



ESTUDO DAS ALTERAÇÕES CRÂNIO FACIAIS EM DOENTES ACROMEGÁLICOS

Ana Gião Carvalho

INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – NORTE 2011
DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM ORTODONTIA

**ESTUDO DAS ALTERAÇÕES CRÂNIO FACIAIS
EM DOENTES ACROMEGÁLICOS**

Ana Cristina Gião Carvalho

Orientadora: Prof. Doutora Teresa Pinho

Co-orientador: Prof. Doutor Davide Carvalho

[...] E os passos que deres,
Nesse caminho duro
Do futuro
Dá-os em liberdade.
Enquanto não alcances
Não descanses.
De nenhum fruto queiras só metade. [...]

Miguel Torga

Aos meus pais e irmão
À minha família e amigos

Agradecimentos

Em particular,

À minha orientadora, Prof. Doutora Teresa Pinho, um agradecimento especial pelo apoio incondicional, pela compreensão, dedicação e também o exemplo de competência e grande rigor em todas as suas atividades científicas. Com toda a minha consideração, admiração e amizade.

Ao meu co-orientador, Prof. Doutor Davide Carvalho, também um obrigado especial, por todos os ensinamentos, que me permitiram tentar fazer sempre mais e melhor. Pelo seu exemplo de percurso académico e palavras de encorajamento que sempre manifestou.

Aos meus pais e irmão e à minha família, simplesmente por estarem presentes, de forma incondicional, nos momentos bons e menos bons. Pelos conselhos, encorajamento e incentivo constante.

Aos meus amigos, que me ajudaram a ultrapassar muitas das minhas faltas e aceitaram as minhas ausências.

Ao Prof. Doutor Josep Ustrell, pelo incentivo e entusiasmo demonstrado para a realização deste trabalho.

Ao Dr. João Correia Pinto, por toda a disponibilidade quer pessoal, quer em termos logísticos no Serviço Estomatologia, no HSJ-Porto, que tornou possível a realização deste trabalho.

À Prof. Doutora Ana Cristina Santos, pela ajuda na análise estatística e por toda a colaboração na finalização do trabalho.

Ao Dr. Tiago Fonseca, do Serviço de Estomatologia do HSJ – Porto, por toda a disponibilidade e colaboração na recolha dos dados dos doentes.

Ao ISCS-Norte, e ao corpo docente do Mestrado Ortodontia: Dra. Maria Manuel Brito; Dr. Filipe Duarte; Dr. Francisco Espinha; Dr. Rui Pinto, por serem as pessoas que são e por todos os ensinamentos que me transmitiram durante esta árdua etapa académica.

À Marta Jorge, a minha “binómia emprestada”, pela amizade e companheirismo dentro e fora da clínica.

Ao grupo de colegas de mestrado, por todos os momentos passados juntos durante este percurso académico.

Às auxiliares clínicas do ISCS-Norte, D. Grácia, D. Maria Céu e D. Ana, que tantos momentos partilharam e pelo apoio logístico prestado.

Às minhas assistentes, Paula e Celeste, pela ajuda e disponibilidade, quer no trabalho de campo, quer nos “bastidores”.

Ao pessoal do Serviço Estomatologia, no HSJ-Porto (em particular à Mónica e à Patrícia) pela ajuda e disponibilidade que me deram e que permitiu a observação dos doentes.

A D. Paula Cardoso do HSJ-Porto, técnica de radiologia, pela disponibilidade incondicional.

Ainda que os teus passos pareçam inúteis, vai abrindo caminhos,
como a água que desce cantando da montanha.
Outros te seguirão...

Saint-Exupéry

Resumo

A acromegalia é uma doença crónica e debilitante, caracterizada pela hipersecreção de somatotrofina (ST) ou hormona de crescimento. O hipersomatotrofismo tem origem, em mais de 90% dos casos, num tumor pituitário benigno monoclonal (denominado Adenoma Somatotrópico). Em Portugal, a prevalência da acromegalia é de 56,5 casos por milhão de habitantes e a incidência é de 2,9 casos por milhão de habitantes por ano.

Objetivos principais: caracterizar as manifestações clínicas e avaliar as alterações crânio faciais de uma população portuguesa de doentes com acromegalia, assim como, correlacionar alterações crânio faciais com os marcadores bioquímicos de atividade da doença.

Materiais e Métodos: Foram observados 59 indivíduos, divididos em dois grupos. Um grupo de 33 indivíduos com diagnóstico de acromegalia (com excesso de ST) e outro grupo de 26 indivíduos com diagnóstico de adenoma não funcionante da hipófise (não apresentam excesso de ST).

A avaliação das repercussões crânio faciais foi baseada no estudo cefalométrico de perfil, onde foram adotados um conjunto de pontos e de planos de referência que permitiram efetuar a interpretação de 11 variáveis cefalométricas relacionadas com a base do crânio, maxila e mandíbula, através de uma base gráfica do programa Nemoceph®.

Resultados: O excesso da somatotrofina característico da acromegalia induz, alterações crânio faciais. A repercussão cefalométrica mais comumente associada à acromegalia (ACR) foi a presença de um comprimento mandibular significativamente maior que nos doentes portadores de adenoma não funcionante da hipófise (ANF) (ACR $71,8 \pm 6,6$ vs ANF $67,4 \pm 5,0$, $p=0,007$). Este aumento do corpo mandibular pode ser devido a um fenómeno de aposição óssea na região do mento, considerada também uma extremidade.

Observamos também uma correlação significativa entre o comprimento da base do crânio e o comprimento mandibular, quer nos acromegálicos ($r=0,42$, $p=0,01$), quer nos adenomas não funcionantes ($r=0,46$, $p=0,01$). Verificamos

uma correlação significativa entre os níveis de ST e o comprimento maxilar nos doentes acromegálicos ($r=0,357$, $p=0,05$). O IGF-I, expresso como percentagem limite superior do normal, correlacionou-se significativamente com o comprimento da base do crânio, o comprimento do maxilar e no limite da significância a relação com o comprimento da mandíbula ($r=0,351$; $p<0,05$ / $r=0,377$; $p=0,033$ / $r=0,334$; $p=0,06$). Observamos uma relação estatisticamente significativa entre o valor de IGF-I e o comprimento mandibular ajustado para o atraso do diagnóstico. Os ACR apresentam valores médios de convexidade menores do que os ANF ($2,30\pm 5,66$ vs $4,62\pm 3,25$ mm, $p=0,106$), o que poderá representar um crescimento efetivo a nível do mento

Conclusão: Os doentes acromegálicos têm alterações cefalométrica marcadas comparativamente com os portadores de adenoma não funcionantes. Os níveis de ST não se correlacionavam com parâmetros cefalométricos, contudo observamos uma relação estatisticamente significativa entre o valor de IGF-I, fator de crescimento mediador da ação da ST, e o comprimento mandibular ajustado para o atraso diagnóstico. Os menores valores médios de convexidade dos acromegálicos sugerem que a ação do IGF-I poderá estimular especificamente o crescimento efetivo a nível do mento.

Palavras-chave: Acromegalia, cefalométrico, dentário, esqueléticos, ortodontia, mandíbula.

Abstract

Acromegaly is a chronic and weakening disease, characterized by the somatotrophin (STH or growth hormone - GH) hypersecretion. The hypersomatotrophism is caused by a monoclonal benign pituitary tumour (called somatotroph adenoma) in over 90 percent of the cases. In Portugal, acromegaly is a disease with a prevalence of 56.5 cases per million inhabitants and an annual incidence of 2.9 cases per million.

Main objectives: characterize the medical symptoms and evaluating craniofacial anomalies of the Portuguese population who suffers from acromegaly as well as correlate those craniofacial anomalies with the biochemical markers of the disease.

Materials and Methods: We studied 59 individuals, divided in two different groups: one group of 33 individuals with the diagnosis of acromegaly (STH excess) and another of 26 individuals who have been diagnosed with a nonfunctioning pituitary adenoma (without STH excess).

The impact assessment was based on the facial skull cephalometric study of profile, where they adopted a set of points and reference planes that allowed making the interpretation of 11 cephalometric variables related to the cranial base, maxilla and mandible, through a graphics base program, Nemoceph®

Results: In addition to the increase of the extremities, one of the repercussions cephalometric craniofacial abnormalities most commonly associated with patients with Acromegaly (ACR) was the presence of a mandibular length higher than the patients with nonfunctioning pituitary adenoma (ACR 71.8 ± 6.6 vs ANF 67.4 ± 5.0 mm, $p=0,007$). This increase in the mandibular body may be due to a phenomenon of bone apposition in the region of the chin, also considered an extremity.

We also observed a significant correlation between the length of the skull base and mandibular length, both in acromegaly ($r=0.42$, $p=0.01$) or nonfunctioning adenomas ($r=0.46$, $p=0.01$). We found a significant correlation between the levels of ST and maxillary length in acromegalic patients ($r=0.357$, $p=0.05$). The

IGF-I, expressed as a percentage upper limit of normal, was significantly correlated with the length of the base of the skull, length of the maxilar and the borderline significance with respect to the length of the mandible ($r=0.351$, $p<0,05$ / $r=0.377$, $p=0.033$ / $r=0.334$, $p=0.06$). We observed a statistically significant relationship between the amount of IGF-I and mandibular length adjusted for the delay in diagnosis. The ACR have a mean convexity smaller than ANF (2.30 ± 5.66 vs 4.62 ± 3.25 mm, $p=0.106$), which may represent an effective growth at the chin.

Conclusion: In conclusion, acromegalics had important cephalometric comapre with non-functioning pituitary adenomas, namely mandibular length. Although we haven't observed correlation of cephalometric parameters with STH, we found a significant correlation between IGF-I, a STH induced growth factor mediator of its action, with mandibular length adjusted to a diagnosis delay. We further noted down that despite the positive, the patients with Acromegaly have a mean lower convexity than in nonfunctioning adenoma patients, which may represent an effective growth at the level of the chin.

Key words: acromegaly, cephalometric, dental, skeleton, orthodontics, mandible.

Índice

1	INTRODUÇÃO	3
2	FUNDAMENTOS TEÓRICOS	7
3	HIPÓTESES E OBJETIVOS	19
3.1	HIPÓTESES.....	19
3.2	OBJETIVOS	20
4	DOENTES E MÉTODOS.....	23
4.1	DOENTES	23
4.2	MÉTODOS.....	24
4.2.1	DEFINIÇÃO DE ACROMEGALIA.....	24
4.2.2	DEFINIÇÃO DE ADENOMA NÃO FUNCIONANTE	24
4.2.3	CLASSIFICAÇÃO NEURORADIOLÓGICA DOS TUMORES HIPOFISÁRIOS	25
4.2.4	AVALIAÇÃO DOS DOENTES	25
4.2.5	ANÁLISE RADIOGRÁFICA	27
4.2.6	MÉTODOS ESTATÍSTICOS.....	31
4.2.7	CONSENTIMENTO INFORMADO E ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS	32
5	RESULTADOS	35
5.1	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	35
5.2	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS DOENTES	35
5.3	MOTIVO CONSULTA INICIAL	36
5.4	VALORES ANALÍTICOS DE ST E DE IGF-I NOS DOENTES	38
5.5	OPÇÕES TRATAMENTO DO TUMOR.....	38
5.6	CARACTERÍSTICAS DA MORFOLOGIA CRÂNIO FACIAL.....	39
5.7	RELAÇÃO DA BASE DO CRÂNIO COM O COMPRIMENTO MANDIBULAR.....	41
5.8	RELAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DA MORFOLOGIA CRÂNIO FACIAL E VALORES ANALÍTICOS DE ST E DE IGF-I.....	41
5.9	RELAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DA MORFOLOGIA CRÂNIO FACIAL E VALORES ANALÍTICOS DE ST E DE IGF-I, TENDO EM CONTA O ATRASO PROVÁVEL DE DIAGNÓSTICO	44
6	DISCUSSÃO	49
6.1	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	49
6.2	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS DOENTES	50
6.3	MOTIVO CONSULTA INICIAL	51
6.4	VALORES ANALÍTICOS DE ST E DE IGF-I NOS DOENTES	52
6.5	OPÇÕES TRATAMENTO DO TUMOR.....	53
6.6	CARACTERÍSTICAS DA MORFOLOGIA CRÂNIO FACIAL.....	54
6.7	RELAÇÃO DA BASE DO CRÂNIO COM O COMPRIMENTO MANDIBULAR.....	57
6.8	RELAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DA MORFOLOGIA CRÂNIO FACIAL E VALORES ANALÍTICOS DE ST E DE IGF-I, TENDO EM CONTA O ATRASO PROVÁVEL DE DIAGNÓSTICO	58
7	CONCLUSÕES	63
8	BIBLIOGRAFIA	67
9	ANEXOS	73

Lista de Tabelas

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS ACROMEGÁLICOS E DOS DOENTES PORTADORES DE ADENOMAS NÃO FUNCIONANTES DA HIPÓFISE	36
TABELA 2 - MOTIVO DA CONSULTA INICIAL PARA DIAGNÓSTICO DE ACROMEGALIA E ADENOMA NÃO FUNCIONANTE DA HIPÓFISE.....	37
TABELA 3 - PARÂMETROS CEFALOMÉTRICOS EM TELERRADIOGRAFIA DE PERFIL DOS ACROMEGÁLICOS E DOS DOENTES PORTADORES DE ADENOMAS NÃO FUNCIONANTES DA HIPÓFISE	39
TABELA 4 – CORRELAÇÃO ENTRE VALORES DE ST, IGF-I E OS PARÂMETROS CEFALOMÉTRICOS EM DOENTES ACROMEGÁLICOS	42
TABELA 5 – REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA ENTRE VALORES DE IGF-I LOGARITMIZADOS E OS PARÂMETROS CEFALOMÉTRICOS.....	45

Lista de Figuras

FIGURA 1 - OS DOENTES ACROMEGÁLICOS TÊM UM COMPRIMENTO MANDIBULAR SIGNIFICATIVAMENTE MAIOR QUE OS DOENTES PORTADORES DE ADENOMAS NÃO FUNCIONANTES	40
FIGURA 2 – CORRELAÇÃO ENTRE BASE DO CRÂNIO E O COMPRIMENTO MANDIBULAR NOS 2 GRUPOS DE DOENTES.....	41
FIGURA 3 - CORRELAÇÃO ENTRE ST E O PARÂMETRO COMPRIMENTO MAXILAR.....	42
FIGURA 4 – CORRELAÇÃO ENTRE ST E O PARÂMETRO LARGURA DO CÔNDILO.....	43
FIGURA 5 – CORRELAÇÃO ENTRE IGF-I E OS PARÂMETROS BASE DO CRÂNIO E COMPRIMENTO MANDIBULAR.....	43

Abreviaturas

ACR	Acromegalia
ANF	Adenoma não funcionante
IGF-I	Fator de crescimento insulínomimético, Tipo I
ST	Somatotrofina
PTGO	Prova tolerância à glicose oral
LSN	Limite superior da normalidade
VN	Valor norma
DVO	Dimensão Vertical Oclusão

INTRODUÇÃO

1 Introdução

A acromegalia é uma doença crónica e debilitante, caracterizada pela hipersecreção de somatotrofina (ST) ou hormona de crescimento ⁽¹⁻⁵⁾. O hipersomatotrofismo tem origem, em mais de 90% dos casos, num tumor hipofisário benigno monoclonal (denominado Adenoma Somatotrópico) ⁽¹⁻³⁾. Em Portugal, a prevalência da acromegalia é de 56,5 casos por milhão de habitantes e a incidência é de 2,9 casos por milhão de habitantes por ano ⁽⁶⁾.

A acromegalia tem impacto em vários sistemas e habitualmente apresenta alterações clínicas significativas devido a um hipercrecimento somático ⁽¹⁾. A apresentação clínica clássica de um doente com acromegalia avançada inclui: crescimento exagerado das extremidades, mãos e pés, e tecidos moles, assim como aparência facial grosseira, com bossa wfrontal, nariz largo, lábios espessos, excesso de crescimento mandibular com prognatismo, maxilar largo, macroglossia, diastemas e consequente má oclusão dentária ^(1-5, 7).

Apesar de se tratar de uma doença rara, esta pode ter repercussões em sistemas vitais. Sendo que, é importante alertar para os sinais e sintomas característicos desta patologia, por forma a que ocorra um diagnóstico o mais precoce possível. Um dos últimos consensos de acromegalia considerou serem necessários mais estudos para esclarecimento dos problemas de má oclusão e alterações crânio dento faciais nos doentes acromegálicos (ACR) ⁽⁸⁾.

Devido às repercussões oclusais e faciais desta patologia, nomeadamente no crescimento mandibular exagerado, os ortodontistas podem ser os primeiros profissionais a serem abordados pelo doente. Por tal motivo, com este estudo pretende-se estabelecer os parâmetros esqueléticos crânio faciais que podem estar presentes nestes doentes, bem como, outros sinais e sintomas que devem ser tidos em conta .

Este trabalho teve como objetivos principais: caracterizar as manifestações clínicas e avaliar as alterações crânio faciais de uma população portuguesa de doentes com acromegalia, assim como, correlacionar alterações crânio faciais com os marcadores bioquímicos de atividade da doença.

FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2 Fundamentos Teóricos

O termo acromegalia foi proposto por Pierre Marie, um famoso neurologista francês, que trabalhava no Hospital Salpêtrière, em Paris. Pierre Marie e o seu assistente, Souza Leite, publicaram a primeira descrição da doença, e das respetivas características clínicas, em 1886 ⁽⁹⁾. Após essa data, tornou-se gradualmente claro que o aumento da função da glândula hipofisária (provocado pelo adenoma) era a causa e não consequência da acromegalia, como se pensava inicialmente ^(3, 5).

A hipófise segrega uma substância específica relacionada com a regulação do crescimento e desenvolvimento somáticos, a somatotrofina (ST) ou hormona de crescimento - responsável pelo crescimento somático na infância. Desta forma, a acromegalia é uma doença crónica debilitante, caracterizada pela produção excessiva de ST ou hipersomatotrofismo ^(2, 7, 10).

A secreção da ST é regulada pelo hipotálamo, estimulada pela GHRH (hormona libertadora de ST) e inibida pela Somatostatina. A ST circulante estimula a produção de IGF-I (fator de crescimento insulinomimético, Tipo I) pelo fígado e outros órgãos. A ST produz alguns dos seus efeitos somáticos diretamente, outros são mediados pelo IGF-I. Tanto a ST, como o IGF-I inibem a produção de ST no hipotálamo e na glândula hipofisária por retroregulação negativa ⁽⁷⁾.

O hipersomatotrofismo tem origem, em mais de 90% dos casos, num tumor hipofisário benigno monoclonal (denominado adenoma somatotrófico) ⁽¹⁻³⁾. Assim, quando a hiperprodução de ST se verifica antes da puberdade (quando o esqueleto ainda tem potencial de crescimento), dá origem a um quadro clínico de **Gigantismo**; se acontece na vida adulta denomina-se **Acromegalia** ^(1, 4, 5, 11).

Os adenomas hipofisários têm uma variedade de manifestações clínicas que estão relacionadas com: **hipersecreção excessiva de hormona pelo tumor** (que causam direta ou indiretamente manifestações, tais como, crescimento das extremidades, alterações dos tecidos moles, hiperhidrose, intolerância à

glicose, neuropatia, artrite, hipertensão, doença cardíaca e cancro) e com a **expansão da massa do tumor** (que incluem as cefaleias, os defeitos visuais e hipopituitarismo) (4, 12, 13).

A acromegalia é uma doença rara, com uma prevalência de 40-70 casos por milhão de habitantes e uma incidência de 3-4 novos casos por milhão de habitantes (14-16). Em Portugal, a prevalência da acromegalia é de 56,5 casos por milhão de habitantes e a incidência é de 2,9 casos por milhão de habitantes por ano (6).

Esta doença manifesta-se habitualmente entre a 3ª e 5ª década de vida . Com uma prevalência igual para os homens e para as mulheres (7, 17). Devido à lenta progressão e à natureza insidiosa da Acromegalia, a maioria dos doentes apresentam um longo período sub clínico de cerca de 4-10 anos (3, 7, 11, 12, 18, 19).

O diagnóstico da acromegalia é clínico e necessita de ser confirmado bioquimicamente, pela existência de aumento de concentrações séricas de ST, que não é suprimida, durante uma prova de tolerância à glicose oral (PTGO). Um aumento da concentração sérica de IGF-I, o principal fator de crescimento ST dependente, confirma o diagnóstico (2, 3, 18, 20).

Ao contrário da ST, as concentrações de IGF-I não têm carácter pulsátil, não variam com a ingestão de alimentos, com o exercício físico ou com o sono, reflectindo a secreção integrada de ST durante pelo menos o dia anterior. Concentrações elevadas de IGF-I estão presentes em praticamente todos os doentes com acromegalia e permitindo a distinção dos indivíduos normais.

Os resultados devem ser interpretados de acordo com a idade do doente. Em indivíduos normais, as concentrações de IGF-I são mais elevadas durante a puberdade e diminuindo gradualmente depois disso. Os valores são significativamente inferiores em adultos acima dos 60 anos.

Existe uma boa correlação dos níveis de ST com os de IGF-I, atingindo um planalto para valores superiores a 20 ng/mL. Desde a sua introdução na prática clínica, o IGF-I tem permitido diagnosticar a acromegalia em níveis progressivamente mais baixos de ST, considerados até há pouco, normais.

É de admitir que o diagnóstico de acromegalia possa ser feito com um IGF-I elevado e uma concentração de ST sérica após PTGO acima de 0,3 ng/mL.

A maioria dos estudos demonstra que acromegalia reduz a esperança de vida nestes doentes, quando associado a um aumento da incidência de doenças cardiovasculares, respiratórias, cerebrovasculares e doenças malignas ^(3, 4, 11, 19, 21, 22). Estudos antigos indicavam que a média de idade de morte era de 50 anos e que 80% morreram na década seguinte ao diagnóstico. Existem alguns estudos que sugerem que a mortalidade é diferente consoante os sexos, sendo maior para os homens ^{cit em (3)}.

A causa de morte mais frequente mudou ao longo dos anos à medida que o tratamento específico dos tumores e o tratamento de suporte das complicações melhorou ⁽⁴⁾.

As opções de tratamento disponíveis incluem cirurgia e/ou radioterapia e/ou terapêutica medicamentosa.

A melhor opção de tratamento para cada doente, deve ser escolhida com base nas características clínicas, bioquímicas e radiográficas da doença, assim como, com a preferência do doente ⁽²²⁾

Os principais objetivos do tratamento são: ^(2, 7, 8, 22, 23).

- Aliviar os sintomas
- Reduzir o volume do tumor hipofisário
- Evitar recidiva do tumor (inibir a hipersecreção de ST e normalização dos níveis de IGF-I)
- Melhorar a morbidade e mortalidade a longo prazo.

A remoção cirúrgica completa dos tumores produtores de ST resulta num controlo hormonal da acromegalia e melhoria das alterações dos tecidos moles.

A cirurgia transesfenoidal é o tratamento de eleição para microadenomas intraselares, macroadenomas não invasivos (isto é, os que não apresentam invasão do seio cavernoso e do osso), e invasivos, quando o tumor provoca sintomas de compressão ^(1, 4, 8, 21).

Existem três classes de fármacos disponíveis para o tratamento da acromegalia: agonistas dopaminérgicos, análogos da somatostatina e antagonistas dos receptores da somatotrofina ^(4, 8).

Para além da terapêutica médica para hipersecreção ST/IGF-I, o tratamento das patologias associadas tem um impacto importante na qualidade de vida e mortalidade. Uma série de patologias estão presentes nos doentes com acromegalia, incluindo artropatia, hipertensão, apneia obstrutiva do sono, diabetes, hipertensão, dislipidemias, cardiomiopatias, pólipos do cólon, bócio e cefaleias. O sucesso do tratamento da hipersecreção de ST/IGF-I controlará estas patologias associadas de variadas formas, mas algumas podem persistir nos doentes mesmo após o controlo bioquímico da acromegalia ^(4, 8).

A radioterapia deve geralmente ser reservada para uma terceira linha de tratamento, ocasionalmente como segunda linha de tratamento, mas raramente como primeira linha de tratamento. Os doentes, possíveis candidatos à radioterapia são: os doentes que não têm controlo do crescimento do tumor ou normalização dos níveis de hormona com cirurgia e/ou terapêutica medicamentosa. A radioterapia convencional, pode baixar os níveis de ST e normalizar IGF-I em cerca de 60% dos doentes, mas a resposta máxima é atingida 10 a 15 anos após a administração da radioterapia ^(4, 8).

O hipopituitarismo é observado em cerca de 50% dos doentes que recebem radioterapia, mas também pode ser causado pelo tumor ou pela cirurgia. Existe também um risco pequeno mas significativo de defeitos visuais, especialmente com planos de tratamento focais. O hipopituitarismo, nomeadamente a carência de ST poderá causar alterações faciais ⁽⁸⁾.

A apresentação clínica clássica de um doente com acromegalia avançada inclui: crescimento exagerado das extremidades, mãos e pés, e tecidos moles. Assim como aparências faciais grosseiras, com bossa frontal, nariz largo, lábios espessos, excessivo crescimento mandibular com prognatismo, maxilar largo, macroglossia, diastemas e consequente má oclusão dentária ^(1, 2, 4, 7, 21).

Clinicamente, o prognatismo mandibular é, entre outras, a manifestação oral mais comumente encontrada na acromegalia e é a principal razão para o

doente procurar tratamento ortodôntico, momento em que por vezes é feito o diagnóstico da doença. O aumento dos lábios e da língua, pode prejudicar a deglutição, a mastigação e a fala ^(5, 7).

Os doentes com acromegalia, exibem normalmente aumento de todos os segmentos do neurocrânio e ossos orofaciais, exceto a maxila. A mandíbula apresenta habitualmente um aumento maior, em particular do ramo, mais que do corpo. O aumento da sela turca causado pela expansão do tumor hipofisário é detetável na telerradiografia de perfil em quase todos os doentes com acromegalia ^(12, 24) ou nos doentes com adenomas não funcionantes da hipófise.

Face ao exposto o campo de conhecimentos dos ortodontistas e dos cirurgiões maxilofaciais deve passar pelo reconhecimento dos sinais e sintomas desta doença, no sentido de fazerem um diagnóstico precoce, uma vez que não raramente os doentes recorrem a estas especialidades numa fase inicial, devido ao notável crescimento mandibular ⁽¹²⁾.

Cabe também aqui efetuar uma breve exposição relativamente aos conceitos de crescimento normal do complexo crânio facial, no sentido de perceber a influência da hipersecreção da ST na fase adulta e quais as suas manifestações nesses mesmos centros primários de crescimento.

Por isso, é fundamental saber de que forma o crescimento facial é influenciado e controlado, para compreender os processos etiológicos das más oclusões e deformações faciais.

O crescimento crânio facial pode verificar-se através da modificação de três componentes: o Osso, a Cartilagem e a Matriz de Tecidos Moles. Há igualmente três teorias que se fundamentam nas modificações destes três componentes. A primeira teoria fundamenta-se no controlo genético directo a nível do **Osso** e, portanto, primariamente no perióstio. Esta teoria está atualmente ultrapassada. A segunda teoria, ou teoria **Cartilaginosa**, sugere que a cartilagem é o determinante primário do crescimento esquelético, desenvolvendo-se o osso a partir de um molde cartilagíneo. A terceira teoria ou teoria da **Matriz Funcional** afirma que o controlo genético é exercido em

grande escala fora do sistema esquelético e que o crescimento cartilágneo e ósseo é controlado epigeneticamente, nomeadamente através de sinais provenientes dos tecidos moles ⁽²⁵⁻²⁹⁾.

O crescimento da região crânio facial não é um simples aumento de tamanho, mas sim a resultante de uma complexa interação entre múltiplos fatores que podem atuar de forma simultânea ou sequencial ^(25, 26).

Durante toda a vida o osso responde a exigências funcionais, sendo a remodelação um crescimento diferencial necessário que envolve constantes processos de reabsorção e aposição ósseas ^(25-27, 30).

O conhecimento do crescimento esquelético facial constitui uma das bases fundamentais para a ortodontia, dado que as imensas variações sucedidas na edificação crânio facial são, muitas vezes, as causas das mais variadas más oclusões.

O osso forma-se através de 2 processos biológicos básicos: o Endocondral e o Intramembranoso. O osso **Endocondral** forma-se diretamente da cartilagem, ocorrendo uma invasão desse tecido, seguida da sua substituição. Este processo ocorre em 3 zonas preferenciais: *Base do Crânio*, *Septo Nasal* e *Côndilos Mandibulares*. A formação óssea **Intramembranosa** é o modo predominante de crescimento do esqueleto. As células mesenquimatosas indiferenciadas do tecido conjuntivo membranoso diferenciam-se em osteoblastos e elaboram a denominada matriz osteóide, que se calcifica, formando osso. Este processo ocorre, por exemplo, no periósseo, endósseo, suturas e ligamento periodontal ^(25, 26).

O complexo crânio facial pode ser dividido em **4 áreas**, de diferentes tipos de crescimento: Calote Craniana; Base do Crânio; Complexo Nasomaxilar e Mandíbula. Na Calote Craniana embora a maior parte do crescimento ocorra nas suturas (em resultado da tensão originada pelo crescimento do cérebro), há tendência para o osso ser removido da superfície interna da própria calote craniana, enquanto ao mesmo tempo ocorre aposição óssea externa. Os ossos da Base do Crânio têm um crescimento primordialmente do tipo cartilaginoso (a cartilagem é substituída por ossificação endocondral) nas sincondroses:

esfeno-etmoidal, inter-esfenoidal, esfeno-occipital e intra-occipital. Contudo, existe uma combinação entre o crescimento sutural, o alongamento nas sincondroses e um extenso deslizamento vertical com remodelação. A Maxila desenvolve-se inteiramente por ossificação intramembranosa. Por não haver substituição de cartilagem, o crescimento ocorre de 2 formas: por aposição de osso nas suturas que articulam a maxila ao crânio e à base craniana; e por remodelação superficial. Porém, apesar de não haver cartilagem na maxila propriamente dita, há cartilagem no septo nasal e o complexo nasomaxilar cresce como uma unidade. O crescimento da **Mandíbula**, é maioritariamente do tipo endocondral, sobretudo a nível dos côndilos, e do tipo intramembranoso nas partes restantes da mandíbula, que crescem por aposição direta à superfície e por remodelação óssea ^(25, 26, 28-31).

Nos processos de condrogénese e ossificação da cartilagem, várias hormonas podem atuar de forma endócrina, parácrina e autócrina. A ST e o IGF-I e o IGF-II, são os principais fatores relacionados com a regulação do processo de crescimento. A ST estimula a produção de IGF-I pelo fígado, rins, pulmões e músculos e também estimula a atividade dos osteoclastos e dos osteoblastos, a produção de colagénio tipo I e a mineralização óssea. As perturbações da secreção destas hormonas prejudicam o crescimento somático e crânio facial ⁽³²⁾.

Quando ocorre hipersecreção de ST, como na acromegalia, há um crescimento gradual da mandíbula causada por aposição e alterações hipertróficas na cartilagem condilar, geralmente percebida pelo dentista quando o doente desenvolve mordida cruzada anterior. Pelo contrário, os doentes com carência de ST apresentam diminuição das medidas faciais e base do crânio ⁽³²⁾.

A ST acelera o crescimento cartilagíneo e, por isso, o crescimento ósseo intramembranoso, incluindo a sutura, bem como o crescimento da cartilagem. O aumento do crescimento da cartilagem foi detectado em Go-Co, que é componente vertical. Isso pode estar relacionado com ST, que desempenha um papel importante no crescimento longitudinal do osso. Estes achados sugerem que a ST acelera crescimento do esqueleto craniano e, portanto, melhora a oclusão e o perfil facial nas Classes II com retrusão mandibular. Tais

fatores de crescimento como ST e IGF-I podem ser úteis para corrigir em ortodontia o padrão de Classe II com retrusão da mandíbula ⁽³³⁾.

A ST pode afectar o crescimento crânio facial e a formação e erupção dos dentes. O crescimento crânio facial na carência de ST, foi pela primeira vez estudada em 1934, por Schour et al, descrevendo uma aparência facial imatura (comprimento e profundidade da face muito pequenos para a idade), resultando na manutenção de uma convexidade infantil

Podemos classificar as causas de carência de ST em alterações Orgânicas (traumatismo de parto, tumores da hipófise), Genéticas, ou Idiopáticas. As alterações “ditas” idiopáticas são frequentemente criptogenéticas (mais de 80% das causas idiopáticas) ⁽³⁴⁾. A terapêutica de substituição é o tratamento de escolha da carência de ST. A terapêutica de substituição com ST diminui a convexidade facial, mas o seu principal efeito parece ser a estimulação do crescimento condilar ⁽³⁵⁾.

No entanto, muitas crianças com carência de ST apresentam simultaneamente carência de outras hormonas hipofisárias por terem tumores hipofisários ou hipotalâmicos, ou por terem sido submetidos a cirurgia ou radioterapia hipofisárias. Todos esses fatores podem influenciar o crescimento crânio facial, sendo rara a influência isolada da carência de ST ⁽³⁶⁾.

Segundo Oliveira-Neto et al, 2011, os adultos com carência de ST apresentam reduções de todas as medidas lineares, especialmente do comprimento da maxila. Este achado difere das descrições anteriores, que demonstravam que nas crianças as dimensões mais reduzidas eram os comprimentos da base anterior do crânio, do corpo mandibular e mandibular total. Embora o comprimento mandibular seja relatado como sendo muito sensível ao tratamento com ST ou o seu excesso, uma constatação da redução do comprimento maxilar pode refletir a natureza da estrutura do osso maxilar, predominantemente trabecular (mais sensível às alterações metabólicas), enquanto a mandíbula é principalmente cortical .

São muito variados os métodos de estudo cefalométrico baseados nas telerradiografias de perfil, dos quais se destacam, por serem mais utilizados

e/ou mais difundidos, as designadas análises de *Ricketts* ^(37, 38), de *Tweed* ^(39, 40), de *Björk* ⁽³⁷⁾ e de *Downs* ⁽²⁵⁾. Estas análises foram selecionadas com o objetivo de analisar os parâmetros escolhidos para objeto deste estudo.

Independentemente do método utilizado, existem valores médios de referência que devem ser considerados. Trata-se de valores médios, de maior ou menor importância, que deverão ser tomados como informação útil durante o estudo cefalométrico

HIPÓTESES E OBJETIVOS

3 Hipóteses e Objetivos

3.1 Hipóteses

H1: O excesso de ST/IGF-I influencia o crescimento mandibular

H2: O excesso de ST/IGF-I influencia o crescimento facial

H3: A duração da doença influencia o crescimento mandibular

3.2 Objetivos

Sendo a Acromegalia uma doença rara, não se encontram descritas as frequências com que as alterações no complexo crânio facial surgem nesta doença.

Este trabalho tem como objetivos específicos:

1. Quantificar as alterações crânio faciais em doentes com acromegalia, comparativamente com doentes portadores de adenoma não funcionantes da hipófise
2. Explicar alterações esqueléticas presentes neste doentes baseado na teoria dos centros de crescimento
3. Correlacionar alterações crânio facias com os marcadores bioquimicos da atividade da doença
4. Relacionar o atraso do diagnóstico com alterações crânio facias com os marcadores bioquimicos da atividade da doença

De acordo com os objetivos propostos, foram seguidas diferentes metodologias e usada uma amostra populacional com características específicas.

A recolha e análise de dados teve por finalidade estabelecer as repercussões crânio faciais associadas à acromegalia e deste modo possibilitar um diagnóstico da doença, o mais precocemente possível, por parte dos profissionais de saúde oral, nomeadamente os ortodontistas.

Dada a escassez de informação relativamente a este tema, o último consenso sobre a acromegalia sugeriu que fossem realizados estudos nesta área para permitir um melhor conhecimento desta vertente da doença ⁽⁸⁾.

DOENTES E MÉTODOS

4 Doentes e Métodos

4.1 Doentes

Observámos uma amostra de 59 indivíduos de nacionalidade portuguesa que frequentavam a consulta externa do Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar de S. João e da FMUP, no Porto, com diagnóstico de acromegalia ou de adenoma não funcionante da hipófise. Foram ainda coligidos dados demográficos relativamente ao género e à idade. A amostra foi constituída por indivíduos com idades compreendidas entre os 30-80 anos.

Da amostra de 59 indivíduos, 33 tinham o diagnóstico de acromegalia, sendo 24 do sexo feminino e 9 do sexo masculino, e com uma média de idades de 51,8 anos.

Como grupo controlo usámos uma amostra de 26 indivíduos, portadores de adenoma não funcionante da hipófise, sendo 10 do sexo feminino e 16 do sexo masculino, com uma média de idades de 56,7 anos.

Os indivíduos do grupo controlo, foram emparelhados por idade com os doentes com acromegalia.

4.2 Métodos

4.2.1 Definição de Acromegalia

Consideramos como portadores de acromegalia, os doentes que possuíam manifestações clínicas características da doença, nomeadamente o aumento do volume das mãos e pés e dismorfia facial que apresentavam valores elevados de IGF-I basal e não supressão dos níveis de ST para valores inferiores a 1ng/mL quando submetidos a uma prova de tolerância à glicose com 75g.

Os doentes diabéticos efetuaram uma prova de colheitas múltiplas (13 colheitas horárias durante 12 horas) com valores sistematicamente superiores a 1ng/mL.

4.2.2 Definição de Adenoma Não Funcionante

Consideramos adenomas não funcionantes, os doentes portadores de adenoma da hipófise, sem características clínicas de hipersecreção hormonal, nos quais não se comprovou nomeadamente cortisol livre urinário elevado ou cortisol elevado após prova de supressão com dexametasona, hiperprolactinemia, T4 livre com a TSH elevada, ou hipersecreção de somatotrofina, comprovadas por análise histológica após exérese cirúrgica.

Para obtenção de alguns dados relativos à manifestação inicial, atraso no diagnóstico e valores de ST e IGF-I, revimos os processos clínicos dos doentes.

4.2.3 Classificação Neuroradiológica dos Tumores Hipofisários

Classificámos os tumores em macro e microadenoma, segundo a classificação de Hardy, modificada por Wilson em 1990 ⁽⁴¹⁾.

Os tumores hipofisários classificam-se em:

1. **Grau I:** Tumores intraselares < 10 mm (Microadenoma)
2. **Grau II:** Tumores > 10 mm, com alargamento da sela turca (Macroadenoma)
3. **Grau III:** Tumores > 10 mm, com alargamento e perfuração da sela (Macroadenoma)
4. **Grau IV:** Com destruição difusa do pavimento selar (Macroadenoma)

4.2.4 Avaliação dos Doentes

Da listagem cedida pelo Serviço de Endocrinologia, foram observados 59 indivíduos, no Serviço de Estomatologia do Hospital de São João, no Porto, onde foi efectuado um exame clínico com recolha de dados que fazem parte integrante do processo de cada doente.

Este exame clínico obedeceu a um protocolo pré-estabelecido, que consta:

4.2.4.1 Consentimento informado

Informação verbal e escrita das características do estudo e pedido de autorização ao doente para participação no mesmo, através da assinatura do **Consentimento Informado** (Anexo 2)

4.2.4.2 Questionário individual

Preenchimento de um **Questionário individual** (Anexo 3 e 4); Exame clínico geral, da face e da cavidade oral para excluir a existência de outras patologias; assim como, avaliação de parâmetros relativos à evolução da acromegalia e dos tumores não funcionantes.

- a. Numa foi colocado nome completo, morada, telefone e número de código, de forma a assegurar a confidencialidade dos dados. (Anexo 3)
- b. Na outra para além do n.º de código, foram colocados os dados referentes ao exame clínico geral, da face e da cavidade oral. (Anexo 4)

4.2.4.3 Realização de Fotografias intra e extra-orais

Fotografias Intra-orais

- a. Fotografia de frente em oclusão;
- b. Fotografia lateral direita e esquerda em oclusão;
- c. Fotografia oclusal superior e inferior;

Fotografias Extra-orais

- a. Fotografia frontal em repouso e em sorriso;
- b. Fotografia perfil direita em repouso e em sorriso;

4.2.4.4 Estudo Radiográfico

- a. Radiografia Panorâmica para avaliação dentária (nomeadamente reabsorções radiculares) e estruturas adjacentes (seio maxilar e ATM);
- b. Telerradiografia de Perfil para avaliação cefalométrica;
- c. Telerradiografia Frontal para avaliar as alterações no sentido transversal;

4.2.4.5 Modelos de estudo

Impressões do maxilar superior e inferior para posterior confecção de modelos em gesso e registo mordida em silicone (para arquivo do caso clínico).

4.2.5 Análise Radiográfica

4.2.5.1 Avaliação Rx panorâmico

As radiografias panorâmicas permitiram avaliar a presença de alterações a nível dentário que fossem susceptíveis de intervenção, assim como alterações associadas a esta patologia, nomeadamente doença periodontal e presença de reabsorções.

4.2.5.2 Estudo Cefalométrico de Perfil

O conjunto de pontos e de planos de referência adoptados permite a avaliação/ interpretação de 11 variáveis cefalométricas, sendo 9 lineares, um ângulo e outra de relação de fatores. (Anexo 5)

As telerradiografias de perfil foram realizadas num aparelho de Rx digital Orthophos Xg Plus - Sirona, o que permitiu que fossem marcados os pontos de referência e a construção informatizada das bases ósseas.

Os cálculos das medidas lineares e de relação de fatores, necessários para esta análise, foram efetuados sobre uma base gráfica, pelo programa Nemoceph®.

Com o objetivo de analisarmos os parâmetros cefalométricos previamente escolhidos utilizamos pontos e planos das designadas análises de *Ricketts*^{cit em} (37, 38), de *Tweed* (39, 40), de *Bjork* (37) e de *Downs* (25).

Parâmetros cefalométricos avaliados (Anexo 5)

1 – Fatores relacionados com Base do Crânio

1.1 Comprimento da Base do Crânio (S-Na) - *Análise Björk-Jaraback*

2 – Fatores relacionados com Maxila (Sagittais)

2.1 Comprimento Maxilar (ANS/PNS)*

3 – Fatores relacionados com Mandíbula

3.1 Comprimento Mandibular (Go-Me) - *Análise Björk-Jaraback*

3.2 Altura do Ramo (Ar- Go) - *Análise Björk-Jaraback*

3.3 Comprimento Ramo (Co-Go)*

3.4 Largura Côndilo (ponto anterior e posterior do côndilo em Ba-Na)*

3.5 Altura do Côndilo (Co-Ar)*

4 – Fatores relacionados com Base do Crânio/Mandíbula

4.1 Relação da Base do Crânio/Comprimento da Mandíbula

5 – Fatores relacionados com maxila/mandíbula sentido postero-anterior

5.1 Ângulo ANB – *Análise Tweed*

5.2 Convexidade óssea – *Análise Ricketts*

5.3 Convexidade alveolar (distância A-B) - *Análise de Downs*

* 2.1, 3.3, 3.4 e 3.5 são variáveis determinadas, tendo em conta pontos cefalométricos.

Pontos Cefalométricos

ANB	Ângulo ANB – formado desde o Ponto A, passa no Ponto Násion, até ao Ponto B
Ar	Ponto Articular – ponto formado pela interseção do bordo posterior do colo do côndilo e o bordo inferior do esfeno occipital
Co	Ponto Condilar – ponto mais postero superior do contorno do côndilo mandibular
Go	Ponto Goniaco – ponto formado pela interseção do plano mandibular, com a tangente do bordo posterior do ramo da mandíbula
Me	Ponto Mentoniano – ponto mais inferior do contorno da sínfise
Na	Ponto Násion – ponto anterior da sutura frontonasal
Or	Ponto Orbitário – ponto mais inferior do rebordo orbitário
Po	Ponto Pogónio – ponto mais anterior da sínfise no plano médio sagital
PNS	Espinha Nasal Posterior – extremo posterior da espinha nasal posterior
ANS	Espinha Nasal Anterior – extremo anterior da espinha nasal anterior
Ponto B	Ponto B – ponto mais posterior da curvatura do bordo anterior da sínfise
Pr	Ponto Pórion – ponto mais superior do orifício do canal auditivo externo
S	Ponto Sela – centro geométrico da sela turca

Parâmetros Cefalométricos

Comprimento Base Crânio – (Análise Bjork-Jarabak)

Desde Ponto Sela até Ponto Násion (S-Na)

Norma: 83 mm \pm 3

Comprimento Maxilar

Desde Ponto Espinha Nasal Posterior até Ponto Espinha Nasal Anterior (ANS/PNS)

Comprimento Mandibular - (Análise Björk-Jarabak)

Desde Ponto Gonion até Ponto Mentoniano (Go-Me)

Norma: 84 mm \pm 5

Altura do Ramo - (Análise Bjork-Jarabak)

Desde Ponto Articular até Ponto Goniaco (Ar-Go)

Norma: 56 mm \pm 5

Comprimento do Ramo

Desde Ponto Condilar até Ponto Goniaco (Co-Go)

Largura do Côndilo

Desde Ponto anterior côndilo até Ponto posterior côndilo

Altura do Côndilo

Desde Ponto Articular até Ponto Condilar (Co-Ar)

Relação da Base do Crânio e Comprimento da Mandíbula

Ângulo ANB – (Análise Steiner/Análise de Tweed)

Ângulo formado desde Ponto A, passa Ponto Násion, até Ponto B

Norma: 2°

Convexidade – (Análise de Ricketts)

Convexidade óssea. Distância entre Ponto A e o Plano Facial

Norma: 2mm \pm 2

Distância A-B – (Análise de Downs)

Convexidade alveolar. Distância entre Ponto A e Ponto B, no Plano de Frankfurt

Norma: 4mm \pm 2

A Telerradiografia frontal para avaliar as alterações no sentido transversal, assim como as impressões do maxilar superior e inferior, foram realizadas mas não foram objeto de análise neste estudo, sendo objeto de análise posterior

4.2.6 Métodos Estatísticos

A análise estatística de dados foi realizada utilizando o *software* estatístico SPSS versão 18.0[®].

Foi utilizada estatística descritiva (gráficos e tabelas) na descrição das variáveis em estudo.

As variáveis qualitativas foram comparadas utilizando o teste do Qui-quadrado ou o teste exacto de *Fisher*, sempre que necessário.

Na comparação da distribuição das variáveis contínuas foi utilizado o teste t de Student e o teste de *Man-Whitney*.

As associações entre os níveis de somatotrofina e de IGF-I e os parâmetros cefalométricos foram estimadas através do cálculo de coeficientes de correlação de *Spearman*.

Foram usados modelos de regressão linear múltipla na avaliação da associação entre os níveis de IGF-I e os parâmetros cefalométricos, após logaritmização da variável dependente.

A regra de decisão adoptada corresponde a um nível de significância estatística de 5% e consiste em rejeitar a hipótese nula do teste considerado se $p < 0,05$.

4.2.7 Consentimento informado e aspectos éticos e legais

O projeto de investigação foi delineado seguindo as normativas legais expressas na Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial, modificada em Outubro de 2000.

Este estudo foi também submetido a apreciação da Comissão de Ética para a Saúde do Hospital de São João que se pronunciou favoravelmente, bem como do Conselho de Administração do Hospital de São João que autorizou a realização do mesmo. (Anexo 1)

De igual forma, este projeto de investigação colheu parecer favorável do Senhor Director do Serviço de Estomatologia, Dr. João Correia Pinto, o que permitiu a realização do trabalho de campo nesse serviço.

A cada doente foi fornecido um documento com informação escrita referente ao conteúdo, objetivos, procedimentos, riscos, resultados, participação e/ou desistência espontânea, confidencialidade e consentimento informado inerentes ao projeto de investigação no qual iriam participar, se assim o concordassem. Para além desta informação escrita, o doente foi esclarecido verbalmente.

A realização dos procedimentos previstos para a recolha de dados não prosseguiu antes de o doente assinar o consentimento informado.

RESULTADOS

5 Resultados

5.1 Caracterização da amostra

A amostra final de 59 indivíduos foi constituída por uma maior percentagem de mulheres com acromegalia (72,7%) em comparação com maior percentagem de homens com adenomas não funcionantes da hipófise (61,5%), como podemos observar na Tabela 1.

Os indivíduos que constituíram a amostra apresentaram idades compreendidas entre os 30 e os 80 anos.

5.2 Características clínicas dos doentes

Na Tabela 1 descrevemos as características clínicas dos doentes acromegálicos e dos doentes portadores de adenomas não funcionantes da hipófise. Não observamos diferenças no que diz respeito à idade, características da classificação neuroradiológica dos tumores (Macro e Microadenomas) e quanto à presença de hipopituitarismo.

Observamos uma maior percentagem de mulheres com acromegalia em comparação com maior percentagem de homens com adenomas não funcionantes da hipófise.

Tabela 1 – Características clínicas dos acromegálicos e dos doentes portadores de adenomas não funcionantes da hipófise

	Acromegálicos (n = 33)	Adenomas não funcionantes (n = 26)	Significância
Idade (anos)	51,9±15,2	56,7±15,2	0,201
Género F/M; (%)	24/9; (72,7/27,3)	10/16; (38,5/61,5)	0,008
Tempo médio de atraso no Diagnóstico	6 anos	2 anos	-
Característica tumor Micro/Macro; (%)	4/29; (12,5/87,5)	1/25; (3,8/96,2)	0,367
Hipopituitarismo Não/Sim; (%)	22/11; (66,7/33,3)	14/9; (60,9/39,1)	0,656

5.3 Motivo consulta inicial

Na Tabela 2 apresentamos sinais e sintomas que foram motivo de consulta para diagnóstico da doença. Nos doentes com acromegalia, o principal motivo da consulta foi amenorreia/irregularidades menstruais (dado que a amostra apresenta uma maior percentagem de indivíduos do sexo feminino), seguido de aumento das extremidades (mãos e pés) e cefaleias. Os indivíduos portadores de adenoma não funcionantes, por sua vez, apresentaram as cefaleias como motivo principal, seguido de alterações visuais, disfunção erétil e diminuição da libido (motivo que não é referido nos doentes acromegálicos).

Tabela 2 - Motivo da consulta inicial para diagnóstico de acromegalia e adenoma não funcionante da hipófise

	Acromegálicos (n = 33)	Adenomas não funcionantes (n = 26)
Cefaleias	5	13
Amenorreia/irregularidades menstruais	10	1
Bócio	1	0
Artralgias	1	0
Ginecomastia	1	0
Aumento extremidades	5	0
Alterações visuais	2	7
Alterações auditivas	0	1
Aumento de peso	2	0
Fácies grosseira/Alterações faciais	2	0
Tonturas	1	1
Diminuição libido	0	3
Síndrome vertiginoso	0	1
Disfunção erétil	0	3
Galactorreia	0	2
Síndrome canal cárpico	0	1
Apneia sono/Roncopatia	4	0
Glaucoma	1	0
Cardiomiopatia	1	0
Hipertensão arterial	1	0
Epistaxis	0	1
Apoplexia hipofisária	0	1

5.4 Valores analíticos de ST e de IGF-I nos doentes

Os doentes Acromegálicos tinham um valor médio de ST de $32,3 \pm 47,6$ ng/mL. Os valores de IGF-I, dado serem variáveis de acordo com o género e idade, foram expressos em percentagem do limite superior da normalidade (LSN) para o género e idade. Todos os acromegálicos por definição têm valor superior ao LSN. O valor médio de IGF- I era $2,63 \pm 1,3$ LSN.

5.5 Opções tratamento do tumor

A remoção cirúrgica é a primeira linha de opção terapêutica, muitas vezes associada a outras opções de tratamento. Neste estudo observamos que apenas uma minoria da amostra não efectuou cirurgia: apenas 5 indivíduos com acromegalia e 2 com adenoma não funcionante não tinham realizado, no momento da observação, remoção cirúrgica do tumor da hipófise.

Da amostra que foi observada, a maioria dos indivíduos com acromegalia fez terapêutica medicamentosa, ao contrário dos indivíduos com adenoma não funcionante da hipófise, que não fizeram medicação.

Dos acromegálicos:

- 18 doentes efetuaram Análogos da Somatostatina
- 3 doentes tomaram Antagonistas dos Receptores da Somatotrofina
- 3 doentes fizeram Agonistas Dopaminérgicos associados aos Análogos da Somatostatina
- 13 indivíduos não fizeram terapêutica medicamentosa

Apesar da radioterapia ser outra alternativa de tratamento, apenas uma minoria da amostra efectuou este tipo de tratamento: apenas 10 doentes com acromegalia e 2 com adenoma não funcionante.

5.6 Características da morfologia crânio facial

Os valores médios dos parâmetros cefalométricos de indivíduos com acromegalia e dos indivíduos portadores de adenomas não funcionantes podem ser observados na Tabela 3.

Tabela 3 - Parâmetros cefalométricos em telerradiografia de perfil dos acromegálicos e dos doentes portadores de adenomas não funcionantes da hipófise

	Acromegálicos (n = 33)	Adenomas não funcionantes (n = 26)	Significância
Base crânio (mm)	68,6 ± 4,9	66,6 ± 4,3	0,107
Comprimento maxilar (mm)	50,0 ± 4,7	49,3 ± 4,5	0,414
Comprimento mandibular (mm)	71,8 ± 6,6	67,4 ± 5,0	0,007
Largura do côndilo (mm)	11,6 ± 1,5	10,1 ± 1,1	0,151
Altura do côndilo (mm)	10,1 ± 1,6	10,2 ± 1,5	0,801
Altura do ramo (mm)	54,1 ± 8,1	51,8 ± 5,6	0,454
Comprimento do ramo (mm)	63,6 ± 8,7	61,5 ± 6,0	0,577
ANB	3,50 ± 5,24	5,35 ± 2,94	0,202
Convexidade	2,30 ± 5,66	4,62 ± 3,25	0,106
Distância A-B	5,35 ± 8,08	8,00 ± 3,99	0,053

Os doentes acromegálicos apresentavam um comprimento mandibular significativamente maior que os doentes portadores de adenomas não funcionantes da hipófise (Figura 1).

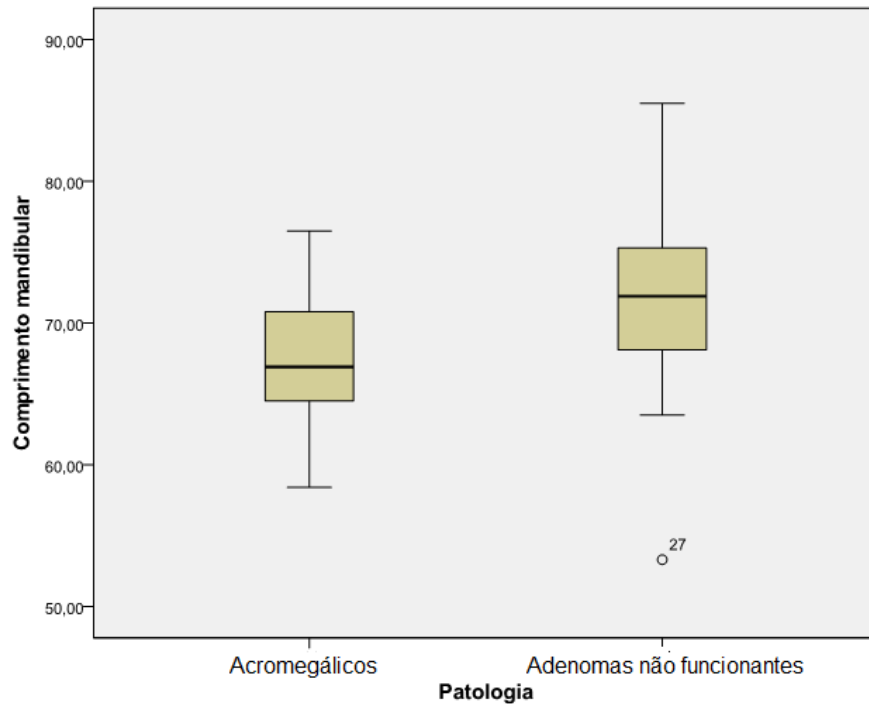


Figura 1 - Os doentes acromegálicos têm um Comprimento mandibular significativamente maior que os doentes portadores de adenomas não funcionantes

Não observámos diferenças estatisticamente significativas relativamente aos restantes parâmetros cefalométricos entre doentes acromegálicos e doentes portadores de adenomas não funcionantes da hipófise.

Contudo, a percentagem de doentes com altura do ramo superior ao valor norma (VN) e ao LSN é maior nos acromegálicos do que nos portadores de adenoma não funcionantes. Assim, 8 doentes com acromegalia apresentam valor do ramo superior a LSN, enquanto os doentes com adenoma não funcionante apenas 2 apresentam um valor superior ao LSN.

5.7 Relação da base do crânio com o comprimento mandibular

Observámos uma correlação significativa entre a comprimento da base do crânio e o comprimento mandibular (Figura 2) quer nos acromegálicos ($r=0,42$, $p=0,01$), quer nos adenomas não funcionantes ($r=0,46$, $p=0,01$).

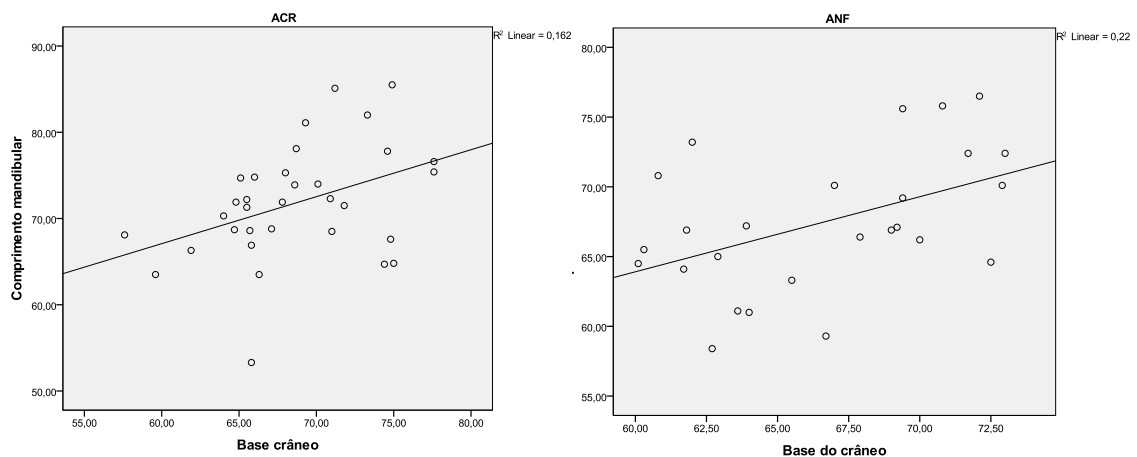


Figura 2 – Correlação entre Base do crânio e o Comprimento mandibular nos 2 grupos de doentes

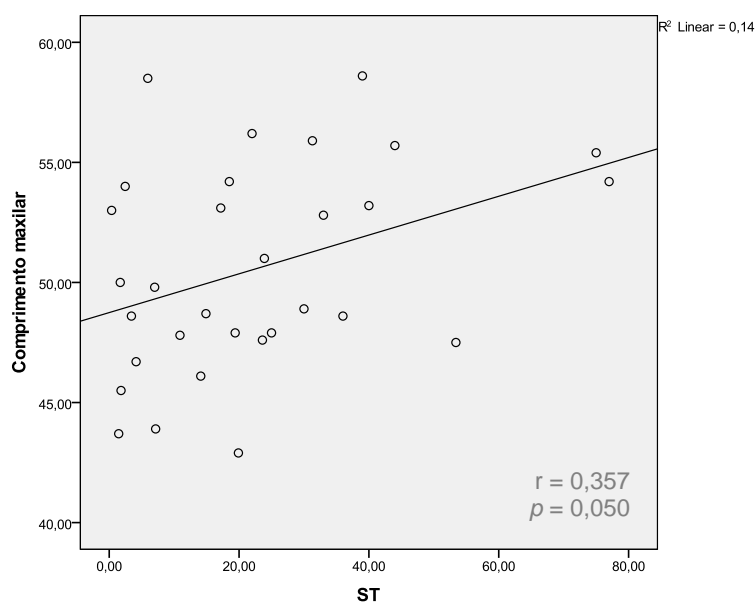
5.8 Relação das características da morfologia crânio facial e valores analíticos de ST e de IGF-I

Após terem sido retirados da análise 2 indivíduos com valores ST e 1 indivíduo com valor IGF-I, considerados como “*outliers*” em relação à distribuição da variável independente, foram efetuadas correlações. As correlações entre os níveis de ST e IGF-I e as características da morfologia crânio facial em doentes acromegálicos estão descritas na Tabela 4.

Tabela 4 – Correlação entre valores de ST, IGF-I e os parâmetros cefalométricos em doentes acromegálicos

	Somatotrofina (ng/mL)	IGF-I (ng/mL))
Base crânio (mm)	$r = 0,107; p = 0,56$	$r = 0,351; p < 0,05$
Comprimento maxilar (mm)	$r = 0,357; p < 0,05$	$r = 0,377; p = 0,033$
Comprimento mandibular (mm)	$r = 0,153; p = 0,41$	$r = 0,334; p = 0,06$
Largura do côndilo (mm)	$r = 0,342; p = 0,06$	$r = 0,305; p = 0,089$
Altura do côndilo (mm)	$r = 0,311; p = 0,089$	$r = 0,232; p = 0,201$
Comprimento ramo (mm)	$r = 0,305; p = 0,096$	$r = 0,291; p = 0,106$

Observámos apenas uma correlação significativa entre os níveis de ST e o comprimento maxilar nos doentes acromegálicos (Figura 3).

**Figura 3 - Correlação entre ST e o parâmetro Comprimento maxilar**

A relação entre ST e a largura do côndilo ficou no limite da significância (Figura 4).

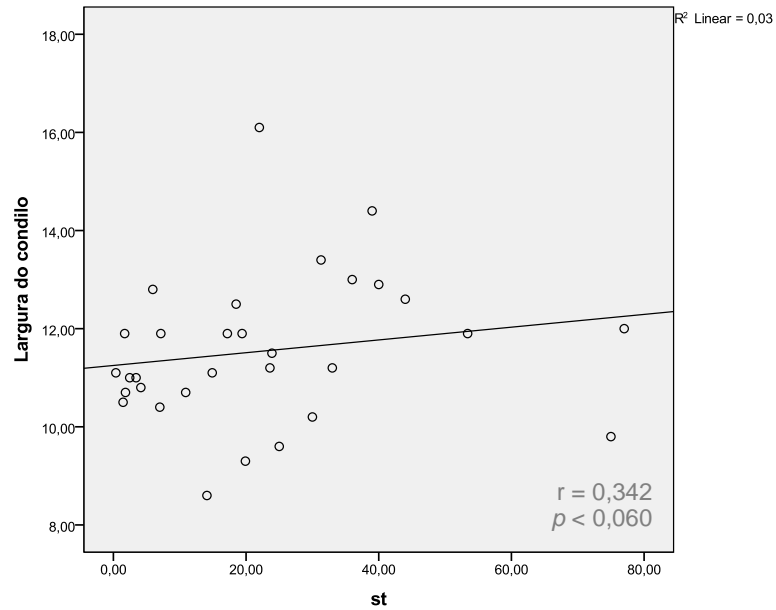


Figura 4 – Correlação entre ST e o parâmetro Largura do côndilo

O IGF-I correlacionou-se significativamente com o comprimento da base do crânio, com o comprimento do maxilar (Tabela 4), e ficou no limite da significância a relação com o comprimento da mandíbula (Figura 5)

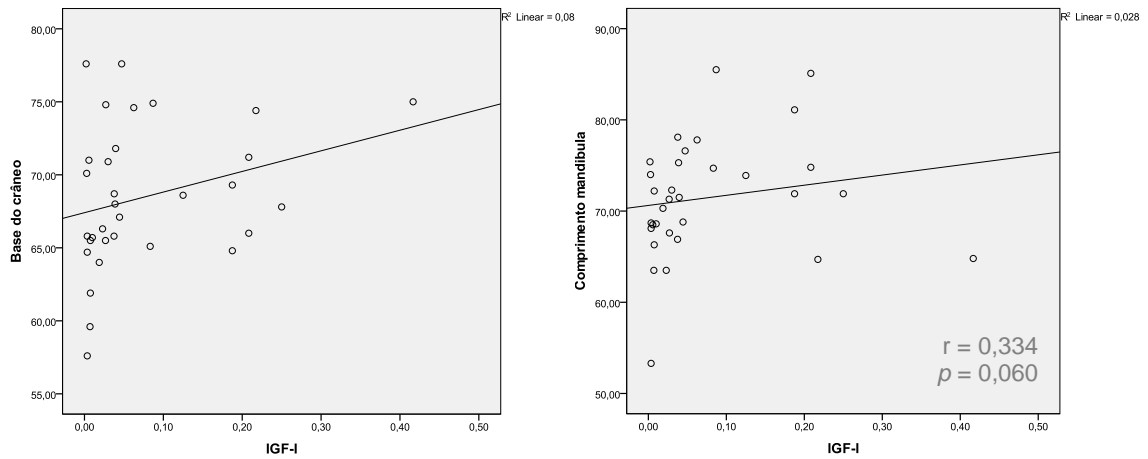


Figura 5 – Correlação entre IGF-I e os parâmetros Base do crânio e Comprimento mandibular

Os valores de ANB, da convexidade e da distância A-B, não foram correlacionados com os valores de ST e IGF-1, dado que são valores sujeitos a alterações com a presença ou não de peças dentária. Assim, só foram correlacionados as estruturas cefalométricas que não são influenciadas pela alteração de DVO.

5.9 Relação das características da morfologia crânio facial e valores analíticos de ST e de IGF-I, tendo em conta o atraso provável de diagnóstico

Dado que os níveis de ST não se correlacionavam com parâmetros cefalométricos, ao contrário do que se verificava com o IGF-I, após uma transformação logarítmica do IGF-I expresso em limites superiores da normalidade, efectuámos uma regressão linear múltipla e os parâmetros cefalométricos (Tabela 5). Observámos uma relação estatisticamente significativa entre o valor de IGF-I e o comprimento mandibular ajustado para o atraso diagnóstico. Tal significa que independentemente do atraso do diagnóstico, isto é, independentemente do facto de ter estado mais tempo sob o efeito deletério do IGF-I, a ação primordial do IGF-I mantém-se significativa.

Tabela 5 – Regressão linear múltipla entre valores de IGF-I logaritmizados e os parâmetros cefalométricos

	IGF-I*			
	Modelo bruto		Modelo ajustado para o atraso de diagnóstico	
	β	<i>P</i>	B	<i>P</i>
Base do crânio	0,991	0,088	0,419	0,678
Comprimento maxilar	1,197	0,023	1,809	0,050
Comprimento mandibular	1,605	0,034	3,492	0,008
Altura do côndilo	0,204	0,226	0,280	0,350
Largura do côndilo	0,178	0,356	0,474	0,166
Ramo mandibular	1,447	0,127	1,456	0,385

* variável logaritmizada

Em resumo:

- Os sinais e sintomas mais frequentes eram a amenorreia/irregularidades menstruais, aumento extremidades e cefaleias
- Nos doentes portadores de adenomas não funcionantes as cefaleias, alterações visuais, disfunção erétil e diminuição da libido.
- Nos acromegálicos, o valor médio de ST foi de $32,3 \pm 47,6$ ng/mL e o valor médio de IGF-I de $2,63 \pm 1,3$
- Doentes ACR apresentam comprimento mandibular significativamente maior que os doentes portadores de ANF, contudo não há diferenças estatísticas para os restantes parâmetros.
- Nos doentes acromegálicos existe uma correlação significativa entre níveis de ST e comprimento maxilar. Contudo os níveis de IGF-I têm correlação significativa com comprimento da base crânio e comprimento do maxilar.
- Os níveis de ST não se correlacionam com outros parâmetros cefalométricos. Contudo o IGF-I apresenta uma relação estatisticamente significativa com comprimento mandibular.
- O IGF-I correlaciona-se com o comprimento mandibular ajustado para o atraso diagnóstico

DISCUSSÃO

6 Discussão

Em Portugal e na literatura internacional não existe uma avaliação sistemática das alterações esqueléticas crânio faciais características dos doentes com acromegalia. O mesmo se pode afirmar relativamente às implicações das alterações clínicas destes doentes.

Esta investigação pretendeu ser um contributo para a obtenção de algumas respostas face à problemática da apresentação clínica clássica de um doente com acromegalia e as suas presumíveis implicações de índole ortodôntica, em diversas vertentes.

Os nossos resultados pretendem demonstrar qual a influência da hipersecreção de ST e conseqüentemente de IGF-I, nas alterações esqueléticas crânio faciais nos doentes acromegálicos.

6.1 Caracterização da amostra

Pelo facto de alguns doentes não terem comparecido à consulta de avaliação clínica, a tentativa de emparelhamento pelo género, não foi possível. Apesar de a literatura descrever uma prevalência da doença igual para homens e mulheres ^(7, 17), a amostra é constituída por mais doentes no género feminino nos acromegálicos e mais doentes do género masculino nos adenomas não funcionantes. Contudo, segundo publicações recentes, os únicos parâmetros que são significativamente influenciados pelo género, são parâmetros que não foram contemplados neste estudo pois podem sofrer alterações com a presença ou ausência de dentes ⁽⁴²⁾.

Em vários estudos o emparelhamento pela idade permite afastar o risco de inclusão de doentes que ainda não completaram o crescimento num dos grupos, influenciando os resultados. Nesta investigação os indivíduos do grupo controlo foram emparelhados por idade com os doentes com acromegalia,

contudo a seleção da idade cronológica da amostra deve-se ao facto de esta patologia se manifestar habitualmente entre a 3ª e 5ª década de vida ^(7, 17).

6.2 Características clínicas dos doentes

A divisão da amostra em dois grupos, acromegalia e grupo controlo, permitiu comparar 2 grupos portadores de adenoma da hipófise. Sendo elemento diferenciador a hipersecreção de ST e IGF-I nos acromegálicos, que está relacionada com a regulação do crescimento ^(1, 2, 4, 7). Sendo a acromegalia caracterizada pela produção excessiva de ST, a caracterização bioquímica efetuada permitiu distinguir as manifestações clínicas crânio faciais características da doença, comparativamente com os indivíduos portadores de adenoma não funcionante da hipófise.

A amostra selecionada para o nosso estudo foi emparelhada em função de um conjunto de parâmetros clínicos (ACR/ANF) e, por tal motivo, não observámos diferenças significativas nessas características.

O emparelhamento pelas dimensões tumorais (macro ou microadenoma) permitiu excluir um possível papel de dismorfia da base do crânio induzido pelos tumores hipofisários.

Por outro lado, o emparelhamento pelo hipopituitarismo permitiu afastar o risco da carência de ST induzida pela cirurgia, radioterapia ou terapêutica médica pode alterar os parâmetros cefalométricos.

6.3 Motivo consulta Inicial

Os sinais e sintomas característicos dos adenomas hipofisários, podem estar relacionados com: a hipersecreção excessiva de uma hormona pelo tumor, ST no caso da acromegalia. Esta hipersecreção causa direta ou indiretamente manifestações, tais como crescimento das extremidades, alterações dos tecidos moles, hiperhidrose, intolerância à glicose, neuropatia, artrite, hipertensão, doença cardíaca e cancro. Os tumores podem ainda manifestar-se por expansão da massa do tumor às estruturas adjacentes. Este aumento de volume provoca, entre outros, as cefaleias por distensão do diafragma selar, os defeitos visuais por compressão do quiasma ótico e hipopituitarismo por compressão da hipófise ^(4, 12, 33).

Uma série de patologias estão presentes nos doentes com acromegalia, incluindo artropatia, hipertensão, apneia obstrutiva do sono, diabetes, cardiomiopatias, pólipos no cólon, bócio e cefaleias. O sucesso do tratamento da hipersecreção de ST/IGF-I controlará estas patologias associadas de variadas formas, mas algumas podem persistir nos doentes mesmo após o controlo bioquímico da acromegalia ⁽⁸⁾.

Desta forma, foram observadas diferenças relativamente aos sinais e sintomas descritos na consulta de diagnóstico da doença, referidos pelos doentes acromegálicos e pelos doentes com adenoma não funcionante da hipófise.

Nos doentes com acromegalia, o principal motivo da consulta foi amenorreia/irregularidades menstruais (10 indivíduos), o que evidencia algum grau de hipopituitarismo no momento do diagnóstico, mas tal facto pode ficar a dever-se à amostra ser constituída por uma maior percentagem de indivíduos do sexo feminino. O segundo motivo referenciado foi o aumento das extremidades, mãos e pés (5 doentes), e com igual número de ocorrência, as cefaleias. Tal como descrito noutras séries, este aumento das extremidades nem sempre é valorizado pelos doentes. As cefaleias são um efeito de massa e frequente nos doentes acromegálicos.

Os indivíduos portadores de adenoma não funcionantes, por sua vez, apresentaram as cefaleias como motivo principal (13 doentes), seguido de alterações visuais (7 indivíduos). Dada a maior percentagem de doentes do sexo masculino portadores de adenoma não funcionantes, a disfunção erétil e diminuição da libido (3 doentes), também é citado como motivo principal de consulta, apesar de não ser referido nos doentes acromegálicos. Não havendo hipersecreção hormonal, as manifestações da doença são fundamentalmente as do efeito de massa sobre o diafragma selar (cefaleias), sobre a hipófise normal (disfunção erétil) e sobre o quiasma ótico (alterações tal como descrito por outros autores). Tal é semelhante ao descrito noutras séries ^(43, 44).

6.4 Valores analíticos de ST e de IGF-I nos doentes

Apesar do diagnóstico da acromegalia ser clínico, necessita de ser confirmado bioquimicamente, pela existência de aumento de concentrações séricas de ST que não é suprimida, durante uma prova de tolerância à glicose oral. Um aumento da concentração sérica de IGF-I, o principal fator de crescimento ST dependente, confirma o diagnóstico ^(1, 2, 12).

No grupo controlo, dos portadores de adenoma não funcionante, os valores analíticos médios de ST e IGF-I encontraram-se dentro dos valores de normalidade. Assim, nos doentes acromegálicos existiu hipersecreção de ST, com um valor médio de $32,3 \pm 47,6$ ng/mL.

A ST é a hormona produzida pelo tumor mas tem um carácter pulsátil, com variações rápidas ao longo do dia, ter um ritmo circadiano, sendo estimulada e inibida por uma variedade de fatores (alimentação), ter semi-vida plasmática de 20 min, e as suas concentrações séricas de ST podem variar de 0,05 a 1 µg/L durante a maior parte do dia, até de 2 a 5 µg/L antes da refeição seguinte ou após exercício, até 20 ou 30 µg/L durante a noite ou após exercício vigoroso.

O IGF-I, é um fator de crescimento produzido a nível hepático mas também nos tecidos periféricos em função dos níveis de ST. A relação entre ST e IGF-I não é linear: os valores de IGF-I sobem progressivamente até cerca 20-30 ng/mL e depois atingem um planalto. Os seus valores são variáveis ao longo da vida: maiores na adolescência e decrescendo progressivamente depois. O IGF-I tem a vantagem de não ter carácter pulsátil, não variar com a ingestão de alimentos, com o exercício físico, com o sono, e refletir a secreção integrada de ST durante pelo menos o dia anterior. Os valores de IGF-I são mais elevados nas meninas do que nos rapazes e têm um pouco mais precoce resultante da ação dos estrogénios da puberdade.

Desta esta variabilidade para podermos comparar os doentes de diferentes grupos etários, os resultados foram expressos em percentagem do limite superior da normalidade (LSN). Todos os acromegálicos, por definição, têm valor superior ao LSN. O valor médio de IGF- I era $2,63 \pm 1,3$ LSN.

6.5 Opções tratamento do tumor

Dado que os valores de ST e IGF-I nos doentes portadores de adenoma não funcionante se encontram na normalidade, a terapêutica médica que suprime a ST ou IGF-I não é utilizada.

A percentagem de doentes que realizou radioterapia é pequena, dado que esta terapêutica é normalmente utilizada como terceira linha de tratamento. Uma das razões da sua utilização não como primeira linha são os efeitos secundários que advêm deste tratamento, tais como hipopituitarismo, alterações visuais, entre outros ⁽⁸⁾.

Quanto à terapêutica medicamentosa podemos dizer que a mais utilizada nos acromegálicos foram os Análogos da Somatostatina, dado que é expectável controlo de 60% dos doentes com esta terapêutica.

6.6 Características da morfologia crânio facial

A apresentação clínica clássica de um doente com acromegalia avançada inclui: crescimento exagerado das extremidades, mãos e pés, e tecidos moles, assim como aparências faciais grosseiras, com bossa frontal, nariz largo, lábios espessos, excessivo crescimento mandibular com prognatismo, maxilar largo, macroglossia, diastemas e consequente má oclusão dentária ^(1, 2, 4, 7, 21).

Dado que a recolha dos dados clínicos esteve sujeita a algumas dificuldades, quer burocráticas, quer de disponibilidade de deslocação dos doentes ao HSJ para a consulta de recolha de dados, a amostra apresenta algumas características que poderiam condicionar variações nos parâmetros cefalométricos. Desta forma, seleccionámos um grupo de parâmetros cefalométricos não sujeitos a alterações, pela ausência dentária total ou parcial.

Como a amostra incluiu indivíduos com idades compreendidas entre os 30-80 anos de idade, podemos dizer que se trata de uma população que poderá apresentar um maior probabilidade de ausência de dentes. Outro fator relevante é que, até há alguns anos atrás, a abordagem cirúrgica para exérese do adenoma era feita por via sublabial transesfenoidal. Tal facto foi responsável por necrose ou perda das peças dentárias do setor antero-superior. Desta forma, a amostra de 59 indivíduos apresenta apenas 6 indivíduos com dentição completa.

Clinicamente, o prognatismo mandibular é a manifestação oral mais comumente encontrada na acromegalia e é a principal razão para o doente procurar tratamento ortodôntico, momento em que por vezes é feito o diagnóstico da doença. O aumento dos lábios e da língua, pode prejudicar a deglutição, a mastigação e a fala ^(5, 7).

O aumento da sela turca causado pela expansão do tumor hipofisário é detetável na telerradiografia de perfil em quase todos os doentes com acromegalia e nos portadores de adenomas não funcionantes tal como foi comprovado neste estudo em que a maioria dos doentes apresentavam

macroadenomas, isto é, tumores maiores de 10 mm, com alargamento da sela turca.

Os doentes com acromegalia, normalmente exibem aumento de todas as partes do neurocrânio e ossos orofaciais, exceto comprimento antero-posterior da maxila. Vitral *et al.*, num caso clínico ortodôntico – cirúrgico com prognatismo mandibular causado pela acromegalia, encontrou um comprimento mandibular aumentado, em particular do ramo, mais que do corpo ⁽¹¹⁾, contudo no presente estudo, com uma amostra maior e com um grupo controlo de doentes não acromegálicos, este aumento no ramo não ocorreu.

Tendo em conta que o crescimento da mandíbula, é maioritariamente do tipo endocondral, sobretudo a nível dos côndilos, e do tipo intramembranoso nas partes restantes da mandíbula, que crescem por aposição direta à superfície e por remodelação óssea ^(25-29, 31), e que a ST acelera o crescimento do esqueleto craniano e, portanto, melhora a oclusão e o perfil facial de Classes II com retrusão mandibular, e que tais fatores de crescimento como ST e IGF-I podem ser úteis para corrigir o padrão de Classe II com retrusão da mandíbula ⁽³³⁾. Desta forma, é lícito pensar que nos doentes acromegálicos com excesso destes fatores de crescimento, a mandíbula aumenta, tal como ficou demonstrado no presente estudo relativamente ao corpo mandibular.

Deste modo, outra situação que poderia justificar o aumento da mandíbula nos acromegálicos seria a re-estimulação do crescimento a nível condilar, considerado como um centro primário de crescimento importante na mandíbula. O fato de não termos encontrado valores de altura do côndilo estatisticamente diferentes entre os 2 grupos de doentes pode ser devido aos pontos cefalométricos de referência, uma vez que o ponto articular se situa na interceção do Ba-Na e mesmo havendo crescimento condilar este não se expressaria com remodelação da cavidade glenóide da articulação temporomandibular.

Desta forma, o crescimento condilar levaria sim a um posicionamento anterior da mandíbula, devido ao aumento do comprimento do ramo mandibular, o que também não evidenciou diferença estatística. Apesar disto, a percentagem de

doentes com altura do ramo superior ao valor norma (VN) e ao LSN é maior nos acromegálicos (8 doentes) do que nos portadores de adenoma não funcionante (2 doentes).

No presente estudo, os doentes com acromegalia, para além de referirem aumento dos pés e das mãos (comprovada pelo aumento do número do calçado e aumento do número da aliança), apresentam a face com características de prognatismo, devido ao aumento do corpo mandibular, como ficou provado neste estudo.

Sendo assim, o crescimento mandibular aumentado nos acromegálicos, tendo em conta os pontos de referência utilizados neste estudo, pode ser devido ao crescimento por aposição na parte posterior do ramo (Go) e/ou na parte anterior da mandíbula (Me). Dado que estes doentes têm como característica o aumento das extremidades, podemos supor que o aumento do corpo mandibular pode ser devido a um fenómeno de aposição óssea na região do mento, podendo ser considerada também uma extremidade.

Tal como já referido, uma das maiores dificuldades do presente estudo prendeu-se com o facto da maioria dos doentes apresentarem muitos dentes ausentes por extração. No entanto, no sentido de proporcionar a dimensão vertical da oclusão habitual do doente, as telerradiografias de perfil foram executadas com a prótese dentária.

O facto de considerarmos a convexidade quer a nível esquelético quer a nível alveolar definida respectivamente pela convexidade óssea de Rickets e ângulo ANB e distância A-B, mesmo tendo a maioria dos pacientes com ausências dentárias, foi no sentido de tentarmos perceber se nos pacientes acromegálicos existia uma relação esquelética de Classe III, com efeito progénico na aparência facial. Contudo não foram encontrados valores estatisticamente significativos, apesar de mais uma vez detetarmos valores médios menores nos acromegálicos do que nos doentes com adenoma não funcionante.

Tendo em conta que os valores médios de convexidade óssea são positivos quer nos doentes acromegálicos quer nos doentes portadores de adenomas não funcionantes da hipófise, podemos admitir que a dimensão vertical foi

mantida pelas próteses dentárias, aquando da tomada dos Rx, na medida em que, caso contrário, ocorreria rotação anterior da mandíbula, que causaria Classe III e portanto valores negativos de convexidade, típica dos idosos desdentados.

Apesar de positiva, os acromegálicos apresentam valores médios de convexidade menores do que nos adenoma não funcionante, o que poderá representar um crescimento efetivo a nível do mento. Desta forma, dado que o ponto pogónio avança, a convexidade diminuí.

A utilização do ângulo ANB e da distância A-B, para medirem ambos a relação anteroposterior maxilar e mandibular a nível alveolar, deveu-se ao facto de o ângulo ANB variar consoante a extensão da base craniana e esta poder também estar alterada nos doentes acromegálicos, enquanto a distância A-B é medida na Horizontal de Frankfurt, não dependendo assim de nenhum ponto relacionado com a base do crânio.

6.7 Relação da base do crânio com o comprimento mandibular

Segundo Cantu et al, em 1997, num estudo em doentes em fase de crescimento com carência de ST, o tratamento com ST estimula o crescimento cartilágneo na síncondrose eseno occipital, sendo o seu efeito mais evidente na base anterior do crânio e na mandíbula ⁽⁴⁵⁾.

No presente estudo, apesar de se tratar de doentes com hipersecreção de ST, não nos podemos esquecer que são indivíduos adultos, podendo justificar a não re-estimulação da cartilagem condilar e sim a reativação da aposição óssea. Apesar de o comprimento anterior do crânio não ser estatisticamente diferente quando comparados os 2 grupos, tendo em conta que observamos uma correlação significativa entre a comprimento da base do crânio e o comprimento mandibular quer nos acromegálicos, quer nos adenomas não funcionantes e como temos um comprimento mandibular maior nos acromegálicos significa que a base do crânio também está aumentada nos

acromegálicos, tal como se pode verificar pela média quando comparamos com os não funcionantes.

6.8 Relação das características da morfologia crânio facial e valores analíticos de ST e de IGF-I, tendo em conta o atraso provável de diagnóstico

Existe alguma controvérsia relativamente à ação da ST sobre as estruturas crânio faciais. Poucos estudos avaliaram o crescimento crânio facial em doentes com carência isolada de ST ou hipopituitarismo tratados com ST. A maioria dos estudos são retrospectivos, realçando a necessidade de estudos a longo prazo.

Segundo Carvalho LR et al, em 2005, o tratamento a longo prazo com doses padronizadas de ST pode resultar em características de acromegalia, caracterizadas por um aumento da mandíbula (20%) e pés (40%), especialmente nas raparigas. Contudo este estudo foi retrospectivo e os doentes foram avaliados apenas uma vez após tratamento prolongado com ST, assim a predisposição genética para o crescimento excessivo da mandíbula não pode ser estimada ⁽³²⁾.

Por este motivo, em 2009, Carvalho, LR et al, realizaram um estudo prospetivo, em que as medidas lineares do comprimento da base do crânio, da maxila e da mandíbula e a altura facial foram avaliados num estudo de acompanhamento para analisar o efeito da ST sobre a estrutura facial e/ou tipo de crescimento crânio facial ⁽³²⁾.

No mesmo estudo, os doentes com retrognatismo mandibular, com carência isolada de ST e hipopituitarismo, sujeitos a tratamento ST no início do estudo, apresentaram uma diferença estatisticamente significativa entre os valores da base posterior do crânio, mandíbula e terço inferior da face nas avaliações inicial e final, enquanto nos doentes tratados com ST, antes da primeira medição, tal não ocorreu. Este aumento não foi diretamente correlacionado com a duração do tratamento com ST e nem com o aumento dos níveis de

IGF-I. Além disso, todos os doentes mantiveram o seu padrão de crescimento crânio facial, nenhum deles desenvolveu desarmonia facial e não houve melhoria da harmonia facial de 14% das retrognáticas durante o tratamento com doses padrão de ST, embora o crescimento de extremidades, principalmente dos pés, pudesse ocorrer ⁽³²⁾.

No nosso estudo, observamos que a hipersecreção de ST de origem tumoral se associou ao aumento do comprimento mandibular, provavelmente, por estimulação do crescimento ao nível do mento, também ele podendo ser considerado uma extremidade.

CONCLUSÕES

7 Conclusões

1. Para além das extremidades, os Acromegálicos apresentam um comprimento do corpo mandibular maior que os portadores de adenomas não funcionantes da hipófise.
2. O aumento do corpo mandibular pode ser devido a um fenómeno de aposição óssea na região do mento.
3. IGF-I, correlaciona-se significativamente com o comprimento da base do crânio, o comprimento do maxilar e no limite da significância a relação com o comprimento da mandíbula.
4. Apenas a IGF-I se correlaciona com parâmetros cefalométricos independentemente do atraso do diagnóstico.

BIBLIOGRAFIA

8 Bibliografia

1. Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphan J Rare Dis.* 2008;3:1-17.
2. Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, Cazabat L, Young J. Acromegaly. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol.* 2009;23(5):555-74.
3. Jane JA Jr, Thapar K, Laws ER Jr. Acromegaly: historical perspectives and current therapy. *J Neurooncol.* 2001;54(2):129-37.
4. Carvalho D. Acromegalia. Prevalência e Patogênese das Repercussões Cardiovasculares. Porto: Medisa; 2000.
5. de Herder WW. Acromegaly and gigantism in the medical literature. Case descriptions in the era before and the early years after the initial publication of Pierre Marie (1886). *Pituitary.* 2009;12(3):236-44.
6. Paiva I, al. e. Portuguese epidemiology data. Abstract Book of the 88th Annual Meeting AES. 2006;3(784):840.
7. Katznelson L. Diagnosis and treatment of acromegaly. *Growth Horm IGF Res.* 2005;15 Suppl A:S31-S5.
8. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2009;94(5):1509-17.
9. Marie P. Sur deux cas d'acromegalie. Hypertrophie singulière non congenitale des extrémités superieures, inferieures et céphaliques. *Rev Med.* 1886;6:297-333.
10. Chanson P. [Acromegaly]. *Presse Med.* 2009;38(1):92-102.
11. Vitral RW, Tanaka OM, Fraga MR, Rosa EA. Acromegaly in an orthodontic patient. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006;130(3):388-90.
12. Gosau M, Vogel C, Moralis A, Proff P, Kleinheinz J, Driemel O. Mandibular prognathism caused by acromegaly - a surgical orthodontic case. *Head Face Med.* 2009;5:16.
13. Arafah BM, Nasrallah MP. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocr Relat Cancer.* 2001;8(4):287-305.

14. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary*. 1999;2(1):29-41.
15. Colao A, Merola B, Ferone D, Lombardi G. Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metabol*. 1997;82(9):2777-81.
16. Melmed S, Ho K, Klibanski A, Reichlin S, Thorner M. Clinical review 75: Recent advances in pathogenesis, diagnosis, and management of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metabol*. 1995;80(12):3395-402.
17. Nabarro JD. Acromegaly. *Clin Endocrinol*. 1987;26(4):481-512.
18. Sugata T, Myoken Y, Tanaka S. Acromegaly identified in a patient with a complaint of malocclusion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998;85(1):44-6.
19. Scacchi M, Cavagnini F. Acromegaly. *Pituitary*. 2006;9(4):297-303.
20. Gola M, Doga M, Bonadonna S, Mazziotti G, Vescovi PP, Giustina A. Neuroendocrine tumors secreting growth hormone-releasing hormone: pathophysiological and clinical aspects. *Pituitary*. 2006;9(3):221-9.
21. Dostálová S, Sonka K, Smahel Z, Weiss V, Marek J. Cephalometric assessment of cranial abnormalities in patients with acromegaly. *J Craniomaxillofac Surg*. 2003;31(2):80-7.
22. Taboada GF, van Haute FR, Corrêa LL, Casini AF, Gadelha MR. Etiologic aspects and management of acromegaly. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005;49(5):626-40.
23. Maiza JC, Vezzosi D, Matta M, Donadille F, Loubes-Lacroix F, Cournot M, et al. Long-term (up to 18 years) effects on GH/IGF-1 hypersecretion and tumour size of primary somatostatin analogue (SSTa) therapy in patients with GH-secreting pituitary adenoma responsive to SSTa. *Clin Endocrinol*. 2007;67(2):282-9.
24. Lux CJ, Conradt C, Burden D, Komposch G. Three-dimensional analysis of maxillary and mandibular growth increments. *Cleft Palate Craniofac J*. 2004;41(3):304-14.

25. Proffit WR, Fields HW, al. e. Ortodontia Contemporânea. 3ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
26. Enlow DH, Hans MG. Essencials of Facial Growth. Philadelphia: W.B.Sauders; 1996.
27. Carlson DS. Theories of Craniofacial Growth in the Postgenomic Era. Semin Orthod. 2005;11:172-83.
28. Mao JJ, Nah HD. Growth and development: hereditary and mechanical modulations. Am J Orthod Dentofac Orthop. 2004;125(6):676-89.
29. Sarnat BG. Normal and abnormal craniofacial growth. Some experimental and clinical considerations. Angle Orthod. 1983;53(4):263-89.
30. Abramovich A. Embriología de la región maxilofacial. 3ª edición. Buenos Aires: Panamericana; 1997.
31. Sperber GH. New insights in facial development. Sem Orthod. 2006;12(1):4-10.
32. de Faria ME, Carvalho LR, Rossetto SM, Amaral TS, Berger K, Arnhold IJ, et al. Analysis of craniofacial and extremity growth in patients with growth hormone deficiency during growth hormone therapy. Horm Res. 2009;71(3):173-7.
33. Funatsu M, Sato K, Mitani H. Effects of growth hormone on craniofacial growth. Angle Orthod. 2006;76(6):970-7.
34. Lemos MC, Gomes L, Bastos M, Leite V, Limbert E, Carvalho D, et al. PROP1 gene analysis in Portuguese patients with combined pituitary hormone deficiency. Clin Endocrinol. 2006;65(4):479-85.
35. Carvalho D, Figueiredo S, Pignatelli D, Fonseca M, Castedo JL, Bacelar C, et al. Clinical Experience with Somatrem in Growth Hormone Deficiency. Act Ped Scand. 1988;343:240-1.
36. Oliveira-Neto LA, Melo MF, Franco AA, Oliveira AH, Souza AH, Valença EH, et al. Cephalometric features in isolated growth hormone deficiency. Angle Orthod. 2011;81(4):578-83.

37. Gregoret J, et al. Ortodoncia y cirugía ortognática - diagnóstico y planificación. 2ª Edição. Madrid: NM ediciones; 2008.
38. Ricketts RM. Cephalometric analysis and synthesis. Angle Orthod. 1961;31(3):141-56.
39. Gebeck TR, Merrifield LL. Orthodontic diagnosis and treatment analysis-- concepts and values: Part II. Am J Orthod Dentofac Orthop. 1995;107(5):541-7.
40. Graber TM, Vanarsdall RL Jr, Vig KWL. Orthodontics – Current Principles & Techniques. 4th edition. Philadelphia.Elsevier Mosby; 2005.
41. Wilson CB. Role of surgery in the management of pituitary tumors. Neurosurg Clin N Am. 1990;1(1):139-59.
42. Morford LA. Influence of age, gender, and geographic origin cephalometric measurements. The Preliminary Program for IADR/AADR/CADR 89th General Session and Exhibition. 2011:16-9.
43. Snyder PJ. Gonadotroph cell adenomas of the pituitary. Endocr Rev. 1985;6(4):552-63.
44. Snyder PJ. Gonadotroph adenomas. Massachussets: Blackwell Science; 2002.
45. Cantu G, Buschang PH, Gonzalez JL. Differential growth and maturation in idiopathic growth-hormone-deficient children. Eu J Orthod. 1997;19(2):131-9.

ANEXOS

9 Anexos

- Anexo 1 Autorização para a realização do Projeto de Investigação
- Anexo 2 Descrição sumária do projeto de investigação sobre as alterações dentárias e da esquelética facial em doentes acromegálicos, para informação do doente
- Anexo 3 Questionário sobre Alterações Dentárias e da Esquelética Facial em Doentes Acromegálicos
- Anexo 4 Questionário sobre Alterações Dentárias e da Esquelética Facial em Doentes Acromegálicos
- Anexo 5 Esquematização dos diferentes parâmetros cefalométricos avaliados

ANEXO 1



Ministério da Saúde



Hospital de S. João, E.P.E.

Exma. Sra.
Dra. Ana Cristina Gião Carvalho

00.10710 10010

Sua referência

Sua comunicação de

Nossa referência

Data N.º

ASSUNTO

Autorização para a realização de Projecto de Investigação

Projecto de Investigação – “Estudo das alterações dentárias e da esquelética facial em doentes acromegálicos”

Junto envio em anexo cópia do parecer e da aprovação da Comissão de Ética para a Saúde, bem como autorização do Conselho de Administração sobre o referido projecto, para dar início à sua investigação.

Com os melhores cumprimentos.

Porto, 5 de Novembro de 2010

O Secretário da Comissão de Ética para a Saúde

P. do Brito
Dr. Pedro Brito

Na resposta indicar a «Nossa referência». Em cada ofício tratar-se de um assunto.

H.S.J. - Mod. 1-D - 80 gr. Pré-Print COD. 531011



A Direcção Clínica / 40

2/11/10

SECRETARIA DE ADMINISTRAÇÃO

2/11/10

AUTORIZADO

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO @ REUNIÃO DE
104.000.000.000.000 04 NOV. 2010

Dr. José Oliveira
Dr. Margarida Tavares
Belenense Brito Porto

Administração Hospitalar
Direcção Clínica
Entidade Decisora

No CA em presença
fornecido à DC.
2.11.2010

Exma. Sra.
Dra. Margarida Tavares
Directora Clínica do Hospital de São João EPE

Assunto: Parecer da Comissão de Ética para a Saúde do Hospital de São João

Projecto de Investigação – “Estudo das alterações dentárias e da esquelética facial em doentes acromegálicos”

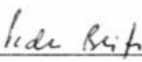
Investigadora Principal: Dra. Ana Cristina Gião carvalho

Junto envio a V. Exa. para obtenção de decisão final do Conselho de Administração o parecer elaborado pela Comissão de Ética para a Saúde relativo ao projecto em epígrafe.

Com os melhores cumprimentos.

Porto, 2 de Novembro de 2010

O Secretário da Comissão de Ética para a Saúde



Dr. Pedro Brito

ANEXO 2

Descrição sumária do projeto de investigação sobre as alterações crânio faciais em doentes acromegálicos, para informação do doente

Objetivos do estudo:

- Caracterizar as manifestações clínicas e avaliar as alterações crânio faciais de uma população portuguesa de doentes com Acromegalia.
- Correlacionar alterações crânio faciais com os marcadores bioquímicos de atividade da doença.

Para isso é necessário efetuar:

Exame clínico geral e da boca para eliminar a possibilidade de existirem outros problemas associados;

Exame radiográfico (3 radiografias), uma para ver todos os dentes (Rx Panorâmico) e duas para fazer medições da face (Telerradiografia de perfil e frontal);

Impressões do maxilar superior e inferior para posterior confeção de modelos de estudo (para registo e arquivo caso clínico).

Todos os procedimentos envolvidos (consultas, modelos de estudo, realização de radiografias, panorâmica e telerradiografia de perfil e frontal, estudo cefalométrico) serão realizados no Serviço de Estomatologia do Hospital de São João, sem encargo para os doentes.

Os resultados do seu estudo poderão ser-lhe cedidos, se o pretender, após a conclusão deste projeto de investigação.

Tomei conhecimento:

Data _____

Assinatura _____

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

*Considerando a "Declaração de Helsínquia" da Associação Médica Mundial
(Helsínquia 1964; Tóquio 1975; Veneza 1983; Hong Kong 1989; Somerset West 1996 e Edimburgo 2000)*

Alterações crânio faciais em doentes Acromegálicos

Eu, abaixo-assinado, (nome completo do doente)

_____, compreendi a explicação que me foi fornecida acerca do meu caso clínico e da investigação que se tenciona realizar, bem como do estudo em que serei incluído. Foi-me dada a oportunidade de fazer as perguntas que julguei necessárias, e de todas obtive resposta satisfatória.

Tomei conhecimento de que, de acordo com as recomendações da Declaração de Helsínquia, a informação ou explicação que me foi prestada versou os objetivos, os métodos, os benefícios previstos, os riscos potenciais e o eventual desconforto, nomeadamente a realização do estudo radiográfico (radiografia panorâmica e telerradiografia de perfil e frontal). Além disso, foi-me afirmado que tenho o direito de recusar a todo o tempo a minha participação no estudo, sem que isso possa ter como efeito qualquer prejuízo na assistência que me é prestada.

Por isso, consinto que me seja aplicado o método, o tratamento ou o inquérito proposto pelo investigador.

Data: ____ / _____ / 20__

Assinatura do doente:

O Investigador responsável:

Nome: Ana Cristina Gião Carvalho

Assinatura:

ANEXO 3

Questionário sobre Alterações Crânio Faciais em Doentes Acromegálicos

Nome Completo: _____

Nº Processo Hospitalar _____ **Nº de Código** _____

Data Nascimento: _____ **Idade** _____ anos

Género: Masculino Feminino

Residência Rua, Av: _____

Andar: _____

Código Postal: _____

Telef/Telem: _____

Profissão: _____

Médico Dentista _____

Contacto _____

ANEXO 4

Questionário sobre Alterações Crânio Faciais em Doentes Acromegálicos

Nº de Código: _____

Género: Masculino Feminino

Raça : _____

Idade: _____ anos

Data 1º Diagnóstico: ____/____/____

Atraso provável do Diagnóstico: _____

Motivo Consulta Diagnóstico: _____

_____ :

História Médica Anterior

Medicação: _____

Alergias: _____

História da Doença

- **Níveis basais de somatotrofina:** _____
- **Níveis Basais de IGF1:** _____

- **Características do Tumor:** Microadenoma Macroadenoma

- **Hipopituitarismo (reserva hipofisária):** Sim Não

- **Cirurgia:** Sim Não

- **Radioterapia:** Sim Não

- **Terapêutica médica**
 - **Agonistas dopaminérgicos:** Sim Não

 - **Análogos da somatostatina:** Sim Não

 - **Anatagonistas dos receptores da somatotrofina:** Sim Não

Exame Clínico

- **Perfil:** Côncavo Protrusivo Progénico
 Convexo Retrusivo Retrogénico
- **Ângulo Nasolabial:** Aberto Fechado
- **Sulco Labiomentoniano:** Alto Profundo Inexistente
- **Ângulo Gónico:** Aberto Fechado
- **Tipo de Face:** Curta Média Comprida
- **Terços Faciais:** 1/3 Superior _____
 1/3 Médio _____
 1/3 Inferior _____
- **Simetria Facial:** Sim Não
- **Lábios:** Normal Espessos Finos
- **Nariz:** Normal Grande Pequeno
- **Mento:** Normal Retruido Protruido
 Desviado E Desviado D

Exame Dentição

- **Higiene Oral:** Boa Regular Má
- **Periodonto:** Inflamação Hiperplasia Retração
 Sangramento Tártaro Perda Inserção

• **Índice CPO**

18 17 16 15 14 13 12 11 21 22 23 24 25 26 27 28

48 47 46 45 44 43 42 41 31 32 33 34 35 36 37 38

Legenda: 0 - Dente são

- 1 - Dente cariado
- 2 - Dente restaurado, com cárie
- 3 - Dente restaurado, sem cárie
- 4 - Dente ausente devido cárie
- 5 - Dente ausente por outra razão
- 6 – Selante
- 7 – Ponte, Coroa, Implante
- 8 – Dente não erupcionado
- 9 - Excluído
- T – Traumatismo (Fractura)

- **Relação Molar Direita:** CLASSE I CLASSE II CLASSE III
- **Relação Molar Esquerda:** CLASSE I CLASSE II CLASSE III
- **Relação Canina Direita:** CLASSE I CLASSE II CLASSE III
- **Relação Canina Esquerda:** CLASSE I CLASSE II CLASSE III
- **Mordida Cruzada:** Posterior **D** Posterior **E** Posterior Bilateral
Anterior

- **Linha Média Maxilar em relação à linha média da face:**

CENTRADA DESVIO PARA A DIREITA DESVIO PARA A ESQUERDA
 _____ mm _____ mm

- **Linha Média Mandibular em relação à linha média da face em Abertura max:**

CENTRADA DESVIO PARA A DIREITA DESVIO PARA A ESQUERDA
 _____ mm _____ mm

- **Linha Média Mandibular em relação à linha média da face em MIC:**

CENTRADA DESVIO PARA A DIREITA DESVIO PARA A ESQUERDA
 _____ mm _____ mm

- **Sobremordida Horizontal:** _____ mm

- **Sobremordida Vertical:** _____ mm

- **Freio Lingual:** Curto Normal

Estudo de Modelos

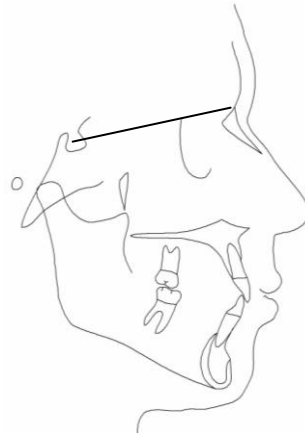
- Forma da Arcada Superior: U V Ω
- Forma da Arcada Inferior: U V Ω
- Simetria da Aracada: Sim Não
- DDM Maxilar: _____
- DDM Mandibular: _____
- Apinhamento Aparente: _____mm
- Espaço residual: _____mm
- Distância Intercanina: _____mm
- Distância Intermolar: _____mm
- Curva Spee: Normal Aumentada Invertida

ANEXO 5

Esquematização dos diferentes parâmetros cefalométricos avaliados

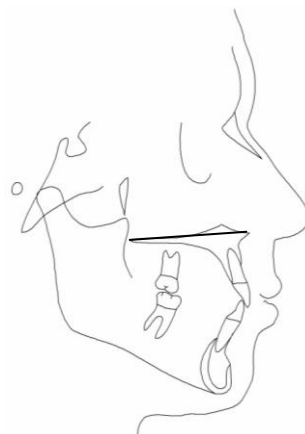
1 - Fatores relacionados com Base do Crânio

1.1 – Comprimento Base Crânio (S-Na)



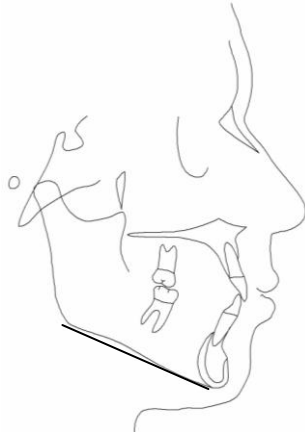
2 - Fatores relacionados com Maxila

2.1 – Comprimento Maxilar (ANS/PNS)

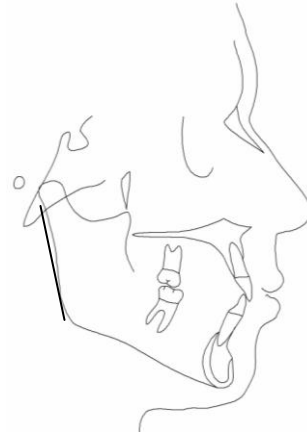


3 - Fatores relacionados com Mandíbula

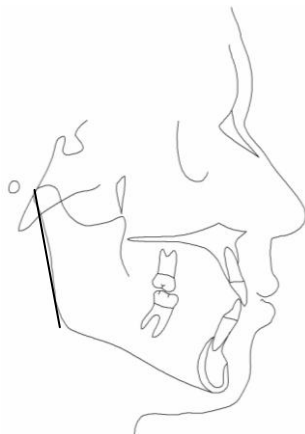
3.1 – Comprimento Mandibular (Go-Me)



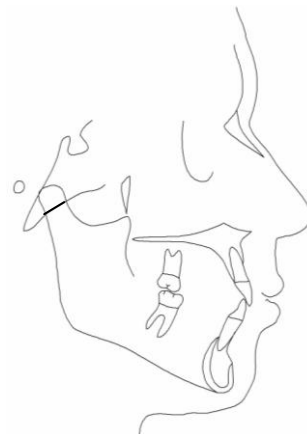
3.2 – Altura do Ramo (Ar- Go)



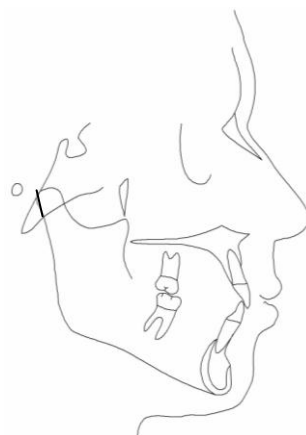
3.3 – Comprimento do Ramo (Co-Go)



3.4 – Largura Córdilo

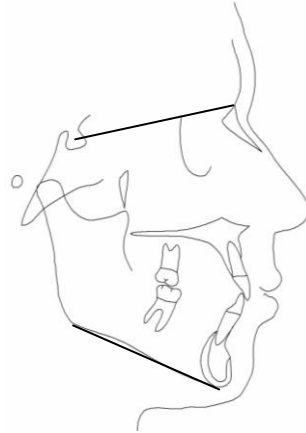


3.5 – Altura do Córdilo (Co-Ar)



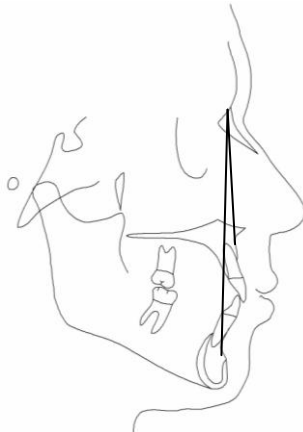
4 - Fatores relacionados Base do Crânio/Mandíbula

4.1 – Relação da Base do Crânio/Comprimento da Mandíbula

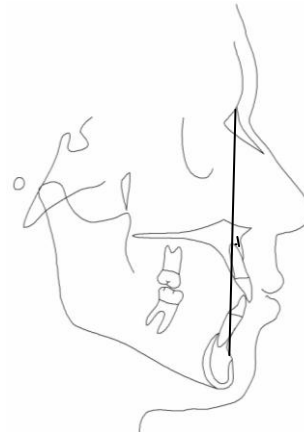


5 - Fatores relacionados Maxila/Mandíbula

5.1 – Ângulo ANB



5.2 – Convexidade



5.3 – Distância A-B

