sexo feminino, com deficiência de GH, virgem de tratamento com GH..... 61
- Tabela 7 - Avaliação clínica e idade óssea das pacientes do sexo feminino, com deficiência de GH, que já estavam em tratamento com GH na primeira avaliação..... 62
- Tabela 8 – Medidas cefalométricas da primeira e última telerradiografia , das pacientes do sexo feminino, com deficiência de GH, que já estavam em tratamento com GH na primeira avaliação..... 63
- Tabela 9- Medidas de mãos e pés das pacientes do sexo feminino, com deficiência de GH, que já estavam em tratamento com GH na primeira avaliação..... 64
- Tabela 10- Avaliação clínica e idade óssea dos pacientes do sexo masculino, com deficiência de GH, que já estavam em tratamento com GH na primeira avaliação..... 65
- Tabela 11- Medidas cefalométricas da primeira e da última telerradiografia, dos pacientes do sexo masculino, com deficiência de GH , que já estavam em tratamento com GH na primeira avaliação..... 66

Tabela 12- Medida de mãos e pés das pacientes do sexo masculino, com deficiência de GH , que já estavam em tratamento com GH na primeira avaliação.....	67
Tabela 13-Avaliação clínica, idade óssea e cariótipo das pacientes com síndrome de Turner, que já estavam em tratamento com GH na primeira avaliação.....	68
Tabela 14- Medidas cefalométricas da primeira e da última telerradiografia, das pacientes com síndrome de Turner , que já estavam em tratamento com GH na primeira avaliação.....	69
Tabela 15- Medida de mãos e pés das pacientes com síndrome de Turner, que já estavam em tratamento com GH na primeira avaliação.....	70

## **RESUMO**

---

Faria M E J. *Avaliação do crescimento craniofacial de pacientes em tratamento prolongado com hormônio de crescimento recombinante humano* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 93 p.

**INTRODUÇÃO:** Pacientes com deficiência de GH e síndrome de Turner, associados a baixa estatura, são beneficiados com o tratamento com GH. Há controvérsias sobre a atuação deletéria do GH no crescimento craniofacial, porém a maioria dos trabalhos é retrospectiva. Nosso objetivo foi realizar estudo prospectivo para avaliar o crescimento craniofacial de pacientes em tratamento com GH e o possível desenvolvimento de traços acromegálicos. **CASUÍSTICA:** 30 pacientes com idade cronológica de 4,6 a 23 anos e idade óssea de 1,5 a 13 anos divididos em 3 grupos baseados no diagnóstico e uso de GH: grupo 1- pacientes virgem de tratamento com GH portadores de hipopituitarismo e deficiência isolada (n=6); grupo 2: pacientes já em tratamento com GH: portadores de hipopituitarismo e deficiência isolada (n=16); grupo 3: pacientes com síndrome de Turner em tratamento com GH (n=8). A dose do GH utilizada foi de 0.1 a 0.15 U/kg/dia, via subcutânea, à noite, por 2 a 11 anos. **MÉTODOS:** medidas antropométricas (altura, pés e mãos), radiografia panorâmica, telerradiografia seguida pela análise cefalométrica de Ricketts e medidas lineares da base do crânio, altura facial, terço inferior da face, mandíbula e maxila, e fotografia facial de frente e perfil anualmente, por no mínimo 3 anos. As medidas lineares citadas foram comparadas com a média da população brasileira e entre si para avaliar o desenvolvimento craniofacial individual. As medidas de mãos e pés foram comparadas com atlas de morfometria e consideradas alteradas quando >P97. Os níveis de IGF1 e IGFBP3 foram mensurados a cada 6 meses para adequação da dose de GH. Os resultados foram analisados estatisticamente tomando-se como significantes valores de  $p < 0,05$ . **RESULTADOS:** grupos 1 e 2 (deficiência isolada de GH ou hipopituitarismo): 3 pacientes com perfil desarmonioso obtiveram harmonia, 2 pacientes devido ao crescimento mandibular e um paciente devido ao crescimento maxilar, nenhum paciente desenvolveu desarmonia facial; observamos aumento significativo da base posterior do crânio, mandíbula e terço inferior da face ( $p < 0,05$ ). Grupo 3 (síndrome de Turner): 2 pacientes com face desarmoniosa obtiveram harmonia, devido ao crescimento mandibular e nenhuma paciente desenvolveu desarmonia facial. Todos os pacientes, quando comparadas a análise cefalométrica de Ricketts inicial e final, mantiveram o mesmo padrão de crescimento facial. Observamos aumento das mãos em 2 pacientes (1 do sexo masculino com deficiência de GH e outra com síndrome de Turner), enquanto que o aumento dos pés foi observado em 50% das pacientes com síndrome de Turner e em 32% dos pacientes com deficiência de GH. **CONCLUSÕES:** A comparação das medidas cefalométricas do grupo de pacientes com deficiência de GH, virgem de tratamento, demonstrou maior

atuação do GH no crescimento da base posterior do crânio e mandíbula; todos os pacientes mantiveram o mesmo padrão de crescimento craniofacial durante o acompanhamento; não houve correlação estatisticamente significativa entre as medidas cefalométricas e a harmonia da face, portanto a associação dos métodos de cefalometria e análise facial por fotografia é necessária para avaliar a atuação do GH no crescimento craniofacial, houve melhora da harmonia facial em 28% dos pacientes retrognatas, devido ao crescimento mandibular, portanto pacientes retrognatas podem ser beneficiados com o tratamento com GH; não observamos desenvolvimento de desproporções faciais e nenhum paciente desenvolveu desarmonia facial no decorrer do tratamento com doses padronizadas de GH. Observamos, no entanto, aumento das extremidades, principalmente dos pés.

Descritores: 1- Crânio/ crescimento & desenvolvimento; 2- Hormônio de crescimento/ deficiência; 3- Hipopituitarismo; 4- Síndrome de Turner; 5- Hormônio de crescimento/ uso terapêutico

## **SUMMARY**

---

Faria M E J. *Craniofacial and extremities growth evaluation of patients with GH deficiency or Turner syndrome during long-term growth hormone treatment* [thesis]. Sao Paulo: Faculty of Medicine, University of Sao Paulo, SP (Brazil); 2007; 93 p.

**INTRODUCTION:** Patients with GH deficiency and Turner syndrome, associated to short stature can benefit from GH treatment. There are controversies on the deleterious effect of GH on craniofacial growth; however, most of the studies are retrospective. Our objective was to carry out a prospective study to evaluate the craniofacial growth of patients in treatment with GH and the possible development of acromegalic features. **PATIENTS:** 30 patients with chronological age of 4.6 to 23 years and bone age of 1.5 to 13 years divided in 3 groups based on the diagnosis and GH use: group 1- patients with hypopituitarism and isolated GH deficiency naïve to GH treatment (n=6); group 2: patients with hypopituitarism and isolated GH deficiency (n=16) and group 3: patients with Turner syndrome, both already on GH treatment (n=8). GH treatment (0.1 to 0.15 U/kg/day, subcutaneously) was carried out at the night for 2 to 11 years. **METHODS:** Anthropometrical (height, hands and feet) measurements, panoramic x-ray, teleradiography followed by cephalometric analysis according to Ricketts and linear measurements of the skull base, facial height, lower third of the face, lower jaw and maxilla, and frontal and profile analysis of face by photography were made annually, for at least 3 years. The mentioned linear measurements were compared with the average Brazilian population and among themselves to evaluate the individual craniofacial development. The hand and foot size measurements were compared with a morphometric atlas and were considered increased when  $>P97$ . The levels of IGF1 and IGFBP3 were measured each 6 months for GH dose adequacy. The results were analyzed statistically and p values  $< 0.05$  were considered statistically significant. **RESULTS:** Group 1 and 2 with isolated GH deficiency or hypopituitarism: 3 patients with disharmonious profile attained harmony, 2 due to the mandibular growth and 1 patient due to maxillary growth; no patient developed facial disharmony; we observed a significant increase of the posterior skull base, inferior jaw and lower third of the face ( $P<0.05$ ). Group 3 with Turner syndrome: 2 patients with facial disharmony obtained harmony due to the mandibular growth and no patient developed facial disharmony. All of the patients maintained the same pattern of facial growth when the initial and final cephalometric analyses according to Ricketts were compared. Hand size increase was observed in 2 patients (1 with GH deficiency and another with Turner syndrome); foot size increase was observed in 50% of the patients with Turner syndrome and in 32% of the patients with GH deficiency. **CONCLUSIONS:** The comparison of the cephalometric measurements of the



group with GH deficiency naïve to GH treatment, demonstrated a greater GH effect on the growth of the posterior skull base and jaw; all of the patients had kept the same craniofacial growth pattern during the follow-up; there was no statistically significant correlation between the cephalometric measurements and facial harmony; therefore, the association of the methods of cephalometric and facial analysis through photography is mandatory to evaluate the effect of GH on craniofacial growth. There was an improvement in the facial harmony in 28% of the retrognathic patients due to mandibular growth; therefore, patients with mandibular retrognathism can benefit from GH treatment. None of the patients treated with standardized doses of GH developed facial disharmony during treatment. We observed however, an increase of the extremities, mainly of the feet.

Descriptors: 1- Skull/ growth & development; 2- Growth hormone/ deficiency;  
3- Hypopituitarism; 4- Turner syndrome; 5- Growth hormone/ therapeutic use



## **1 – INTRODUÇÃO**

---

## INTRODUÇÃO

O crescimento craniano nos períodos fetal e pós natal é uma continuação direta do processo de desenvolvimento embriológico, ocorrendo através de forças de pressão e tensão e é controlado por fatores genéticos intrínsecos e por fatores epigenéticos (Van Limborgh, 1970). No condrocânio, em particular na base do crânio, o crescimento deve-se às sincondroses, seguido da ossificação endocondral. Após o nascimento, o neurocrânio continua a crescer rapidamente até os 5 anos; o crescimento dos ossos faciais no período pós natal continua de forma mais gradual e permanece até a idade adulta. As alterações ocorrem no tamanho, forma e relações topográficas. O processo de crescimento ósseo endocondral e intramembranoso é integrado e apresenta correlação muito próxima com o crescimento das outras estruturas do crânio.

A abóbada craniana é constituída por osso intramembranoso sem precursor cartilaginoso e o maior mecanismo de crescimento ocorre através da aposição óssea nas suturas, em resposta ao crescimento cerebral. A maxila é constituída por ossificação intramembranosa e o crescimento ocorre através da aposição óssea nas suturas e por remodelação na superfície. A mandíbula apresenta formação óssea intramembranosa e cresce através da ossificação endocondral no côndilo e por aposição e reabsorção óssea no ramo (Proffit,1986).

O mecanismo de regulação do crescimento fetal difere do crescimento pós-natal. O crescimento do feto é determinado pela função placentária. Na fase intrauterina ocorre o maior crescimento no geral e especialmente para o complexo craniofacial. O recém nascido tem o comprimento aproximado de 30% da altura adulta, e o crânio completou 60% do seu crescimento. A face é relativamente menos desenvolvida que o crânio e a mandíbula é a parte menos desenvolvida da face. Nos primeiros anos após o nascimento, ocorre grande parte do desenvolvimento craniofacial, o crânio atinge aproximadamente 85% do seu crescimento até os 2 anos e as outras estruturas craniofaciais apresentam uma curva de velocidade de crescimento paralela (Van Erun et al, 1998 ) (Figura 1).

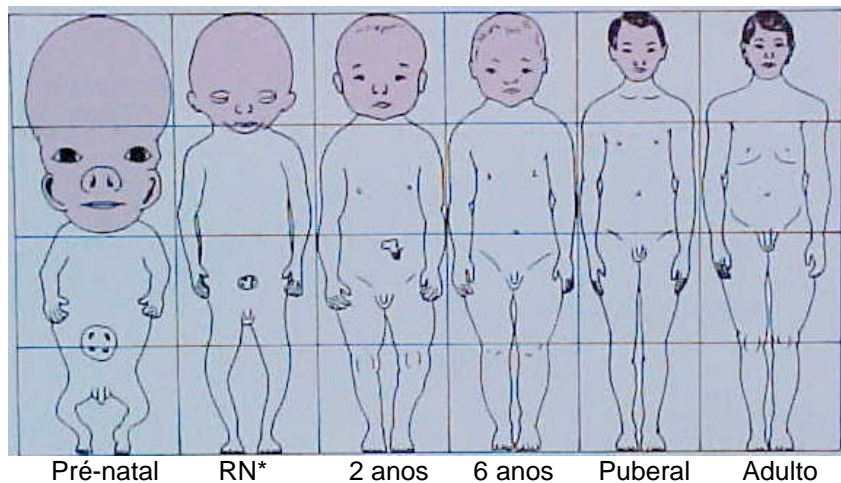


Figura 1 – Representação do desenvolvimento craniofacial em relação ao corpo, desde a infância até a idade adulta (Proffit, 1986)

\* Recém-nascido

O crescimento e desenvolvimento no período pós-natal ocorre de forma gradual, sendo mais intenso na fase do estirão puberal, com a aceleração da velocidade de crescimento relacionada a maior secreção de GH e esteróides sexuais; no sexo masculino, o ramo mandibular é na média 14 % maior que no sexo feminino enquanto que as outras dimensões faciais são também 8 % maiores nos homens (Pirinen, 1995). Nas meninas, o pico de crescimento da base anterior do crânio, mandíbula e altura facial anterior ocorre entre 11 e 13 anos de idade cronológica; já nos meninos, o pico de crescimento é mais tardio ocorrendo entre 13 e 15 anos para as estruturas citadas (Moore et al, 1990).

Há dois modos básicos de crescimento craniofacial: deslocamento e remodelação. A combinação de ambos torna possível o desenvolvimento de diversos componentes da face como um todo, possibilitando o desenvolvimento do complexo craniofacial. O crescimento craniofacial resulta do crescimento progressivo de todos os componentes da matriz funcional. Os ossos e tecidos moles separam-se conforme o deslocamento induzido pelo crescimento. A precisão na remodelação assegura que cada região do complexo craniofacial torne-se perfeitamente adaptada em relação a todos os outros componentes da face. A interação do deslocamento e remodelação possibilita o equilíbrio anatômico e funcional. A capacidade de remodelação facial persiste ao longo da vida adulta (Enlow, 2002).

O crescimento longitudinal depende diretamente do crescimento linear dos ossos, que ocorre na cartilagem de crescimento através da formação de

osso endocondral (Abad, 2002). A cartilagem de crescimento apresenta três principais regiões: zona de repouso, zona proliferativa e zona hipertrófica (Weise, 2001). A zona de repouso localiza-se adjacente a epífise óssea e contém condrócitos que não estão se dividindo. A zona proliferativa contém condrócitos que estão se multiplicando, encontrando-se dispostos em colunas paralelas ao eixo longitudinal do osso. Os condrócitos da zona proliferativa distantes da zona de repouso param de se replicar e aumentam de tamanho tornando-se condrócitos hipertróficos. O processo de proliferação e hipertrofia dos condrócitos e a produção de matriz de cartilagem resulta na condrogênese. Simultaneamente, a borda metafisária da cartilagem de crescimento é invadida por vasos sanguíneos e células precursoras dos osteoblastos que remodelam a cartilagem recém formada transformando-a em osso (Weise,2001). A sincronização do processo de condrogênese e ossificação da cartilagem resulta no crescimento dos ossos. Diversos hormônios agem de forma endócrina, parácrina e autócrina neste processo, sendo o hormônio de crescimento (GH) e os fatores de crescimento semelhante à insulina (IGF1 e IGF2) os principais fatores relacionados com a regulação do processo de crescimento. O GH estimula a produção de IGF1 pelo fígado, rins, pulmões e músculos, a atividade de osteoclastos e osteoblastos, a síntese de colágeno tipo I e a mineralização óssea (Cutler,1996; Spagnoli & Rosenfeld, 1996).

As principais variações individuais que influenciam o crescimento craniofacial são as características genéticas, étnicas e relacionadas ao sexo. Há outros fatores que também interferem neste crescimento, tais como, a

relação entre a maxila e a mandíbula, os tecidos moles, lábios, língua, obstruções respiratórias e doenças metabólicas, no entanto, quando corrigidas estas alterações, o potencial genético de crescimento predominará (Nanda, 2000). Quando a maxila e mandíbula estão bem relacionadas entre si, os dentes bem posicionados nas bases ósseas e as funções de respiração, mastigação e fala adequadas, desenvolve-se uma oclusão estável e uma face harmoniosa (Ricketts, 1989).

A oclusão é considerada normal quando a conformação dos arcos dentários está correta, os dentes apresentam contatos interproximais e antagonistas, a articulação têmporo mandibular está livre de dor ou outra disfunção e os movimentos mandibulares de abertura, fechamento, protrusiva e lateralidade ocorrem adequadamente (Andrews, 1972; Ferreira, 1999). A face é harmoniosa quando há proporção entre os terços superior, médio e inferior (Gregoret, 1999).

Alterações na secreção hormonal prejudicam o crescimento somático e craniofacial. Em casos de precocidade sexual há aumento do crescimento facial e da base do crânio (Pirinen, 1995), enquanto que em pacientes com atraso puberal as medidas de base do crânio, mandíbula e altura facial estão diminuídas e recuperam-se quando é introduzido o tratamento com baixas doses de testosterona (Verdonck et al, 1999). A deficiência de hormônios da tireóide leva ao hipodesenvolvimento ósseo e dentário (Pirinen, 1995).

Na hipersecreção de GH (acromegalia), há um crescimento mandibular gradual, decorrente do crescimento aposicional e alterações hipertróficas na



cartilagem condilar, geralmente percebido pelo dentista quando o paciente desenvolve mordida cruzada. A pele e tecido subcutâneo aumentam em espessura, refletindo o efeito do GH nos tecidos conectivos; ocorrendo ainda o crescimento da língua, modificações nos lábios, nariz e outros órgãos (Pirinen, 1995). As deformidades craniofaciais associadas a má-oclusão são muito comuns nestes pacientes, que freqüentemente necessitam de tratamento ortodôntico associado à cirurgia ortognática (Takakura & Takayuki, 1998; Takakaza et al, 2004, Karges et al, 2004). A deficiência de GH resulta em aparência facial infantil, protrusão do osso frontal, nariz em sela, voz fina, aguda e infantil, cabelos finos, adiposidade abdominal, redução da massa muscular e da densidade mineral óssea. A velocidade de crescimento está diminuída (entre -2 a -5 desvios-padrão), ocasionando progressivo desvio da curva normal de crescimento (Estefan et al,1990). A deficiência de GH pode ter origem congênita (anomalias do desenvolvimento do hipotálamo e da hipófise, alterações da síntese e secreção de GH, resistência ao GH) ou adquirida (trauma craniano, tumores do sistema nervoso central, doenças inflamatórias, quimioterapia e radioterapia craniana). A deficiência de GH pode ser isolada ou combinada a outras deficiências de hormônios pituitários resultando em hipopituitarismo.

Dentre outras patologias associadas à baixa estatura, a síndrome de Turner, descrita em 1938, por Henry Turner, como a síndrome do infantilismo sexual e baixa estatura, tem alta prevalência (1 para 2500 nascimentos do sexo feminino) (Szilagyi et al, 2000 b). É uma síndrome genética e o critério

diagnóstico mínimo é o cariótipo anormal, no qual o cromossomo X ou parte dele está ausente (45,X). A perda de um alelo do gene SHOX (*short-stature-homeobox containing gene*) presente no braço curto do cromossomo X e Y, contribui para a baixa estatura nestas pacientes (Di Vall & Radovick, 2006). As características gerais são: baixa estatura, amenorréia primária, útero infantil, agenesia dos ovários, anomalias renais, linfedema de mãos e pés ao nascer, coarctação da aorta, anomalias de orelhas e unhas, pescoço alado. A cardiopatia congênita ocorre em 30% das pacientes e 50% a 90% apresentam perda auditiva (Saenger et al, 2005).

A avaliação oclusal e radiográfica de pacientes com síndrome de Turner identificou medidas transversais da maxila significativamente menores, o tamanho dos dentes no sentido mesio-distal diminuído e articulação-têmporo-mandibular normal (Szilagyí et al, 2000 a). A mandíbula pequena e retrognata contribui para a má-oclusão e outras alterações dentárias, sendo importante a avaliação ortodôntica no início da dentição permanente nestes pacientes (Saenger et al, 2005).

O tratamento com GH em pacientes com síndrome de Turner foi acompanhado de um crescimento anormal dos pés, observado principalmente na fase final do crescimento somático, resultando em um relativo aumento dos mesmos em relação à altura. A possibilidade de crescimento adicional dos pés influenciou a decisão das pacientes em interromper o tratamento antes de atingir a altura final (Sas et al,1999).

O tratamento de pacientes com insensibilidade ao GH com IGF1 recombinante tem sido associado ao desenvolvimento de traços acromegálicos. Estes pacientes apresentaram crescimento estatural efetivo, aumento dos rins e tecido linfóide e após 3 ou 4 anos de tratamento com IGF1 recombinante apresentaram crescimento relativo da mandíbula. As mudanças esqueléticas foram acentuadas pelo crescimento das partes moles da face, resultando em espessamento da ponta do nariz e lábios (Underwood et al,1999).

Os pacientes com deficiência de GH e síndrome de Turner são beneficiados quando tratados com GH, incrementando sua estatura final, redistribuindo a gordura corporal, aumentando a massa muscular e a mineralização óssea (Saggese et al, 1996, AACE Guidelines, 2003; The Canadian Growth hormone advisory Committee 2005; Carel, 2005, Molitch et al, 2006), porém devem ser acompanhados para evitar efeitos colaterais indesejados.

A cefalometria, introduzida em 1931 por Broadbent, possibilitou a mensuração de estruturas craniofaciais, sendo amplamente utilizada em pesquisas sobre crescimento, diagnóstico e avaliação do tratamento ortodôntico. A partir de uma telerradiografia lateral de face, traça-se o desenho anatômico, destacando as estruturas de interesse, tais como, base do crânio, maxila, mandíbula, dentes e perfil mole, identificando-se pontos anatômicos nestas estruturas. A partir da união destes pontos é possível obter linhas, planos, valores angulares e lineares. A interpretação destes valores permite caracterizar ou descrever o paciente, comparar um indivíduo a outro ou o

mesmo indivíduo após determinado período ou tratamento ortodôntico, classificar o paciente em várias categorias e auxiliar na comunicação e explanação do caso para o paciente, os pais ou entre profissionais (Ricketts,1961). Vários pesquisadores estabeleceram distintas análises a partir de um conjunto de medidas (Downs,1952, Steiner,1953, MacNamara, 1984), sendo que a análise de Ricketts (1961), permitiu diagnosticar os problemas esqueléticos, direção de crescimento facial, tipo de padrão facial, alterações dentárias e perfil mole, considerando a idade do paciente.

Os primeiros estudos craniofaciais em crianças com patologias endócrinas foram realizados através da cefalometria. Os autores avaliaram 16 pacientes com hipopituitarismo e 8 pacientes com síndrome de Turner, comparando-os com indivíduos saudáveis. Os pacientes com deficiência de GH apresentaram as medidas faciais e a base do crânio diminuídas e as pacientes com síndrome de Turner demonstraram tendência a atraso no crescimento facial e na base do crânio, mandíbula e maxila retruídas (Spiegel et al,1971).

As alterações craniofaciais relatadas em pacientes com síndrome de Turner, como base do crânio, mandíbula e maxila diminuídas, foram sugestivas de distúrbios no crescimento endocondral, que ocorrem precocemente na infância ou até mesmo na fase pré-natal (Rogen-Westerlaken et al, 1992).Posteriormente, os autores avaliaram o crescimento craniofacial de 19 pacientes com síndrome de Turner em tratamento com GH e observaram que o GH atuou de forma distinta nas diversas estruturas craniofaciais (Rongen-Westerlaken et al,1993 ).

Os estudos de crescimento craniofacial em crianças com crescimento somático reduzido por diversas etiologias, como por exemplo, doenças endócrinas, aberrações cromossômicas ou em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional mostraram que várias estruturas faciais estão diminuídas. No entanto, o atraso do crescimento não afeta todas as estruturas da mesma forma, o que pode resultar em dismorfismo facial (Pirinen et al, 1994).

As características craniofaciais em pacientes com deficiência e excesso de hormônio de crescimento foram avaliadas por Pirinen (Pirinen et al,1995), em 21 pacientes com deficiência isolada de GH ou hipopituitarismo e 2 pacientes com excesso de GH, comparados com controle de mesmo sexo e idade e o grupo com deficiência de GH também foi comparado a um grupo de mesmo sexo e estatura. Nos pacientes com deficiência de GH a altura facial foi significativamente menor quando comparada ao grupo de mesma idade, porém da mesma dimensão quando comparada ao grupo de mesma altura; a altura facial posterior estava diminuída para as duas comparações e muito aumentada no grupo com excesso de GH (desvio-padrão entre 3 e 6); no grupo com deficiência de GH o ângulo da base do crânio e base posterior do crânio estavam diminuídos, maxila e mandíbula curtas e a face pequena e estreita. O autor concluiu que os pacientes desenvolvem uma configuração craniofacial específica, na ausência ou excesso de GH, sendo mais notado na mandíbula, com aparência facial relativamente normal, embora mais estreita nos pacientes com deficiência e mais larga nos pacientes com excesso de GH; a

circunferência da cabeça não é afetada, mas as dimensões da base do crânio e da face são alteradas, sugerindo que os centros de crescimento cartilaginosos da base do crânio e da mandíbula respondem a ausência ou excesso de GH, bem como aos mecanismos de crescimento sutural e aposicional.

Ao avaliar a morfologia craniofacial em meninos com baixa estatura com ou sem deficiência de GH, observou-se medidas lineares das estruturas craniofaciais diminuídas com crescimento desproporcional nas estruturas da base do crânio e dos maxilares, resultando em face retrognata, altura facial posterior menor que altura facial anterior e rotação horária da mandíbula. As estruturas ósseas dependentes do crescimento cartilaginoso parecem ser mais afetadas que as estruturas do crescimento sutural e intramembranoso (Kjellberg et al, 2000).

Em estudo retrospectivo preliminar, mensuramos o comprimento dos pés, mãos e mandíbula de pacientes com deficiência de GH que atingiram a estatura final após média de 7 anos de tratamento com doses padronizadas de GH. Observamos a presença de traços acromegálicos como aumento dos pés em 8 pacientes e da mandíbula em 4 dos 21 pacientes. Durante o tratamento com GH os níveis de IGF1 e IGFBP3 variaram de -3 a + 2 DP (Carvalho et al, 2003).

Alguns estudos realizados em ratos, com o intuito de verificar a influência do GH no crescimento craniofacial concluíram que o GH estimula a atividade mitótica e atrasa a maturação celular na cartilagem condilar, demonstrando relação inversa entre proliferação e maturação de condrócitos (Ramires-Yanez

et al, 2004). Outro estudo sugeriu que o GH não recupera o crescimento de todos os componentes craniofaciais de maneira semelhante, sendo que as estruturas imaturas apresentam a melhor resposta, dependendo do momento da terapia com GH (Vandenberg et al, 2004).

Poucos estudos avaliaram o crescimento craniofacial em pacientes com deficiência isolada de GH e hipopituitarismo em tratamento com GH (Pirinen et al,1994; Cantu et al,1997; Carvalho et al, 2003; Segal et al,2004, Funatsu et al , 2005). No entanto, a maioria destes estudos foi realizada retrospectivamente, sem avaliação da harmonia facial e há controvérsias sobre a atuação do GH nas estruturas craniofaciais, enfatizando a necessidade de mais estudos a longo prazo (Rongen-Westerlaken et al,1993; Simons,1999; Carvalho et al, 2003; Funatsu et al, 2005).

## **2 – OBJETIVOS**

---



## **OBJETIVOS**

1- Realizar estudo prospectivo para observar o efeito do GH sobre o crescimento craniofacial avaliado por cefalometria e análise facial por fotos.

2- Avaliar o possível desenvolvimento de traços acromegálicos em pacientes tratados com GH por tempo prolongado.

## **3 – MÉTODOS**

---

## MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e os pacientes ou responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Trinta pacientes foram estudados, sendo oito pacientes portadoras de síndrome de Turner, vinte e dois pacientes (doze do sexo masculino) portadores de deficiência de GH, treze portadores de hipopituitarismo e nove de deficiência isolada de GH. Em relação ao tipo racial, todas as pacientes com síndrome de Turner eram da raça branca, os pacientes com deficiência de GH eram 18 da raça branca, 3 da raça negra e 1 de raça amarela. Os pacientes foram acompanhados na Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento da Disciplina de Endocrinologia do HCFMUSP.

Os pacientes foram divididos em 3 grupos de acordo com o diagnóstico e uso de GH e todos os pacientes foram seguidos por pelo menos 3 anos.

Grupo 1- Pacientes portadores de hipopituitarismo ou deficiência isolada de GH (n=6), virgem de tratamento com GH no início do estudo, com idade cronológica inicial de 4,6 a 12,4 anos e idade óssea de 1,5 a 8,8 anos, tratados em média por 3 anos até o final do estudo.

Grupo 2- Pacientes portadores de hipopituitarismo ou deficiência isolada de GH (n=16) já em uso de GH no início do estudo, com idade cronológica de 7 a 23

anos e idade óssea de 6 a 14 anos, tratados em média por 6,5 anos até o final do estudo.

Grupo 3- Pacientes com síndrome de Turner (n=8), já em uso de GH no início do estudo, com idade cronológica de 6,1 a 11,7 anos e idade óssea de 5,7 a 12 anos, tratadas em média por 6,1 anos até o final do estudo.

Todos os pacientes foram tratados com GH na dose de 0,1 a 0,15 U/Kg/dia, subcutâneo, á noite. O tempo de tratamento com GH para os 3 grupos variou de 3 a 11 anos. As dosagens de TSH, T4L, IGF1 e IGFBP3 foram realizadas a cada 6 meses para controle.

Os pacientes com hipopituitarismo estavam recebendo as reposições hormonais adequadamente, controlados pelas dosagens semestrais dos níveis hormonais basais.

**Diagnóstico endocrinológico:** os pacientes com deficiência de GH apresentaram baixa estatura, altura < -2 DP e resposta deficiente de GH após 2 testes de estímulo. O diagnóstico da síndrome de Turner foi realizado pelos estigmas clínicos, cariótipo e dosagens hormonais de acordo com o protocolo de avaliação de baixa estatura utilizado na Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento - HCFMUSP.

Acompanhamento durante o tratamento com GH: todos os pacientes foram acompanhados com exame clínico, medida de peso, altura e respectivos desvios-padrão (DP), e determinação da estatura a cada 6 meses através de estadiômetro de precisão milimétrica. Cada paciente foi medido no mínimo por 3 vezes seguidas e calculada a altura média. O DP da altura foi calculado

usando padrões britânicos de referência (Tanner et al,1966). O peso foi mensurado em balança comum. O grau de desenvolvimento puberal foi avaliado de acordo com a classificação de Tanner. A mensuração das mãos e pés (direito) foram realizadas anualmente, através de fita métrica. Com a mão e punho estendidos, mediu-se a partir da prega limite entre palma da mão e punho até a extremidade do dedo médio; para medir os pés, realizamos o desenho do contorno do pé em folha de papel branco e consideramos a distância entre a extremidade do maior dedo e o limite do calcanhar; as medidas de mãos e pés foram comparadas considerando-se a idade cronológica (Hall et al, 1995). A medida dos pés foi também comparada com o Atlas de Crescimento que relaciona pé e altura, expressas em percentis (Gerver & Bruin, 2001). A idade óssea foi determinada no RX simples de mão e punho esquerdo realizado anualmente e analisado de acordo com o método de Greulich & Pyle (Greulich & Pyle, 1959).

### **Avaliação ortodôntica (clínica, radiográfica e cefalométrica)**

Realizamos anamnese direcionada, exame clínico facial e intra-oral, avaliação de radiografia panorâmica de face e compilamos os dados em ficha padronizada, criada para este estudo (Anexo A).

As telerradiografias laterais de face foram realizadas anualmente, no mínimo por 3 vezes, no Instituto de Radiologia do HCFMUSP, sempre no mesmo aparelho, marca comercial Dentoramix modelo 1986 com a mesma padronização da distância. Para a obtenção da telerradiografia, a distância

entre o tubo de emissão de raio X e o plano sagital mediano utilizada foi de 152,4 cm e o centro do feixe de raio X foi direcionado para o meato acústico externo, perpendicularmente ao filme e plano sagital.

Para obtenção do cefalograma utilizamos folhas de acetato transparente *ultraphan*. A folha de papel *ultraphan* foi sobreposta à telerradiografia e este conjunto levado ao negatoscópio para a realização do desenho do traçado anatômico e demarcação dos pontos cefalométricos manualmente (Figura 2). Todos os traçados foram realizados em sala escura e para minimizar erros de traçados, a série de radiografias de cada paciente foi traçada consecutivamente. A seguir, o conjunto telerradiografia e papel *ultraphan* era levado a mesa digitalizadora da marca comercial Genius (Figura 3) acoplada ao microcomputador para que a imagem fosse digitalizada (Figura 4) e os dados cefalométricos obtidos através do programa Ceclac. Utilizamos a análise cefalométrica de Ricketts (Ricketts,1961) para diagnosticarmos a classificação esquelética, o tipo e direção de crescimento facial dos pacientes (Figura 5) (Exemplo - Anexo C)



Figura 2 – Desenho anatômico no papel *ultraphan* sobre a telerradiografia.



Figura 3 – Mesa digitalizadora acoplada a microcomputador

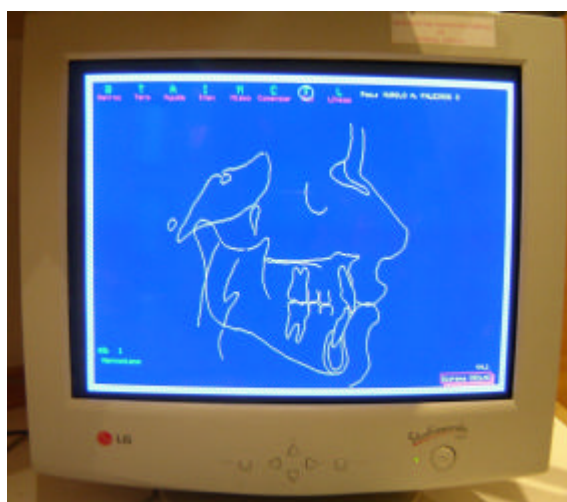


Figura 4 – Imagem digitalizada

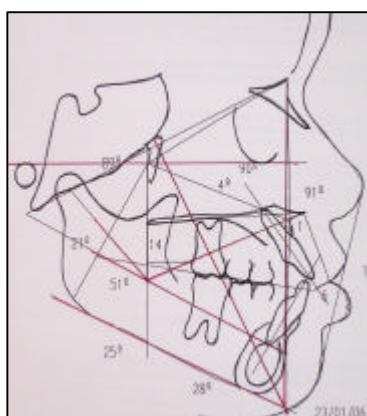


Figura 5–Traçado cefalométrico de Ricketts

A relação maxilo-mandibular é avaliada a partir da convexidade facial associada a medidas angulares de profundidade maxilar e mandibular e classificada em:

Classe I: quando há um equilíbrio entre a relação de maxila e mandíbula, porém ambas podem estar retruídas ou protruídas;

Classe II: quando a convexidade facial está aumentada devido a protrusão de maxila, retrusão de mandíbula ou ambas, geralmente relacionada a perfil convexo;

Classe III: quando a convexidade facial está diminuída devido a retrusão da maxila, protrusão da mandíbula ou ambas, geralmente relacionada a perfil côncavo.

O padrão facial é obtido através da avaliação conjunta de cinco medidas angulares, eixo e profundidade facial, plano e arco mandibular e altura facial inferior, que resulta em um número chamado Vert (quantidade de crescimento vertical). Valores negativos classificam o padrão facial do paciente em dolicofacial, valores positivos em braquifacial e os valores intermediários em mesofacial (Ricketts, 1961). O padrão facial inicial e final de todos os pacientes foram comparados.

Para avaliar efeito do GH sobre cada estrutura craniofacial, complementamos a análise de Ricketts com mais seis medidas lineares (Figura 6): base anterior do crânio (**Sela-Nasio**), base posterior do crânio (**Sela-Articular**), comprimento longitudinal da mandíbula (**Condílio-Gnátio**) e maxila



(**Condílio - Ponto A**), altura facial anterior (**Nasio-Mentoniano**) e terço inferior da face (**Espinha nasal anterior – Mentoniano**). As medidas lineares obtidas foram comparadas com a média da população brasileira e representadas em desvios-padrão (Martins et al, 1998) considerando-se a idade óssea dos pacientes já em uso de GH (Grupos 2 e 3). Para o grupo de pacientes virgem de GH no início do tratamento (Grupo 1), considerou-se a idade cronológica para comparação, uma vez que a idade óssea era atrasada e abaixo da idade de referência do Atlas de crescimento adotado, que inicia-se aos 6 anos (Martins et al, 1998). Optamos por um atlas brasileiro tendo em vista a influência étnica sobre o crescimento facial (Dibbet & Nolte,2002). Os valores em desvios-padrão das medidas cefalométricas de cada paciente foram comparados entre si para avaliarmos o desenvolvimento craniofacial individualmente.

Os desenhos anatômicos, as digitalizações das telerradiografias e a avaliação dos resultados foram executados sempre pelo mesmo observador.

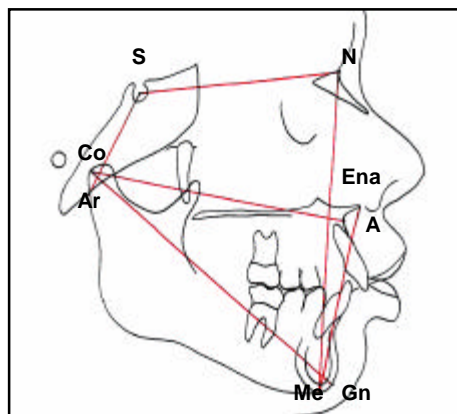


Figura 6 -Medidas cefalométricas lineares

**Avaliação facial por fotografia:** a face dos pacientes foi fotografada de frente e perfil, em posição natural, anualmente, utilizando-se máquina digital Cybershot-Sony 5.0 megapixels para observarmos se haveria alteração no perfil facial dos pacientes decorrente da atuação do GH. Realizamos um estudo duplo-cego para análise da harmonia facial e classificação do perfil em reto, quando a maxila e mandíbula estão bem relacionadas entre si (Figura 7), convexo, quando a mandíbula localiza-se posteriormente em relação a maxila (Figura 8) ou côncavo, quando a mandíbula localiza-se anteriormente em relação a maxila (Figura 9). Os avaliadores, 3 ortodontistas e 2 leigos, foram treinados através de exemplos fotográficos e submetidos a teste de averiguação da compreensão.

As avaliações antropométricas, cefalométricas e fotográficas foram realizadas anualmente, por período mínimo de três anos.



Fig. 7- Perfil reto



Fig. 8- Perfil convexo



Fig. 9- Perfil côncavo

**Análise estatística:** utilizamos o programa *Statistical Package for Social Sciences* em sua versão 13.0 e para todas as análises estatísticas adotou-se significância de 5%.

O teste t de Student foi aplicado em dados pareados para aferir a reprodutibilidade das medidas cefalométricas.

Através do teste de Cronbach analisamos a confiabilidade dos 5 avaliadores das fotografias e a consistência interna dos valores obtidos.

O teste de postos sinalizados de Wilcoxon foi utilizado para comparar as medidas cefalométricas iniciais e finais expressas em desvios-padrão e verificar possíveis diferenças entre os dois momentos.

A análise de Spearman foi empregada na correlação das medidas cefalométricas com a avaliação facial, considerando a harmonia e o tipo de perfil.

## **4 – RESULTADOS**

---

## RESULTADOS

**Avaliação antropométrica** - os dados da avaliação clínica inicial e final e idade óssea foram tabulados para cada grupo: 1 - deficientes de GH, virgem de tratamento com GH no início do estudo (Anexo B –Tabela 4); 2 – deficientes de GH, já em tratamento com GH na primeira avaliação, sexo feminino (Anexo B- Tabela 7) e sexo masculino (Anexo B – Tabela 10); 3 – pacientes com síndrome de Turner, já em tratamento com GH na primeira avaliação (Anexo B – Tabela 13).

### **Valores séricos de IGF1 e IGFBP3 durante tratamento com GH**

**Grupos 1 e 2** - pacientes com deficiência isolada de GH ou hipopituitarismo, virgem de GH ou já em tratamento com GH no início do estudo: das 131 amostras analisadas, 6% estavam com valores de IGF1 >2 DP e 7% estavam com valores de IGFBP3 >2 DP (Anexo B – Tabela 6, 9 e 12).

**Grupo 3** - pacientes com síndrome de Turner em tratamento com GH no início do estudo: das 42 amostras analisadas, 28,6% estavam com valores de IGF1 >2 DP e 4,8% estavam com valores de IGFBP3 >2 DP (Anexo B – Tabela 15).

### **Avaliação final das medidas de pés e mãos**

**Grupo 1** - pacientes com deficiência isolada de GH ou hipopituitarismo, virgem de tratamento com GH no início do estudo, quando relacionamos pé em relação à altura, uma paciente (caso 2) apresentou pé >P97 após 3,6 anos de

tratamento com GH; quando consideramos a idade cronológica, uma paciente apresentou pé >P97 e nenhuma apresentou mão >P97 (Anexo B - Tabela 6).

**Grupo 2** - pacientes com deficiência isolada de GH ou hipopituitarismo, já em tratamento com GH no início do estudo: quando consideramos pé em relação à altura, das pacientes do sexo feminino (n=4), nenhuma apresentou a medida do pé >P97 e dos pacientes do sexo masculino, três (casos 12, 19 e 21) apresentaram a medida do pé >P97. Quando consideramos pé e mão em relação à idade cronológica, nenhum paciente apresentou pé >P97 e 2 pacientes do sexo feminino apresentaram mão >P97 (Anexo B –Tabela 9 e Tabela 12).

**Grupo 3** - pacientes com síndrome de Turner: quando consideramos pé em relação à altura, quatro pacientes (50%) apresentaram as medidas de pés >P97. Quando consideramos pé e mão em relação à idade cronológica, duas (25%) apresentaram as medidas de pés >P97 e uma paciente apresentou mão >P97 (Anexo B, Tabela 15).

**Avaliação da fotografia facial nos 3 grupos:** os 5 observadores treinados avaliaram 196 fotografias de frente e perfil. O teste de Cronbach mostrou confiabilidade entre os observadores para todas as variáveis (harmonia da face e perfil e o tipo de perfil), o que permitiu considerarmos os dados de um observador, selecionado por sorteio, para as demais análises.

A análise da correlação de Spearman entre a avaliação do perfil fotográfico facial e medidas cefalométricas na avaliação final, mostrou, que a

medida da mandíbula correlacionou-se significativamente com o tipo de perfil: comprimento mandibular  $< -2$  DP com perfil convexo, entre  $-2$  e  $2$  DP com perfil reto e  $> 2$  DP com perfil côncavo, porém sem comprometimento da harmonia da face ou do perfil ( $p < 0,05$ ).

**Grupos 1 e 2 - pacientes com deficiência isolada de GH ou hipopituitarismo:** a avaliação facial fotográfica inicial mostrou que 50% ( $n=11$ ) dos pacientes apresentavam face e perfil harmonioso, 64% ( $n=14$ ) perfil facial convexo e 36% ( $n=8$ ) perfil facial reto. Comparando a avaliação inicial e final, 2 pacientes com perfil desarmonioso obtiveram harmonia, devido ao crescimento mandibular (Exemplo: caso 2 - Figuras 10 A, B e C) e um paciente devido ao crescimento maxilar, porém estes valores não foram estatisticamente significantes. Nenhum paciente desenvolveu desarmonia facial durante o tratamento com GH.



Figuras 10 A

Figuras 10 B

Figuras 10 C

Figuras 10 A, B e C - Evolução facial frente e perfil de menina com deficiência de GH, perfil facial convexo, tratada com GH por 1 ano (A), 2 anos(B) e 3,6 anos (C)



**Grupo 3 – pacientes com síndrome de Turner:** a avaliação facial fotográfica inicial mostrou que 75% (n=6) das pacientes apresentava face não harmoniosa e 62,5% (n=5) perfil não harmonioso, 62,5% (n=5) perfil facial convexo, 25% (n=2) perfil facial reto e 12,5% (n=1) perfil côncavo. Comparando a avaliação inicial e final, 2 pacientes com face desarmoniosa obtiveram harmonia facial, devido ao crescimento mandibular, porém estes valores não foram estatisticamente significantes (Exemplo: caso 29 - Figuras 11 A, B e C). Nenhuma paciente desenvolveu desarmonia facial durante o tratamento com GH.



Figuras 11 A

Figuras 11 B

Figuras 11 C

Figuras 11 A, B e C - Evolução facial frente e perfil de menina com síndrome de Turner, perfil facial convexo, tratada com GH por 6,9 anos (A), 7,9 anos(B) e 8,7 anos (C)

### **Avaliação ortodôntica**

O teste t de Student demonstrou a confiabilidade e reprodutibilidade das medidas cefalométricas ( $p > 0,05$ ).

**Grupos 1 e 2: pacientes com deficiência isolada de GH ou hipopituitarismo:** a avaliação inicial demonstrou respiração predominante nasal (68%), vedamento labial (91%), bruxismo, segundo auto-relato, (9%), hábitos de sucção de chupeta e mamadeira (18%) e onicofagia (9%), sendo que 36% mantinham os hábitos inadequados por mais de 4 anos (Anexo B -Tabela 1); necessidade de tratamento ortodôntico (95%), mordida cruzada anterior (9%) (Figuras 12 e 13) e mordida cruzada posterior (41%) (Figura 15), apinhamento (54%) (Figura 14), mordida aberta (32%) (Figura 15), sobressaliência (4%) (Figura 16), mordida profunda (4%) (Figura 17) e agenesia dentária (9%) (Anexo B, Tabela 2); predomínio do padrão dolicofacial (54%), seguido do braquifacial (27%) e mesofacial (18%), classificação esquelética predominante Classe II (50%), seguida de Classe I (27%) e Classe III (23%), crescimento craniofacial no sentido vertical (45%), seguido do sagital (36%) e neutro (18%) (Anexo B, Tabela 3); quando comparamos a análise cefalométrica de Ricketts inicial e final, observamos que os pacientes mantiveram o mesmo padrão de crescimento facial (Exemplo caso 4 – Anexo C – Figuras 20 (A, B e C), 21, 22, 23 e 24).



Figuras 12 e 13 - Mordida cruzada anterior frente e lateral



Figura14 – Apinhamento dentário



Figura 15 – Mordida aberta anterior, cruzada posterior e apinhamento



Figuras 16 e 17 – Sobressaliência e mordida profunda

**Grupo 1 – pacientes com deficiência isolada de GH ou hipopituitarismo, virgem de tratamento com GH no início do estudo:** comparando os desvios-padrão das medidas cefalométricas na primeira e última telerradiografia, observamos aumento significativo das medidas da base posterior do crânio (S-Ar), mandíbula (Co-Gn) e terço inferior da face (Ena-Me) ( $p < 0,05$ ) (Anexo B, Tabela 5).

**Grupo 2 - pacientes com deficiência isolada de GH ou hipopituitarismo, que já estavam em uso de GH no início do estudo:** comparando os desvios-padrão das medidas cefalométricas na primeira e última telerradiografia não observamos diferença estatisticamente significativa, tanto para o grupo feminino quanto masculino (Anexo B, Tabelas 8 e 11).

**Grupo 3 - pacientes com síndrome de Turner já em uso de GH no início do estudo:** a avaliação inicial demonstrou respiração predominante nasal (62,5%), vedamento labial (62,5%), bruxismo, segundo auto-relato, (25%), hábitos de sucção de chupeta e mamadeira (37,5%) e onicofagia (12,5%), sendo que 12,5% mantinham os hábitos inadequados por mais de 4 anos (Anexo B -Tabela 1); necessidade de tratamento ortodôntico (100%), mordida cruzada posterior (37,5%), alterações verticais, tais como mordida aberta (12,5%) e mordida profunda (50%), sobressaliência (50%) e apinhamento (25%) (Anexo B, Tabela 2); predomínio do padrão dolicofacial (50%), seguido do braquifacial (25%) e mesofacial (25%), classificação esquelética predominante Classe I (50%), seguida de Classe II (37,5%) e Classe III (12,5%), crescimento craniofacial no sentido vertical (62,5%) e sagital (37,5%) (Anexo B, Tabela 3);

quando comparamos a análise cefalométrica de Ricketts inicial e final, observamos que as pacientes mantiveram o mesmo padrão de crescimento facial.

Avaliando-se as medidas cefalométricas em desvios-padrão da primeira e última medida da base posterior do crânio e terço inferior da face, observou-se diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) (Anexo B, Tabela 14).

## **5 – DISCUSSÃO**

---

## DISCUSSÃO

A estatura é geralmente alvo de preocupação dos familiares e do próprio paciente influenciando a auto-estima e qualidade de vida. A maior disponibilidade de GH obtido por engenharia genética ampliou o seu uso no tratamento da baixa estatura. No entanto, a possibilidade do desenvolvimento de uma face desarmoniosa, comprometeria o efeito benéfico do GH sobre o crescimento estatural e diminuiria a aderência ao tratamento.

Nas últimas décadas a avaliação craniofacial dos pacientes com alterações endocrinológicas tem sido motivo de interesse de vários pesquisadores (Rongen-Westerlaken et al,1993, Pirinen,1994, Cantu et al, 1997, Simmons et al, 1999, Hass et al 2001, Carvalho et al,2003, Segal et al, 2004). Muitas vezes, os tecidos moles da face podem evidenciar ou atenuar alterações cefalométricas, daí a importância da avaliação facial clínica e por fotografia uma vez que uma medida cefalométrica alterada poderia ou não resultar em desarmonia facial. Grande parte dos estudos avalia o crescimento facial através da análise cefalométrica e raros estudos realizam a avaliação facial (Segal et al, 2004).

O ortodontista, ao examinar seus pacientes, deve estar atento às alterações físicas, à idade óssea e à região de sela túrcica (através da telerradiografia lateral de face) que pode estar alargada na presença de tumores hipofisários, para encaminhar os pacientes ao endocrinologista,



colaborando assim na identificação de endocrinopatias ou síndromes associadas ao dismorfismo facial.

Neste trabalho realizamos um estudo prospectivo em pacientes com deficiência de GH e síndrome de Turner tratados com GH por tempo prolongado. Observamos uma alta prevalência de má-oclusão, apinhamento dentário e necessidade de tratamento ortodôntico em nossa casuística. Os hábitos de sucção de chupeta e mamadeira por tempo prolongado constatados em nosso estudo são também fatores etiológicos para má-oclusão, alterações de fala, mastigação e deglutição. Entretanto, esta alta prevalência não está diretamente relacionada à deficiência de GH ou síndrome de Turner, uma vez que 67,9 % da população brasileira saudável, em estudo realizado com 495 crianças de 7 a 9 anos, apresenta má-oclusão (Zanetti, 2003). Outros autores também observaram grande prevalência de apinhamento dentário e necessidade de tratamento ortodôntico em meninos com baixa estatura idiopática com ou sem deficiência de GH (Kjellberg et al, 2000). As alterações como palato ogival, mordida cruzada, sobressaliência e apinhamento são características das pacientes com síndrome de Turner (Mustacchi, 2000; Lopez et al, 2002). Frente a esta alta prevalência de má-oclusão, o endocrinologista deve estar atento para orientar os pacientes e pais a eliminar hábitos deletérios, observar a face e possíveis alterações oclusais de seus pacientes para encaminhá-los ao ortodontista em idade precoce, possibilitando a avaliação craniofacial e tratamento ortodôntico. É importante o monitoramento do crescimento craniofacial dos pacientes em tratamento com GH e, se

necessário, não há contra-indicação para o tratamento ortodôntico ou ortopédico facial destes pacientes.

**Pacientes com deficiência isolada de GH ou hipopituitarismo:** em estudo anterior a curto prazo (Cantu et al, 1997) em 40 crianças com deficiência idiopática de GH, os autores sugeriram que o GH estimula o crescimento cartilaginoso na sincondrose esfenoccipital e seus efeitos foram mais evidentes na base anterior do crânio e mandíbula.

Em nosso estudo retrospectivo preliminar, foram avaliados 21 pacientes com deficiência de GH, tratados por 2 a 12 anos com GH. Ao final do tratamento, 4 pacientes apresentavam mandíbula  $>2$  DP e 8 pacientes apresentaram medidas de pés  $> P97$ , sugerindo que o tratamento a longo prazo com doses padronizadas de GH poderia resultar em traços acromegálicos, especialmente nas meninas (Carvalho et al, 2003). Neste estudo preliminar foi avaliada apenas a medida isolada final de comprimento mandibular, o que não permitia demonstrar se já havia uma predisposição genética para este crescimento. Este fato motivou o estudo prospectivo atual, quando analisamos as medidas da base anterior e posterior do crânio, comprimento maxilar, comprimento mandibular, altura facial anterior e terço inferior da face, com o intuito de observar se havia uma preferência de atuação do GH por determinada estrutura e/ou tipo de crescimento craniofacial.

Em nosso estudo atual, o grupo de pacientes com deficiência isolada de GH e hipopituitarismo, virgem de tratamento com GH no início do estudo, apresentou diferença estatisticamente significativa entre os desvios-padrão das

medidas cefalométricas iniciais (sem GH) e finais (na vigência do tratamento com GH) da base posterior do crânio, mandíbula e terço inferior da face, enquanto que as medidas da base anterior, comprimento maxilar e altura facial anterior não se modificaram de maneira significativa, sugerindo maior atuação do GH no crescimento endocondral.

O grupo com deficiência isolada de GH e hipopituitarismo já em tratamento com GH (grupo 2) por 3 a 11,2 anos não apresentou diferença estatisticamente significativa de nenhuma das medidas cefalométricas.

O crescimento da mandíbula é regulado pelo crescimento da base posterior do crânio, ambos estimulados pela atuação do GH no crescimento endocondral da sincondrose esfenoccipital e côndilo mandibular. O crescimento condilar para cima e para trás e o deslocamento da fossa mandibular para baixo e para trás são responsáveis pela rotação da mandíbula no sentido horário e conseqüentemente, aumento do terço inferior da face, como verificado em nossos pacientes virgem de tratamento.

Segal et al em 2004 investigaram os efeitos do GH no crescimento craniofacial e proporções corporais em 52 crianças com deficiência de GH tratadas com 0,11 U/Kg/dia de GH, durante 0,19 a 15,5 anos, através da morfometria facial a partir de fotografias, mensuração da circunferência da cabeça e comprimento de mãos e pés, em um único momento. Este grupo foi comparado com um grupo de crianças não tratadas e com parentes de primeiro grau. Os autores concluíram que o tratamento com doses convencionais de GH corrigiu parcialmente as alterações craniofaciais e não afetou adversamente o

crescimento de mãos e pés, porém, pode resultar em crescimento excessivo da circunferência da cabeça. Embora não tenham identificado traços acromegálicos, os autores sugeriram que podem ocorrer desproporções e há necessidade de estudos longitudinais para observar os efeitos do GH no desenvolvimento craniofacial e proporções corporais, especialmente para aqueles que recebem GH precocemente, por períodos prolongados e com doses mais altas das que as utilizadas para deficiência de GH (Segal et al, 2004).

Com o intuito de determinar os efeitos da terapia com GH no crescimento craniofacial em crianças japonesas, Funatsu et al, 2005, avaliaram 57 pacientes com deficiência de GH idiopática, divididos em 3 grupos de acordo com o tempo de tratamento com GH: sem tratamento, até 2 anos e mais de 2 anos de tratamento. Os autores compararam as medidas com desvios-padrão para população japonesa, considerando idade e sexo, concluindo que as medidas da base anterior do crânio, altura facial total, maxila e mandíbula estavam diminuídas no grupo não tratado. Quando compararam as medidas entre os 3 grupos, observaram que o grupo tratado por mais de 2 anos apresentou altura facial superior, maxila e altura do ramo mandibular aumentadas quando comparadas ao grupo não tratado com GH. Entretanto, não se pode afastar a interferência das características individuais neste estudo uma vez que a análise foi transversal e não longitudinal. Além disto, a comparação de crianças com deficiência de GH com outras sem deficiência utilizando o critério de mesma idade cronológica e sexo pode induzir ao erro, uma vez que as crianças com

deficiência de GH apresentam estatura bem menor do que uma criança saudável de mesma idade. Em nosso estudo atual consideramos a idade óssea para comparação das medidas cefalométricas com o Atlas de Crescimento Craniofacial, exceto para a grupo com idade óssea menor que 6 anos, porque os dados não são disponíveis no atlas de crescimento (Martins et al, 1998). Porém o nosso estudo foi longitudinal, e observamos atuação do GH no crescimento facial principalmente da base posterior do crânio e mandíbula.

A comparação das análises cefalométricas de Ricketts inicial e final mostrou manutenção do padrão de crescimento facial, o que também foi observado na avaliação fotográfica da face (Exemplo: caso 16 - Figuras 18 A, B, C e D; Exemplo: caso 4 – Figuras 20 A, B e C – Anexo C)



Figuras 18 A

Figuras 18 B

Figuras 18 C

Figuras 18 D

Figuras 18 A, B, C e D – Evolução facial de paciente do sexo masculino com deficiência de GH, perfil facial reto, tratado com GH por 1,5 anos (A), 3 anos (B), 4,7 anos (C) e 5,7 anos (D)

**Pacientes com síndrome de Turner:** as características craniofaciais das pacientes com síndrome de Turner tais como, base anterior e posterior do crânio diminuídas, maxila e mandíbula curtas e retrognatas foram relatadas após estudo cefalométrico em 69 pacientes, previamente ao tratamento com GH ou esteróides sexuais (Rongen-Westerlaken et al, 1992).

A análise cefalométrica de Ricketts inicial e final em nosso estudo, mostrou manutenção do padrão de crescimento facial, o que também foi observado na avaliação fotográfica da face (Exemplo: caso 33 - Figuras 19 A, B, C, e D).



Figuras 19 A

Figuras 19 B

Figuras 19 C

Figuras 19 D

Figuras 19 A, B, C e D – Evolução facial de paciente com síndrome de Turner, perfil facial convexo, tratada com GH por 5,7 anos (A), 6,7 anos (B), 7,7 anos (C) e 8,9 anos (D)

Ao avaliarmos os desvios-padrão das medidas cefalométricas da primeira e última telerradiografias das pacientes com síndrome de Turner, constatamos diferença estatisticamente significativa para as medidas da base posterior do crânio e do terço inferior da face, o que sugere maior atuação do GH sobre o crescimento endocondral. As medidas, inicial e final, de maxila e mandíbula não apresentaram alterações significantes entre si. Estes dados estão de acordo com o trabalho de Haas et al, 2001, que avaliaram 28 pacientes com síndrome de Turner, por período entre 2 a 5 anos, utilizando GH na dose de 0,15 U/Kg/dia e observaram crescimento não estatisticamente significativo da maxila e mandíbula; o estudo de Rongen-Westerlaken et al, 1993, comparou as medidas cefalométricas de 19 pacientes com síndrome de Turner, antes e dois anos após tratamento com GH. As pacientes foram tratadas com GH na dose de 24 IU/m<sup>2</sup>/sem (30 a 50% maior que a dose utilizada para deficiência de GH). Este estudo mostrou o crescimento mandibular com rotação anterior significativamente maior que o crescimento da maxila ou base do crânio anterior, sugerindo maior atuação do GH sobre a cartilagem condilar, porém sem resultar em crescimento craniofacial desproporcional.

Simmons,1999, em estudo com 19 pacientes com síndrome de Turner tratadas por mais de 1 ano, observou também maior atuação do GH sobre a mandíbula, o que poderia normalizar o retrognatismo em pacientes com síndrome de Turner. Nenhum sinal de acromegalia foi observado nesse estudo, porém estudos a longo prazo são necessários para confirmar se o relativo

crescimento mandibular resultaria em má-oclusão prognática (Simmons, 1999; Rongen-Westerlaken et al, 1993).

Em nosso estudo observamos uma paciente, que apesar do tratamento com GH por 4,1 anos, permaneceu com comprimento da mandíbula e maxila  $<-2$  DP. Uma paciente tratada com GH por 4,7 anos apresentou base anterior do crânio  $>2$  DP embora já apresentasse na avaliação inicial um aumento desta estrutura. Não podemos, no entanto, afastar um efeito adicional do tratamento com GH no crescimento craniofacial desta paciente.

No estudo prospectivo de Haas et al, 2001, não foi avaliada a harmonia da face, enquanto que no estudo de Segal et al, 2004 houve apenas uma única análise facial. Diferentemente de estudos anteriores (Cantu et al, 1997; Simmons,1999; Haas et al, 2001, Carvalho et al, 2003; Segal et al, 2004 e Funatsu et al, 2005), o nosso estudo foi prospectivo e associou as medidas cefalométricas com a avaliação da face, valorizando a harmonia facial e as possíveis alterações em tecidos moles, sendo que duas pacientes com deficiência de GH e duas pacientes com síndrome de Turner apresentaram melhora da harmonia facial e nenhuma paciente apresentou prognatismo ou desenvolveu desarmonia facial durante tratamento com GH.

### **Avaliação do tamanho de mãos e pés nos 3 grupos**

**Grupo 1** (pacientes com deficiência isolada de GH ou hipopituitarismo, virgem de tratamento com GH no início do estudo), quando comparamos os pés em relação à estatura, duas pacientes apresentaram aumento da medida do pé



$\geq P97$  após 3,5 e 3,6 anos de tratamento respectivamente e nenhuma apresentou medida da mão  $>P97$ .

**Grupo 2** (pacientes com deficiência isolada de GH ou hipopituitarismo, já em tratamento com GH no início do estudo): quando comparamos os pés em relação à estatura, 2 pacientes apresentaram medida do pé  $\geq P97$  tratadas por 5,2 e 8,9 anos respectivamente e uma apresentou medida da mão  $>P97$ . Três pacientes do sexo masculino em uso de GH apresentaram a medida do pé em relação à altura  $>P97$  após tratamento com GH por 2,9, 3,7 e 5,7 anos respectivamente e nenhum apresentou medida da mão  $>P97$ .

Sas et al, 1999, estudaram as proporções corporais de pacientes com síndrome de Turner durante tratamento prolongado com GH e verificaram que as pacientes não tratadas apresentavam tronco, mãos e pés grandes e ombros largos em comparação com à altura. O ganho em estatura após longo período de tratamento (7 anos) foi acompanhado de um grande aumento dos pés. O crescimento desproporcional dos pés, já presente antes do tratamento de GH, poderia também ter sido estimulado pelas altas doses de GH utilizado. Em nosso estudo de pacientes com síndrome de Turner (**Grupo 3**), quando comparamos os pés em relação à estatura, 100% apresentaram medida dos pés entre P90 e  $>P97$  já na primeira avaliação após tratamento prévio com GH por período de 0,3 a 5,9 anos, sendo que 50% das pacientes tratavam há menos de 1 ano; na avaliação final, após 4,1 a 8,7 anos de tratamento, 50%

apresentavam medidas de pés para altura >P97. Em relação às mãos, uma paciente apresentou mãos >P97.

Os resultados dos três grupos demonstraram que pode haver um aumento das extremidades, principalmente dos pés, especialmente nas pacientes com síndrome de Turner, porém este aumento não se correlacionou diretamente com o tempo de tratamento com GH. No início do tratamento com GH, as pacientes com síndrome de Turner e seus pais devem ser informados sobre a possibilidade do aumento desproporcional dos pés na vigência do uso do GH.

## **6 – CONCLUSÕES**

---

## CONCLUSÕES

1) A comparação da medida cefalométrica inicial e final do grupo de pacientes com deficiência isolada de GH ou hipopituitarismo, virgem de tratamento no momento da primeira avaliação, demonstrou maior atuação do GH no crescimento da base posterior do crânio, mandíbula e terço inferior da face.

2) Não houve diferença estatisticamente significativa da medida cefalométrica inicial e final do grupo de pacientes com deficiência isolada de GH ou hipopituitarismo, já em tratamento com GH na primeira avaliação, sugerindo que o maior crescimento facial ocorre nos primeiros anos de tratamento com GH.

3) A comparação da medida cefalométrica inicial e final do grupo de pacientes com síndrome de Turner, já em tratamento com GH na primeira avaliação, demonstrou maior atuação do GH no crescimento da base posterior do crânio e terço inferior da face.

4) Não houve alteração do padrão de crescimento craniofacial durante o tratamento com GH.

5) A associação dos métodos de cefalometria e análise facial por fotografia é necessária para avaliar a atuação do GH no crescimento craniofacial, uma vez que não houve correlação estatisticamente significativa entre as medidas cefalométricas e a harmonia da face.

6) Houve melhora da harmonia facial em 28,5% dos pacientes retrognatas, devido ao crescimento mandibular, induzido pelo GH.

7) Não observamos desenvolvimento de desproporção facial dos pacientes em tratamento com doses padronizadas de GH e nenhum paciente desenvolveu desarmonia facial no decorrer do tratamento.

8) Observamos aumento das extremidades, principalmente dos pés quando relacionados à altura, em 50% das pacientes com síndrome de Turner e em 32% dos pacientes com deficiência de GH, após tratamento com GH.

## **7 – ANEXOS**

---

## **7.1 - ANEXO A**

---

**Anexo A – Ficha de avaliação odontológica**

NOME:  
DATA DE NASCIMENTO:  
RESPONSÁVEL:  
ENDEREÇO:  
TELEFONE:  
RAÇA:  
ALTURA:  
PESO:  
DATA DA AVALIAÇÃO:

**ANÁLISE GERAL**

PATOLOGIA:

DATA INICIAL DO GH:

MEDICAMENTOS ATUAIS:

ESTADO DE SAÚDE PRÉVIO:

CIRURGIAS:

ALERGIA:

RESPIRAÇÃO:(  ) Nasal (  ) Bucal (  ) Mista

HÁBITOS:(  ) onicofagia (  ) sucção de polegar (  ) chupeta (  ) mamadeira  
(  ) bruxismo

DURAÇÃO DOS HÁBITOS:

**ANÁLISE FACIAL**

PERFIL:(  ) reto (  ) côncavo (  ) convexo

VEDAMENTO LABIAL:(  ) sim (  ) não

SIMETRIA FACIAL:(  ) sim (  ) não





## **7.2 - ANEXO B**

---

Tabela 1– Características faciais, funcionais e hábitos de sucção dos pacientes com deficiência de GH e síndrome de Turner

<b>Variáveis</b>	<b>Tipo / Duração (ano)</b>	<b>Deficiência de GH (%)</b>	<b>Síndrome de Turner (%)</b>
<b>Respiração</b>	<b>Bucal</b>	<b>32</b>	<b>37,5</b>
	<b>Nasal</b>	<b>68</b>	<b>62,5</b>
<b>Vedamento Labial</b>	<b>-----</b>	<b>91</b>	<b>62,5</b>
<b>Bruxismo</b>	<b>-----</b>	<b>9</b>	<b>25</b>
<b>Hábitos de Sucção (Mamadeira e/ou Chupeta)</b>	<b>-----</b>	<b>18</b>	<b>37,5</b>
<b>Onicofagia</b>	<b>-----</b>	<b>9</b>	<b>12,5</b>
<b>Duração dos Hábitos Inadequados</b>	<b>0 a 2</b>	<b>4</b>	<b>0</b>
	<b>2 a 4</b>	<b>4</b>	<b>12,5</b>
	<b>&gt; 4</b>	<b>36</b>	<b>12,5</b>

Tabela 2 – Características oclusais e da radiografia panorâmica dos pacientes com deficiência de GH e síndrome de Turner

Variáveis	Classificação	Deficiência de GH %	Síndrome de Turner %
<b>Necessidade de Tratamento Ortodôntico</b>	-----	<b>95</b>	<b>100</b>
<b>Mordida Cruzada</b>	<b>Anterior</b>	<b>9</b>	<b>0</b>
	<b>Posterior</b>	<b>41</b>	<b>37,5</b>
	<b>Anterior e Posterior</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Alteração Vertical</b>	<b>Mordida Aberta</b>	<b>32</b>	<b>12,5</b>
	<b>Mordida Profunda</b>	<b>4</b>	<b>50</b>
<b>Sobressaliência</b>	-----	<b>4</b>	<b>50</b>
<b>Apinhamento</b>	-----	<b>54</b>	<b>25</b>
<b>Dentes Supranumerários</b>	-----	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Agenesia</b>	-----	<b>9</b>	<b>0</b>
<b>Alteração Condilar (aplainamento)</b>	-----	<b>0</b>	<b>0</b>

Tabela 3 – Características cefalométricas, obtidas através da análise de Ricketts, dos pacientes com deficiência de GH e síndrome de Turner

Variáveis	Classificação	Deficiência de GH %	Síndrome de Turner %
<b>Padrão Facial</b>	<b>Braquifacial</b>	<b>27</b>	<b>25</b>
	<b>Mesofacial</b>	<b>18</b>	<b>25</b>
	<b>Dolicofacial</b>	<b>54</b>	<b>50</b>
<b>Classificação Esquelética</b>	<b>Classe I</b>	<b>27</b>	<b>50</b>
	<b>Classe II</b>	<b>50</b>	<b>37,5</b>
	<b>Classe III</b>	<b>23</b>	<b>12,5</b>
<b>Crescimento</b>	<b>Sagital</b>	<b>36</b>	<b>37,5</b>
	<b>Neutro</b>	<b>18</b>	<b>0</b>
	<b>Vertical</b>	<b>45</b>	<b>62,5</b>

Tabela 4- Avaliação clínica e idade óssea das pacientes do sexo feminino, com deficiência de GH, virgem de tratamento com GH

Caso	Avaliação inicial				EA (cm)	Duração do tratamento com GH (a)	Avaliação final			
	IC (a)	IO (a)	ALT				IC (a)	IO (a)	ALT	
			cm	DP					cm	DP
1	4,6	1,5	88,6	-3,5	158,7	2,7	7,2	3,0	113,1	-1,38
2	4,6	3,0	81	-3,5	157,2	3,6	8,8	9,0	128,8	0
3	6,2	2,0	100,6	-2,9	159,0	2,8	8,1	5,0	122,6	-1,19
4	6,6	4,1	99,4	-3,3	*	2,0	8,7	7,8	122,46	1,14
5	11,7	8,0	117,2	-3,9	163,5	3,3	15,0	13,0	145	-2,69
6	12,4	5,5	106,4	-6,4	*	3,5	15,8	12,0	133,5	-2,67

IC- idade cronológica; IO- idade óssea; ALT- altura; I- inicial; F-final; DP- desvio-padrão; EA- estatura alvo; a- ano  
\*pais ausentes

Tabela 5- Medidas cefalométricas da primeira e última telerradiografia, das pacientes do sexo feminino, deficientes de GH, virgem de tratamento com GH

Caso	IC (a)		IO (a)		Duração do Tratamento com GH (a)	S-N (DP)		S-Ar (DP)		Co-Gn (DP)		Co-A (DP)		N-Me (DP)		Ena-Me (DP)	
	I	F	I	F	F	I	F	I	F	I	F	I	F	I	F	I	F
1	4,6	7,2	1,5	3,0	2,7	0	0,48	-1,88	-1,00	-2,87	-2,00	-1,70	-0,57	1,43	0,37	0,15	0,27
2	4,6	8,8	3,0	9,0	3,6	-2,41	-3,16	-2,95	-1,46	-2,14	-0,66	-2,97	-2,53	0,63	0,36	0	1,35
3	6,2	8,1	2,0	5,0	2,8	-1,48	-2,00	-0,84	3,25	-2,87	-2,05	-1,78	-0,99	-0,24	-1,63	0,14	0,52
4	6,6	8,7	4,1	7,8	2,0	-2,91	-2,55	0,86	1,57	-1,76	1,67	-2,68	-1,32	0,17	-0,41	-1,08	0
5	11,7	15,0	8,0	13,0	3,3	-0,60	-0,37	0,77	1,24	-1,76	-0,97	-1,68	-1,67	-1,27	-1,56	-0,40	-0,23
6	12,4	15,8	5,5	12,0	3,5	2,98	1,54	-2,91	-1,16	-1,41	-1,96	-0,21	-0,69	1,49	0	-0,97	-0,69
Média	7,7	10,6	4,0	8,3	3,0	-0,74	-1,01	-1,16	0,41	-2,14	-1,00	-1,84	-1,30	0,37	-0,48	-0,36	0,20
p	---	---	---	---	-----	0,345		0,028		0,046		0,116		0,028		0,028	

IC-idade cronológica; a- ano; IO-idade óssea; I- inicial; F-final; DP- desvio-padrão; p – significância estatística (Z Wilcoxon)

S-N: Sela-Násio (medida da base anterior do crânio); S-Ar: Sela –Articular (medida da base posterior do crânio)

Co-Gn: Condílio Gnatio (comprimento longitudinal da mandíbula);

Co-A: Condílio-ponto A: comprimento longitudinal da maxila; N-Me: Nasio-Ponto Mentoniano (altura facial anterior)

Ena-Me: Espinha Nasal Anterior - Ponto Mentoniano (terço inferior da face)

Tabela 6- Medida de mãos e pés das pacientes do sexo feminino com deficiência de GH, virgem de tratamento com GH

Caso	IC (a)		IO (a)		Durante Tratamento com GH* (DP)		Medida do Pé para Altura (Percentil)		Medida do Pé para idade (Percentil)		Medida da Mão para Idade (Percentil)		Altura para Idade (Percentil)		Duração do tratamento com GH	Dose de GH
	I	F	I	F	IGF1	IGFBP3	I	F	I	F	I	F	I	F	(anos)	U/Kg/dia
1	4,6	7,2	1,5	3,0	- 1 a 2	-3 a 2	10 e 25	10 e 25	<3	3	3	3	<3	<3	2,7	0,1
2	4,6	8,8	3,0	9,0	- 2 a 2	<-3 a >3	50 e 75	>97	<3	>97	<3	50 e 75	<3	10 e 25	3,6	0,1 a 0,15
3	6,2	8,1	2,0	5,0	0 a 2	-1 a 3	10 e 25	75 e 90	<3	25	<3	25 e 50	<3	3 e 10	2,8	0,1
4	6,6	8,7	4,1	7,8	0 a >3	-2 a 2	10 e 25	75 e 90	<3	3 e 10	<3	25	<3	<3	2,0	0,1
5	11,7	15,0	8,0	13,0	<-3 a 2	-1 a 1	3	3 e 10	<3	<3	<3	<3	<3	<3	3,3	0,1 a 0,15
6	12,4	15,8	5,5	11,0	<-3 a 1	-3a 1	75 e 90	97	<3	3 e 10	<3	3 e 10	<3	<3	3,5	0,1 a 0,15

IC- idade cronológica; a- ano ; IO- idade óssea; I- inicial; F-final

\* Valores em desvios-padrão para idade e sexo

Tabela 7 – Avaliação clínica e idade óssea das pacientes do sexo feminino, com deficiência de GH, que já estavam em tratamento com GH na primeira avaliação

Caso	Avaliação inicial				EA (cm)	Duração do tratamento com GH (a)	Avaliação final			
	IC (a)	IO (a)	ALT				IC (a)	IO (a)	ALT	
			cm	DP					cm	DP
7	8,7	11,0	132,0	0,6	151,7	8,9	11,8	13,5	151,1	-1,7
8	19,7	13,0	147,7	-2,4	150,0	5,7	22,0	15,0	151,2	-1,8
9	22,0	13,5	149,5	-2,2	151,0	5,2	25,2	13,5	152,3	-1,6
10	23,9	10,0	143,0	-3,2	163,5	5,2	26,9	13,0	162,7	0,2

IC- idade cronológica; IO- idade óssea; ALT- altura; I- inicial; F-final; DP- desvio-padrão; EA- estatura alvo; a- ano



Tabela 8- Medidas cefalométricas da primeira e última telerradiografia, das pacientes do sexo feminino, com deficiência de GH, que já estavam em tratamento com GH na primeira avaliação

Caso	IC (a)		IO (a)		Duração do Tratamento com GH (a)		S-N (DP)		S-Ar (DP)		Co-Gn (DP)		Co-A (DP)		N-Me (DP)		Ena-Me (DP)	
	I	F	I	F	I	F	I	F	I	F	I	F	I	F	I	F	I	F
7	8,7	11,8	12,0	13,5	5,9	8,9	-0,47	0	-0,22	1,95	-1,31	-1,02	-0,71	-0,63	-0,77	-1,66	0	-0,63
8	19,7	22,0	13,0	15,0	2,7	5,7	-1,70	-2,24	0	0	-2,50	-3,23	-1,78	-1,60	-2,50	-1,86	-0,70	-0,56
9	22,0	25,1	13,5	13,5	4,0	7,2	3,20	3,09	-0,65	-0,18	1,16	1,42	0,93	1,31	1,47	1,06	1,00	0,75
10	23,9	26,9	10,0	13,0	2,2	5,2	-0,42	0	0	1,72	-0,55	-0,16	-0,92	-1,61	-0,17	-0,78	0,74	1,36
Média	18,6	21,45	12,1	13,7	3,7	6,7	0,15	0,21	-0,22	0,87	-0,80	-0,75	-0,62	-0,63	-0,49	-0,81	0,26	0,23
p	---	---	---	---	---	----	0,999		0,109		0,715		0,715		0,465		0,715	

IC-idade cronológica; a-ano ; IO- idade óssea; I-inicial; F-final; DP-desvio-padrão; p-significância estatística (Z Wilcoxon)

S-N: Sela-Násio (medida da base anterior do crânio); S-Ar: Sela –Articular (medida da base posterior do crânio)

Co-Gn: Condílio Gnatio (comprimento longitudinal da mandíbula);

Co-A: Condílio-ponto A: comprimento longitudinal da maxila; N-Me: Nasio-Ponto Mentoniano (altura facial anterior)

Ena-Me: Espinha Nasal Anterior - Ponto Mentoniano (terço inferior da face)

Tabela 9 – Medida de mãos e pés das pacientes do sexo feminino, com deficiência de GH, que já estavam em tratamento com GH na primeira avaliação

Caso	IC (a)		IO (a)		Durante Tratamento com GH*		Medida do Pé para Altura (Percentil)		Medida do Pé para idade (Percentil)		Medida da Mão para Idade (Percentil)		Altura para Idade (Percentil)		Duração do tratamento com GH	Dose de GH
	I	F	I	F	IGF1	IGFBP 3	I	F	I	F	I	F	I	F	(ano)	U/Kg/dia
7	8,7	11,8	12,0	13,5	0 a 2	-1 a 3	97	97	75 e 97	75	75 e 97	>97	50 e 75	25 e 50	8,9	0,1 a 0,15
8	19,7	22,0	13,0	15,0	<-3 a >3	<-3 a 2	50 e 75	50 e 75	25 e 50	25 e 50	10	10 e 25	<3	3 e 10	5,7	0,1 a 0,15
9	22,0	25,1	13,5	13,5	<-3 a -1	<-3 a 0	90	90 e 97	25 e 50	25 e 50	25 e 50	3 e 10	<3	3 e 10	5,2	0,1 a 0,15
10	23,9	26,9	10,0	13,0	-1 a 2	-1 a 3	10 e 25	75 e 90	10	50 e 75	3 e 10	>97	<3	3 e 10	5,2	0,15

IC- idade cronológica; a- anos ; IO- idade óssea; I- inicial; F-final

\*Valores em desvios-padrão para idade e sexo

Tabela 10 - Avaliação clínica e idade óssea dos pacientes do sexo masculino com deficiência de GH, que já estavam em tratamento com GH na primeira avaliação

Caso	Avaliação inicial				EA (cm)	Duração do tratamento com GH (a)	Avaliação final			
	IC (a)	IO (a)	ALT				IC (a)	IO (a)	ALT	
			cm	DP					cm	DP
11	7,7	6,0	123,7	0	158,2	8,7	10,8	11,0	141	0
12	7,2	6,0	107,3	-2,4	177,8	5,7	10,8	9,0	128,2	-1,93
13	12,4	11,5	153,5	-0,27	169,5	11,2	16,3	17,0	168	-0,62
14	10,6	10,0	132,0	-1,1	171,5	7,0	13,4	14,0	151,3	-0,61
15	13,7	12,0	144,6	-1,8	171,5	8,1	16,4	15,0	165,2	-1,18
16	10,7	6,0	121,8	-3,0	169,5	5,7	14,9	13,0	160,5	-0,7
17	10,4	8,0	117,5	-3,51	175	4,2	14,8	13,0	142	-2,9
18	17,3	10,0	146,3	-4,3	169,7	8,4	21,1	13,0	162	-1,9
19	16,0	7,0	141,7	-4,3	166,5	3,0	18,1	13,0	153,8	-3,14
20	16,4	13,0	150,5	-3,2	175,5	4,8	20,7	15,0	175,4	0,1
21	17,3	10,0	130,0	-6,64	169	3,7	20,6	14,0	159,9	-2,22
22	24,3	13,0	139,4	-5,3	*	4,2	27,6	14,0	156,2	-2,78

IC- idade cronológica; IO- idade óssea; ALT- altura; I- inicial; F-final; DP- desvio-padrão; EA- estatura alvo; a- ano  
\*pais ausentes

Tabela 11 - Medidas cefalométricas da primeira e última telerradiografia, dos pacientes do sexo masculino, com deficiência de GH, que já estavam em tratamento com GH na primeira avaliação

Caso	IC (a)		IO (a)		Duração do Tratamento com GH (a)		S-N (DP)		S-Ar (DP)		Co-Gn (DP)		Co-A (DP)		N-Me (DP)		Ena-Me (DP)	
	I	F	I	F	I	F	I	F	I	F	I	F	I	F	I	F	I	F
11	7,7	10,8	6,0	11,0	5,6	8,7	0,72	0	-0,34	0	1,85	0,77	-0,46	-0,84	1,40	0,81	0,90	0
12	7,2	10,8	6,0	9,0	2,2	5,7	-3,46	-1,97	-3,37	-1,79	-1,32	-1,44	-3,11	-2,08	-2,08	-2,67	-1,61	-1,75
13	12,4	16,3	11,5	17,0	7,3	11,2	-0,50	-2,12	0,37	-0,24	0,70	-1,77	0,32	-0,76	0,54	-1,41	0	-0,70
14	10,6	13,4	10,0	14,0	4,2	7,0	0	0,27	-2,22	-2,19	-0,18	0,65	-1,98	-1,86	0,18	0,26	0	0
15	13,7	16,4	12,0	15,0	5,4	8,1	-0,65	-1,16	-2,05	-1,97	-2,03	-2,42	-0,96	-1,63	-0,91	-1,35	0,31	0,25
16	10,7	14,9	6,0	13,0	1,5	5,7	-0,21	-0,34	0,40	0,64	0,71	2,00	-1,47	-0,88	0,22	0	-1,30	-0,50
17	10,4	14,8	8,0	13,0	1,0	4,2	-1,32	-1,40	-1,10	0,76	-1,37	-0,47	-1,13	-0,57	-1,12	0	-0,13	0,59
18	17,3	21,1	10,0	13,0	4,5	8,4	0,35	0,23	2,36	2,67	0,94	-0,25	0,87	-0,22	-0,72	-1,42	0,53	0
19	16,0	18,1	7,0	13,0	0,9	3,0	1,79	0,20	1,26	0,52	2,40	0	2,44	0,28	2,26	0,84	1,65	0,63
20	16,4	20,7	13,0	15,0	0,7	4,8	-0,40	-0,33	-0,73	-0,63	0,39	1,75	-1,45	-0,56	1,67	2,63	1,34	2,24
21	17,3	20,6	10,0	14,0	0,5	3,7	0,50	0,53	-0,68	0,48	-0,19	0,22	-1,15	-0,54	-0,30	0,53	-0,64	-0,34
22	24,3	27,6	13,0	14,0	1,0	4,2	-1,17	-1,09	-0,24	0,50	-2,97	-1,50	-1,36	-0,36	-0,96	0	-1,00	-1,09
Média	13,7	17,1	9,4	13,4	2,9	6,2	-0,36	-0,60	-0,53	-0,10	-0,09	-0,21	-0,79	-0,84	0,02	-0,15	0,00	-0,06
p	...	...	...	...	...	...	0,224		0,065		0,999		0,875		0,754		0,689	

IC-idade cronológica; a-ano; IO-idade óssea; I-inicial; F-final; DP-desvio-padrão; p–significância estatística (Z Wilcoxon); S-N:Sela-Násio (medida da base anterior do crânio); S-Ar:Sela –Articular (medida da base posterior do crânio); Co-Gn:Condílio-Gnatio (comprimento longitudinal da mandíbula);Co-A:Condílio-pontoA:comprimento longitudinal da maxila; N-Me:Nasio-Ponto Mentoniano (altura facial anterior); Ena-Me:Espinha Nasal Anterior- Ponto Mentoniano (terço inferior da face)

Tabela 12 – Medida de mãos e pés dos pacientes do sexo masculino, com deficiência de GH, que já estavam em tratamento com GH na primeira avaliação

Caso	IC (a)		IO (a)		Durante Tratamento com GH* (DP)		Medida do Pé para Altura (Percentil)		Medida do Pé para idade (Percentil)		Medida da Mão para Idade (Percentil)		Altura para Idade (Percentil)		Duração do tratamento com GH	Dose de GH
	I	F	I	F	IGF1	IGFBP 3	I	F	I	F	I	F	I	F	(ano)	U/Kg/dia
11	7,7	10,8	6,0	11,0	-3 a 3	-3 a 3	75 e 90	75 e 90	75 e 97	50 e 75	75 e 97	75 e 90	25 e 50	25 e 50	8,7	0,1 a 0,15
12	7,2	10,8	6,0	9,0	<-3 a 1	<-3 a -2	90	>97	3 e 10	75 e 90	3 e 25	10 e 25	<3	3	5,7	0,1 a 0,15
13	12,4	16,3	11,5	17,0	<-3 a >3	-1 a 1	50	90 e 97	<3	75 e 90	50 e 75	50 e 75	<3	10 e 25	11,2	0,1 a 0,15
14	10,6	13,4	10,0	14,0	<-3 a 1	<-3 a 2	10 e 25	75 e 90	3 e 10	25 e 50	<3	<3	25 e 50	10 e 25	7,0	0,1 a 0,15
15	13,7	16,4	12,0	15,0	<-3 a 3	<-3 a 1	3 e 10	10 e 25	<3	<3	3 e 25	10 e 25	3	3 e 10	8,1	0,1 a 0,15
16	10,7	14,9	6,0	13,0	<-3 a 2	<-3 a 2	90 e 97	97	<3	50	<3	25 e 50	<3	10 e 25	5,7	0,1 a 0,15
17	10,4	14,8	8,0	13,0	<-3 a 0	<-3 a -2	10 e 25	50 e 75	<3	<3	3 e 10	3 e 25	<3	<3	4,2	0,1 a 0,15
18	17,3	21,1	10,0	13,0	<-3 a 1	<-3 a 0	50	75 e 90	<3	10 e 25	3 e 10	75	<3	3	8,4	0,1 a 0,15
19	16,0	18,1	7,0	13,0	<-3 a -2	<-3 a 0	50 e 75	>97	<3	25 e 50	3 e 10	75 e 97	<3	<3	3,0	0,1 a 0,15
20	16,4	20,7	13,0	15,0	<-3 a 1	<-3 a 1	90 e 97	75	3 e 10	75 e 90	25 e 50	75 e 97	<3	25 e 50	4,8	0,15
21	17,3	20,6	10,0	14,0	<-3 a 0	<-3 a -1	90 e 97	>97	<3	75	<3	50 e 75	<3	3	3,7	0,15
22	24,3	27,6	13,0	14,0	<-3 a 1	-3 a 1	90	97	<3	25 e 50	<3	50 e 75	<3	<3	4,2	0,15

IC- idade cronológica; a- anos ; IO- idade óssea; I- inicial; F-final

\* Valores em desvios-padrão para idade e sexo

Tabela 13 - Avaliação clínica, idade óssea e cariótipo das pacientes com síndrome de Turner, que já estavam em tratamento com GH na primeira avaliação

Caso	Avaliação inicial				Cariótipo	EA (cm)	Duração do tratamento com GH (a)	Avaliação final			
	IC (a)	IO (a)	ALT					IC (a)	IO (a)	ALT	
			cm	DP						cm	DP
23	6,1	5,7	110,8	-1,3	45,X	158,5	5,5	9,2	8,0	125,0	-1,2
24	8,0	7,8	112,0	-2,2	46,X,i(Xq)/47,Xi(Xq)+mar	152,7	4,5	12,1	12,0	138,2	-1,5
25	9,7	12,0	130,5	-0,6	45,X+mar	165,5	5,6	11,6	13,2	141,2	-0,8
26	10,0	8,0	121,7	-2,3	45,X/46,X+r anel	154,0	5,1	14,2	12,0	144,6	-2,5
27	10,0	11,0	129,7	-1,0	45,X/46,Xi(Xq)	166,5	4,1	13,3	13,0	153,3	-0,6
28	10,6	8,8	127,5	-1,2	45,X/46,X+r anel	164,0	8,4	15,5	13,7	146,5	-2,6
29	11,5	11,0	128,4	-2,5	45,X	149,0	8,7	14,2	14,0	139,8	-3,2
30	11,7	12,0	142,3	-1,0	45,X/46,X+mar	159,8	8,2	14,6	14,0	152,2	-1,4

IC- idade cronológica; IO- idade óssea; ALT- altura; I- inicial; F-final; DP- desvio-padrão; EA- estatura alvo; a- ano

Tabela 14- Medidas cefalométricas da primeira e última telerradiografia, das pacientes com síndrome de Turner, que já estavam em tratamento com GH na primeira avaliação

Caso	IC (a)		IO (a)		Duração do Tratamento com GH (a)		S-N (DP)		S-Ar (DP)		Co-Gn (DP)		Co-A (DP)		N-Me (DP)		Ena-Me (DP)	
	I	F	I	F	I	F	I	F	I	F	I	F	I	F	I	F	I	F
23	6,1	9,2	5,7	8,0	0,3	2,3	0,59	1,07	-0,89	0,59	-0,64	0	-1,46	-1,53	2,06	2,23	0,48	1,73
24	8,0	12,1	7,8	12,0	0,4	4,7	3,88	4,31	-1,72	-0,19	-1,51	-0,84	0,73	1,78	0,24	1,53	-0,44	0,58
25	9,7	11,6	12,0	13,2	3,7	5,7	-1,35	1,22	-0,48	0,79	-1,52	-0,67	-1,09	0,45	-1,66	-1,82	-1,23	-0,82
26	10,0	14,2	8,0	12,0	0,9	4,1	0,10	0,35	-1,33	0,12	-1,61	-2,14	-2,63	-2,36	0	0,45	-0,87	0,11
27	10,0	13,3	11,0	13,0	0,7	4,1	0,24	0,34	-0,75	-0,56	1,00	0,67	-0,58	-0,40	2,75	2,75	1,86	2,78
28	10,6	15,5	8,8	13,7	2,5	8,5	1,34	0,36	-1,51	-1,63	-1,09	-2,05	-2,37	-3,35	1,25	0,10	0,14	0,20
29	11,5	14,2	11,0	14,0	5,9	8,7	1,28	0	0,79	1,57	0,68	0	0,20	0	0,34	0,25	0,20	0,20
30	11,7	14,6	12,0	14,0	5,4	8,2	2,00	-0,53	-0,66	0,35	1,56	1,00	-0,50	-0,51	0,90	1,29	0,91	0,60
Média	11,3	14,3	10,6	12,9	3,1	6,1	1,01	0,89	-0,82	0,13	-0,39	-0,50	-0,96	-0,74	0,74	0,85	0,13	0,67
p	---	---	---	---	---	---	0,999		0,017		0,779		0,484		0,398		0,043	

IC- idade cronológica; a- ano ; IO- idade óssea; I- inicial; F-final; DP- desvio-padrão; p – significância (Z Wilcoxon); S-N: Sela-Násio (medida da base anterior do crânio); S-Ar: Sela –Articular (medida da base posterior do crânio); Co-Gn: Condílio Gnatio (comprimento longitudinal da mandíbula); Co-A: Condílio-ponto A: comprimento longitudinal da maxila; N-Me: Nasio-Ponto Mentoniano ( altura facial anterior); Ena-Me: Espinha Nasal Anterior - Ponto Mentoniano (terço inferior da face)

Tabela 15 – Medida de mãos e pés das pacientes com síndrome de Turner, que já estavam em tratamento com GH na primeira avaliação

Caso	IC (a)		IO (a)		Durante Tratamento com GH* (DP)		Medida do Pé para Altura (Percentil)		Medida do Pé para Idade (Percentil)		Medida da Mão para Idade (Percentil)		Altura para Idade (Percentil)		Duração do Tratamento com GH	Dose de GH
	I	F	I	F	IGF1	IGFBP3	I	F	I	F	I	F	I	F	(ano)	U/Kg/dia
23	6,1	9,2	5,7	8,0	-2 a 3	-1 a 2	90	>97	50	50	25 e 50	75	3 e 10	<3	5,5	0,1 a 0,15
24	8,0	12,1	7,8	12,0	-2 a 2	-3 a 2	90 e 97	>97	3 e 10	>97	25 e 50	90 e 97	3	<3	4,5	0,1 a 0,15
25	9,7	11,6	12,0	13,2	0 a 3	0 a 3	>97	>97	90 e 97	75 e 90	90 e 97	90 e 97	10 e 25	3 e 10	5,6	0,1 a 0,15
26	10,0	14,2	8,0	12,0	<-3 a 3	0 a 2	>97	90 e 97	<3	25 e 50	3	3 e 10	<3	<3	5,1	0,15
27	10,0	13,3	11,0	13,0	1 a 3	0 a 2	90	>97	10 e 25	>97	25 e 50	> 97	3	10 e 25	4,1	0,15
28	10,6	15,5	8,8	13,7	<-3 a 3	<-3 a 2	97	90 e 97	50	25 e 50	25 e 50	25 e 50	<3	<3	8,4	0,1 a 0,15
29	11,5	14,2	11,0	14,0	-1 a 1	-2 a 2	90 e 97	50 e 75	3 e 10	3 e 10	75	25 e 50	<3	<3	8,7	0,15
30	11,7	14,6	12,0	14,0	0 a 3	-1 a 3	90	90 e 97	25	50	50 e 75	25 e 50	3 e 10	<3	8,2	0,1 a 0,15

IC- idade cronológica; a- anos ; IO- idade óssea; I- inicial; F-final

\*Valores em desvios-padrão para idade e sexo



## **8 – REFERÊNCIAS**

---

## REFERÊNCIAS \*

Abad, V, Meyers J L, WEISE, M. The role of the resting zone in growth plate chondrogenesis. *Endocrinology* . 2002;143:1851-7.

American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for Growth Hormone Use in Adults and Children. *Endocr Pract.* 2003;9:65-76.

Andrews, L F. The six keys to normal occlusion. *Am J Orthod.* 1972;62:296-309.

Broadbent, B H. A new x-ray technique and its application to orthodontia. *Angle Orthod.* 1931;1:45-66.

---

\*De acordo com:

Adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Cantu, G, Buschang, P H, Gonzales, J L. Differential growth and maturation in idiopathic growth hormone deficient children. *Eur J Orthod.* 1997;19:131-9.

Carel, J C. Growth hormone in Turner syndrome: twenty years after, what can we tell our patients? *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3793-4.

Carvalho, L R S, Faria, M E J, Osório, M G F, Estefan V, Jorge, A A L, Arnhold, I J P, Mendonça, B B. Acromegalic features in Growth Hormone (GH) deficient patients after long-term GH therapy. *Clin Endocrinol.* 2003;59: 788-92.

Cutler, L. The regulation of growth hormone secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996;25:541-72.

Di Vall, S A R, Radovick, S. Deciphering the genetics of stature – another piece of the puzzle. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1218-19.

Dibbets, J M H, Nolte, K. Regional size differences in four commonly used cephalometric atlases: the Ann Arbor, Cleveland, London and Philadelphia atlases compared. *Orthod Craniofac Res.* 2002;5:51-8.

Downs, W B. The role of cephalometrics in orthodontic case analysis and diagnosis. *Am J Orthod.* 1952;38:162-82.

Enlow, D. H. Entrevista sobre Crescimento Craniofacial. *Rev Dental Press Ortodontia e Ortopedia Facial*. 2002;7:7-9.

Estefan, V, Mendonça, B B, Nicolau, W. Analysis of clinical data of 11 patients with growth hormone deficiency. *Pediatr Res*. 1990;28:419.

Ferreira, F V. *Oclusão e equilíbrio dos dentes*. In: Ferreira, F V. Ortodontia diagnóstico e planejamento clínico. 3<sup>a</sup>. ed. São Paulo: Artes Médicas; 1999.

Funatsu, M, Sato K, Mitani, H. Effects of growth hormone on craniofacial growth. Duration of replacement therapy. *Angle Orthod*.2005;77:970-77.

Gerver, W J M, Bruin, R. *Peadiatric Morphometrics - A reference manual*. 1<sup>st</sup> ed<sup>tn</sup>. Maastrich: Wetenschappelijke Uitgeverij Bunge; 2001.

Gregoret, J, Tuber, E, Escobar, L H, Fonseca, A M. Ortodontia e cirurgia ortognática: diagnóstico e planejamento. 1<sup>a</sup>. ed, São Paulo: Santos; 1999.

Greulich, WN, Pyle, S I. *Radiographic Atlas of skeletal development of the hand and wrist*. 2<sup>nd</sup> ed<sup>tn</sup>. Standford: CA Standford University Press; 1959.

Hall, J G, Froster-Iskenius, U G, Allanson, J E. Handbook of normal physical measurements. 2<sup>nd</sup> ed<sup>tn</sup>. Oxford: Oxford University Press; 1995.

Hass, A D, Simmons, K E, Davenport, M L, Proffit, W R. The effect of growth hormone on craniofacial growth and dental maturation in Turners syndrome. *Angle Orthod.*2001;71: 50-9.

Karges, B, Pfaffle, R, Boehm, B O, Karges, W. Acromegaly induced by growth hormone replacement therapy. *Horm Res.* 2004;61:165-69.

Kjellberg, H, Beiring, M, Albertsson, W K. Craniofacial morphology, dental occlusion, tooth eruption, and dental maturity in boys of short stature with or without growth hormone deficiency. *Eur J Oral Sci.* 2000;108:359-67.

Lopez, M E, Bazán, C; Lorca, I A, Chervonagura, A. Oral and clinical characteristics of a group of patients with Turners syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;94:196-204.

Martins, D R; Janson, G R P, Almeida, R R, Pinzam, A, Freitas, M R. *Atlas de Crescimento Craniofacial*, 1<sup>a</sup>. ed. São Paulo: Santos;1998.

McNamara, J A Jr. A method of cephalometric evaluation. *Am J Orthod.* 1984;86:449-69.

Molitch, M E, Clemmons, D R, Malozowiski, G R M, Shalet, S M, Vance, M L. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1621-34.

Moore, R N, Moyer, B A, Dubois, L M. Skeletal maturation and craniofacial growth. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1990;98:33-40.

Mustacchi, Z. Estudo do cariótipo humano e principais cromossopatias. In: Mustacchi, Z, Peres, S. *Genética baseada em evidências.* 1ª ed. São Paulo: Cid; 2000.

Nanda, S. R. The contributions of craniofacial growth to clinical orthodontics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2000;117:553-5.

Pirinen, S. Endocrine regulation of craniofacial growth. *Acta Odontol Scand.* 1995;53:179-85.

Pirinen, S, Majurin, A, Lenko, H L; Koski, K. Craniofacial features in patients with deficient and excessive growth hormone. *J Craniofacial Gen Develop Biol.* 1994; 14:144-52.

Proffit, W R. Concepts of physical growth and development. In: Proffit, W R. *Contemporary Orthodontics.* 1<sup>st</sup> ed. Saint Louis: Mosby;1986.

Ramirez-Yañez, G O, Young, W G, Daley, T J, Waters, M J. Influence of growth hormone on the mandibular condylar cartilage of rats. *Arch Oral Biol.* 2004;49:585-90.

Ricketts, R M. Cephalometric analysis and synthesis. *Angle Orthod.* 1961;31:141-56.

Ricketts, R M. *Provocations and perceptions in cranio-facial orthopedics.* 1<sup>st</sup> ed. Jostens:USA:1989.

Rongen-Westerlaken, C, Born, E, Prah-Andersen, B, Rikken, B, Treunenbroel, P; Kaminga, N, Tweel, I, Otten, B J; Waal, H A D, Drayer, N M, Wit, J M; Brande, J L. Shape of the craniofacial complex in children with Turners syndrome. *J Biologie Buccale.* 1992;20:185-90.

Rongen-Westerlaken, C, Born, E, Prah- Andersen, B, Treunenbroel, P; Otten, B J; Tweel, I, Kujpers-Jagtman, A M; Waal, H A D, Drayer, N M, Wit, J M, Brande, J L. Effect of growth hormone treatment on craniofacial growth in Turners syndrome. *Acta Paediatr.* 1993;82:364-8.

Saenger, P, Albertsson Wikland, K, Conway G S, Davenport M, Gravholt, C H, Hintz, R, Hovatta, O, Hultcrantz M, Landin-Wilhelmsen, K, Lin, A, Lippe, B, Pasquino, A M, Ranke, M B, Rosenfeld, R, Silberbach, M. Recommendation for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;86:3061-69.

Saggese, G, Baroncelli, G I, Bertelloni, S, Barsanti, S. The effect of long-term growth hormone treatment on bone mineral density in children with GH deficiency. Role of GH in the attainment of peak bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3077-83.

Sas, T C J, Gerver, W J M, Bruin, R, Stijnen, T, Keiser, S M P F, Cole, T J, Teunenbroek, A, Drop, S L. Body proportions during long-term growth hormone treatment in girls with Turner syndrome participating in a randomized dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1999;84:4622-28.

Segal, D, Pescovitz, O H, Schaefer, B , Meglio, L. Craniofacial and acral growth responses in growth hormone –deficient children treated with growth hormone. *J Pediatr.* 2004;144:437-43.

Simmons, K E. Growth hormone and craniofacial changes: Preliminary data from studies in Turner syndrome. *Pediatrics.* 1999;104:1021-24.



Spagnoli, A, Rosenfeld, R G. The mechanisms by which growth hormone brings about growth. The relative contributions of growth hormone and insulin-like growth factor. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996;25:615-31.

Spiegel, R N; Sather, A H; Hayles, A B. Cephalometric study of children with various endocrine diseases. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*,1971;59:362-75.

Steiner, C C. Cephalometrics for you and me. *Am J Orthod.* 1953;39:729-55.

Szilagyi, A, Keszthelyi, G, Nagy, G, Madlena, M. Oral manifestations of patients with Turners syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2000 a; 89:577-84.

Szilagyi, A; Madlena, M, Nagy, G. The role of the paediatric dentistry to initially diagnose and provide early treatment of Turners syndrome a case report. *Eur J Paediatr Dent*, 2000 b; 4:185-90.

Takakaza, Y, Kawakami, M, Takada, K. Surgical orthodontic correction of acromegaly with mandibular prognatism. *Angle Orthod.* 2004;74:125-31.

Takakura, M, Takayuki, K. Morphologic analysis of dentofacial structure in patients with acromegaly. *Int J Adult Orthod Orthognath Surg.* 1998;13:277-88.

Tanner, J M, Whitehouse, R H, Takaishi, M. Standfords from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity. *Arch. Dis. Child.* 1966;41:613.

The Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3360-66.

Turner, H H. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinology.* 1938;23:566-78.

Underwood, L E, Backeljawn, P, Duncan, V. Effects of insulin-like growth factor I treatment on statural growth, body composition and phenotype of children with growth hormone insensitivity syndrome. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;428: 182-4.

Van Erum, R, Mulier, G, Carels, C, Zegher, F. Short stature of prenatal origin: craniofacial growth and dental maturation. *Eur J Orthod.* 1998;20: 417-25.

Van Limborgh, J. A new view on the control of the morphogenesis of the skull. *Acta Morphologica Neerl- Scandinavia.* 1970;8:143-160.

Vandenberg, J R, Buschang, P H, Hinton, R J. Craniofacial growth in growth hormone- deficient rats. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2004; 278A:561-70.

Verdonck, A, Gaethofs, M, Carels, C, Zegher, F. Effect of low-dose testosterone treatment on craniofacial growth in boys with delayed puberty. *Eur J Orthod.* 1999;21:137-43.

Weise De Vi, S, Barnes, K M, Gafni, R I , Abad, V, BARON, J. Effects of estrogen on growth plate senescence and epiphyseal fusion. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:6871-6.

Zanetti, G A. *Características da dentadura mista em crianças brasileiras.* [dissertação]. Bauru: Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo;2003.