

Tse já corrigido, de  
acordo com os sugestões de  
Banca Examinadora  
Piracicaba 27/09/1985.

Antonio  
Orientador de Tese  
Coordenador de PG de FOP.

MARIA DE FÁTIMA NEPOMUCENO

- Bióloga -

ESTUDO DA CORRELAÇÃO ENTRE A FIBROMATOSE  
GENGIVAL E AS ALTERAÇÕES DOS NÍVEIS DE  
GONADOTROFINAS E DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO

Tese já corrigida  
de acordo com as  
sugestões da Comissão  
Examinadores.

Piracicaba, 02/09/85



Orientador do Programa  
e Coordenador da C.P.B. da FOP.

Orientador: Prof. Dr. MOUSTAFÁ MOHAMMAD EL-GUINDY

Tese apresentada à Faculdade de  
Odontologia de Piracicaba da  
Universidade Estadual de Campi-  
nas, para a obtenção do grau de  
mestre em Biologia e Patologia  
Buco Dental.

PIRACICABA - SP  
1984

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL

Aos meus pais, Waldomiro e Paula, que através da dedicação e orientação proporcionaram minha formação.

Aos meus irmãos,

Nelson, pelo exemplo de força de vontade e dedicação ao trabalho e à família e pelo apoio em todos os momentos,

Hélio, pela amizade, incentivo e companheirismo,

Ofereço este trabalho

Ao Professor Doutor Moustafa Mohammed El Guindy  
por tudo que me ensinou desde os tempos da graduação,  
pelo incentivo dado na continuidade dos meus estudos  
e pela excelente orientação, que possibilitou a elab-  
oração deste trabalho e contribuiu de forma decisi-  
va para a minha formação científica.

Meu respeito e agradecimentos

## AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Osley Paes de Almeida, coordenador do Curso de Pós-Graduação do Departamento de Biologia e Patologia Buco-Dental, da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, UNICAMP, pelo apoio e interesse demonstrado quanto a realização do meu trabalho;

Ao Professor Doutor Antonio Carlos Ferraz Corrêa, Ex-Coordenador dos Cursos de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, UNICAMP, pelo incentivo durante o curso;

Ao Professor Doutor Lourenço Bozzo, Professor ~~titular~~ da Área de Patologia, pela valiosa colaboração durante a realização deste trabalho;

Ao Professor Doutor Mário Roberto Vizioli, Professor ~~Titular~~ da Área de Patologia, pela atenção e amizade dispensada;

Ao Doutor Rodolfo Rizzi, do Laboratório Plimorlarbor, pela excelente orientação na realização da parte prática deste trabalho;

A Doutora Iliana Athié Lima, dentista do S.O.M. (Serviço Odontológico Municipal) pela seleção e encaminhamento de pacientes;

A todos os colegas do Curso de Pós-Graduação e especialmente a Eliete Luciano, pela amizade, colaboração e sugestões durante a realização da etapa experimental;

A Professora Suely Soliane, secretária do Curso de Pós-Graduação, pela grande atenção e delicadeza sempre dispensada;

A equipe da Biblioteca da Faculdade de Odontologia pela eficiência e simpatia;

A Maria Aparecida Simoni pela colaboração da datilografia dos originais deste trabalho;

Ao senhor Adário Cangian, pela elaboração e montagem da documentação fotográfica;

Aos meus amigos, especialmente Elaine e Reinaldo Zanin, Henriette Ribeiro da Silva, Cecília Sampaio Piedade e Paulo Sérgio Dédalo pela grande motivação e apoio dados na fase conclusiva deste trabalho;

A todos aqueles que direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desta pesquisa.

-INDICE-

Introdução.....	02
I. Revista de Literatura.....	04
II. Material e Métodos.....	30
III. Resultados.....	46
IV. Discussão.....	59
V. Sumário.....	71
VI. Bibliografia.....	75

## INTRODUÇÃO

## INTRODUÇÃO

A fibromatose gengival é uma doença bucal caracterizada por hiperplasia celular que determina o aumento excessivo nos tecidos gengivais, podendo ocorrer espontaneamente ou através da indução por drogas.

O tecido afetado apresenta-se de forma aderente a superfície óssea, sendo relativamente imóvel, podendo às vezes estender-se para a região do palato, dificultando o processo mastigatório.

A hiperplasia gengival induzido por drogas consiste numa complicação durante o tratamento com difenil hidantoína (D.P.H.) também conhecida como dilantina, droga utilizada como medicamento no controle da epilepsia.

A fibromatose gengival espontânea, decorre através de uma manifestação hereditária ou como consequência da disfunção endócrina.

A possível correlação entre o equilíbrio hormonal envolvendo alterações dos níveis das gonadotrofinas e hormônio do crescimento, aspectos nutritivos e a indução da fibromatose gengival é investigada no presente trabalho.

REVISTA DA LITERATURA

## REVISTA DE LITERATURA

Segundo Emerson (1965) o tecido hiperplásico pode estar presente na região das tuberosidades maxilar ou mandibular, sendo que o alargamento tecidual varia de acordo com a evolução do processo, tendo porém aparência simétrica, firme e sem alteração na cor gengival.

De acordo com Abe e col (1973) o tecido é aderente a superfície óssea sendo relativamente imóvel, podendo às vezes estender-se para a região do palato e dificultando o processo mastigatório.

O espessamento pode ser generalizado envolvendo toda a gengiva da maxila e da mandíbula, ou ser apenas parcial, envolvendo somente porções localizadas da maxila e mandíbula (Jorgenson e Coker, 1974).

Zegarelli e col (1969) estudaram a natureza do tecido hiperplásico, observando que o mesmo é composto de tecido conjuntivo, fibras colágenas e fibrócitos localizados e esparsos.

De acordo com os mesmos autores, essas alterações histológicas indicam uma evolução be

nigna.

Para Raesthe e col (1978) este aumento de espessura nas fibras naturais da gengiva se manifesta como um alargamento grosseiro, não hemorrágico e de constituição firme, sendo que na mucosa hiperplásica palatina encontra-se um excesso de colágeno que pode ser segregado e é corado com corantes específicos. Ainda de acordo com esses mesmos autores, as fibras colágenas estão dispostas em bandas e uma inflamação crônica com infiltração celular são observadas na base da gengiva.

A presença de células gigantes multinucleadas em casos de fibromatose gengival foi constatada por Rushton (1957), o qual considerou aquelas células como fibroblastos.

É muito comum o envolvimento da superfície palatina, das protuberâncias do maxilar e superfície abaixo dos alvéolos na patologia.

O alargamento gengival parcial envolvendo somente porções localizadas tem sido denominado de fibromas simétricos.

Witkop e col (1971) salientou porém que esta classificação é incorreta, pois a lesão não é um tumor como este termo sugere e propôs fibromatose gengival simétrica como uma denominação mais adequada em termos patológicos.

Uma outra classificação foi proposta por Jorgenson e Coker que determinaram dois tipos básicos de fibromatose, a fibromatose gengival generalizada e a fibromatose gengival local, também chamada de amena.

A fibromatose gengival foi relatada inicialmente por Gross (1856) e hoje sabe-se que pode ocorrer espontaneamente ou através da indução de drogas.

A hiperplasia gengival induzida por drogas foi relatada inicialmente por Kimball (1939) que propôs este aspecto como uma complicação durante o tratamento com difenil hidantoína (D.P.H.), também conhecida como hidantoína, dilantina ou sódio fenitoína.

Esta droga é um derivado da glicoliluréia e estruturalmente é relatada como um barbitúrico estabilizador das células nervosas contra a hiperexcitabilidade, pois regula efetivamente atividades bioelétricas estabilizando a excitabilidade de células nervosas (Toman, 1949; Morrel et al, 1958 ; Orosco and Sabelli, 1968).

Clinicamente, a difenil hidantoína tem sido usada no controle da epilepsia psicomotora desde o primeiro relato de sua atividade anti-convulsões (Putnan and Merrit, 1937; Faurbye e col, 1939;

Green, 1969), entretanto o uso clínico da droga estava crescendo, tendo sido usada entre outros casos no tratamento de arritmias cardíacas (Harris and Korknot, 1950) e controle do alcoolismo (Wash, 1962).

Sabe-se que o uso desta droga pode causar uma série de perturbações secundárias como a fibromatose gengival, hipertricose (anomalia que se caracteriza pelo aparecimento de longos pelos pelo corpo); disfunções gastro intestinais, erupções na pele e alterações no sistema hemato-poético entre outros, sendo que este lado específico do efeito pode desaparecer somente depois de uma interrupção na medicação.

Kimball and Horan (1939) citam em seus trabalhos, pacientes que após a interrupção da medicação, mostraram uma regressão contínua no alargamento gengival até a normalização da gengiva.

Merrit and Putnan, (1939), e Esterberg and White, (1945), fizeram as mesmas constatações em relação à hipertricose e inflamação facial.

A incidência de hiperplasia causada pelo uso da difenilhidantoína abrange 50% dos pacientes que se utilizam deste medicamento sendo que este aspecto do efeito da droga tem se tornado um problema de saúde bucal. (JORGERSON and COCKER, 1971).

Segundo Larmas (1977) a indução da fibromatose gengival pelos derivados da dilantina é um fato aceito por muitos autores, porém o mecanismo de indução não é ainda bem conhecido e a questão da inflamação ser uma reação primária ou secundária continua em aberto.

A dosagem terapêutica de difenilhidantoína em pacientes epiléticos é de 100 a 600 mg por dia e em outros casos, como arritmia cardíaca é de 100 a 300mg por dia, sendo a dosagem própria determinada de acordo com cada caso, porém dentro dessas concentrações.

Hine and Kozeika (1941) e Noach et al (1958) encontraram altas concentrações de DPH, livre nos rins, fígado e glândulas salivares, 5 minutos após a injeção de 22 mg de D.P.H. marcado com radioisótopo ( $C_{14}$ ) em ratos.

A concentração de difenil hidantoína livre na saliva dos animais era particularmente alta e isto tem sido relatado como uma possível afinidade da droga com os tecidos periodontais (Steimberg et al, 1975 e Conard et al, 1974).

O metabolismo da difenilhidantoína, é passível de mudanças relativas a influência da variabilidade gênica, idade e presença de medicação com outras drogas (Glickman e Lewitus, 1941).

As características clínicas de difenil hidantoína na indução de hiperplasia gengival tem sido objetivo de muitos estudos, onde concluiu-se que o primeiro sinal clínico se caracteriza por uma sensibilidade gengival, alargamento e avermelhamento da gengiva e uma tendência para o sangramento fácil.

Mais tarde, pequenas granulações se estendem pela gengiva livre marginal e papila interdental.

De maneira gradual e progressiva as granulações se tornam firmes e mostram uma cor mais normal e superfície melhor estruturada.

Com o aumento de tamanho e espessura da papila interdental e da gengiva livre marginal, a coroa dental vai sendo coberta progressivamente deixando entretanto uma área da superfície do esmalte, exposta em cada dente (Zinskin et al., 1941); (Reader, 1950, Aas, 1963).

Especialmente os dentes anteriores da cavidade bucal exibe uma larga e sólida massa de tecido, que é resitivante mesmo após remoção cirúrgica.

Em inúmeros estudos realizados, tem sido encontrados diferentes graus de severidade em relação a fibromatose gengival, tendendo esta anomalia se mostrar em maior grau de severidade quando há

aumento de concentração de difenilhidantoína na saliva (Baboock and Nelson, 1964).

Uma das sugestões iniciais acusava como causa do alargamento gengival durante o tratamento com difenilhidantoína, uma deficiência de vitamina C (Kimball, 1939); sendo esta sugestão confirmada por Frankel em 1940.

Em 1945, Esterberg and White mostraram que uma elevação terapêutica de ácido ascórbico de 0,2 para 1,12 mg em pacientes que apresentavam a fibromatose induzida pela difenilhidantoína foi incapaz de produzir qualquer efeito significativo evidenciando assim, que a baixa quantidade de ácido ascórbico não era a causa principal do sintoma estudado.

Características clínicas como hipertríose, aumento do libído e mudanças patológicas nas glândulas adrenais associadas a fibromatose gengival durante a medicação com difenilhidantoína tem sugerido uma possível indução hormonal para o aumento da gengiva tendo como base distúrbios endócrinos ocasionados pela difenilhidantoína.

O aumento na concentração do colágeno causado por difenilhidantoína foi sugerido por Eballi et al (1971) como possível mecanismo da hiperplasia.

É importante ressaltar que a fibromatose observada em pacientes que tomavam difenilhidantoína e apresentavam dentes bem separados é pequena e a ausência total de alargamento gengival foi observada em indivíduos sem dentes.

Nuki e Cooper (1972) observaram que a inflamação gengival e irritação local são pré-requisitos para o alargamento gengival.

Reynolds e Kirkham (1980) referem-se a casos moderados de hiperplasia que evoluíram para um quadro mais severo e mesmo para a periodontite, durante o uso de difenilhidantoína, sendo que alguns aspectos da dentição agem como agravantes e que a higiene oral é um outro fator bastante importante na inibição e redução da fibromatose gengival.

A fibromatose gengival espontânea é aquela que decorre provavelmente através de uma manifestação hereditária ou de possível manifestação de disfunção endócrina.

Quanto a manifestação hereditária de fibromatose gengival não se pode determinar com exatidão o mecanismo de herança responsável por esta anomalia.

Beker et al (1957) consideram esta alteração tecidual hereditária autossômica recessiva em alguns casos e dominantes em outros casos.

Em estudos relacionados por Savara e col (1954), em uma família que apresentavam fibromatose gengival, foi observado que dos sete filhos do casal, seis apresentavam hiperplasia, sendo que o pai apresentava a anomalia e a mãe não.

As crianças portadoras desta anomalia foram clinicamente examinadas e apresentavam índices normais de saúde geral determinada através de análises de sangue e determinação de médias de maturação esquelética, observando-se entretanto na criança mais velha uma ligeira eosinofilia.

Este caso citado evidencia possivelmente uma herança autossômica dominante.

Jã Witkop e col (1971) identificaram severas síndromes que haviam sido descritas tendo como base a fibromatose gengival.

Através de suas observações, foram identificadas cinco formas bem definidas de síndromes genéticas em que o alargamento gengival é constantemente encontrado.

A fibromatose gengival associada ao hirsutismo, (presença de pelos por todo o corpo de maneira excessiva), também foi uma observação frequente, e possivelmente a fibromatose gengival isolada não é a mesma anomalia que a fibromatose gengival associada ao hirsutismo.

O aparecimento de mais de um indivíduo em uma família com idêntico conjunto de anormalidades associada torna favorável a hipótese de heterogenia genética, isto é, quando uma desordem genética que a primeira vista parece uniforme e através de estudos cuidadosos pode-se demonstrar que ela é composta de várias desordens separadas.

Witkop e col. identificaram um caso de um representante de uma família em que a fibromatose gengival aparece como sendo uma característica dominante.

Este indivíduo apresentava um brando alargamento no osso facial, era alérgico e também portador de uma deficiência auditiva.

Outros membros da mesma família, também com fibromatose gengival apresentam deficiências auditivas e também tendência alérgica.

Rapp e col. (1955) também identificaram em um caso esporádico, o alargamento gengival associado com a alergia. A descrição clínica e histológica deste caso não foram típicas da fibromatose gengival sendo que a característica principal do alargamento gengival era uma inflamação natural.

Também Humphrey (1866) e Waterman (1869) em primeiros trabalhos de pesquisas sobre a fibromatose gengival, associaram esta anomalia à surdez.

Jorgenson e Coker (1974) sugerem que esta associação de anormalidades em um único indivíduo de uma família, pode ser devido a pleiotropia, efeito de um único gene mutante determinando várias anomalias ou vários genes mutantes segregados juntos.

Uma explicação alternativa dada pelos mesmos autores citados acima, sugere que a deficiência auditiva seja consequência de alergia ou mesmo dos medicamentos utilizados no tratamento desta alergia.

Apontaram ainda outras anomalias, como retardo mental, epilepsia, tumores no tecido ósseo e estrabismos entre outras, já foram associadas a fibromatose, sendo que exames rotineiros de laboratório não apresentavam nenhuma anormalidade em comum entre os portadores destas síndromes.

A saúde dos pacientes era boa em termos gerais e os dentes eram normais em média, formato e número.

É importante frisar que dos pacientes observados e citados em questão, nenhum deles tinham tomado drogas que pudessem induzir o alargamento gengival.

Em contrapartida, Jorgenson e Coker também descreveram em seus trabalhos, casos em que a fibromatose gengival figura como uma herança autossômica recessiva.

Em uma família onde o casal parental era consanguíneo e não apresentavam alargamento gen-

gival, vários de seus descendentes eram portadores de tal anomalia.

Presume-se que o gene anômalo foi transmitido por várias gerações por descendentes heterozigotos que não eram afetados.

A consanguinidade entre os parentais pode resultar em homozigose na descendência, o que manifestaria a doença.

Em 1978, Kilpnen e col. descreveram o caso de uma família com oito crianças, das quais seis foram afetadas pela fibromatose gengival hereditária.

Os pais não eram afetados, mas a doença tinha ocorrido em parentes maternos, mostrando aí uma possível herança autossômica recessiva.

As crianças desta família apresentavam uma síndrome caracterizada pela hiperplasia e retardo no desenvolvimento físico, sendo que esta associação não tinha ainda sido relatada em casos vistos anteriormente e nem encontrados em um primo das crianças que era afetado pela hiperplasia, porém com desenvolvimento físico compatível com sua idade.

O desenvolvimento mental das crianças era normal e tinham um bom rendimento escolar.

As duas crianças mais severamente afetadas foram examinadas por pediatras e não apre-

sentavam qualquer deficiência de absorção alimentar no trato digestivo e nem se acusou qualquer anomalia em exames hematológicos.

Segundo Perheentupa (1970) o retardo no crescimento pode ser causado por insuficiência de hormônio do crescimento.

Analisando a árvore genealógica da família, Kilpinen e col. puderam constatar que uma ancestral dessas crianças nunca desenvolveu suas características sexuais secundárias, tinha baixa estatura e apresentava acentuada fibromatose gengival.

A lesão envolvendo a mucosa oral pode ser relacionada com alterações hipofisárias, visto que o lobo anterior da hipófise desenvolve-se a partir de uma invaginação da cavidade oral.

Casos de lesões duplas são conhecidas em outras condições, por exemplo, insuficiência hipofisária foi constatada em pacientes com lábios e palato rachados, segundo Rimon e Schimke (1971).

Ruterfurd (1931) e Houston e Shotts (1966), postularam em seus trabalhos que anomalias na secreção do hormônio do crescimento pode estar associado a hiperplasia gengival e também a outras anomalias como distrofia corneal.

Raesthe e col. (1978) estudaram o caso de uma família que apresentava inúmeros casos de hiperplasia gengival e traçaram a árvore genealógica

gica por três gerações e a ocorrência de indivíduos afetados sugeriu um modo dominante de herança que apresentava uma penetrância variável, isto é, a expressividade gênica pode variar de severa a suave, e os membros de uma mesma família podem expressar a mesma deficiência gênica de maneiras diferentes, variando também o nível da severidade. Em alguns indivíduos o gene não é penetrante, isto é, o indivíduo transmite o gene para seus descendentes, mas não apresentam nenhuma deformação aparente, se caracterizando portando como portador.

Dos vinte e seis membros da família, doze eram portadores da anomalia sendo sete homens e cinco mulheres.

Na árvore genealógica apresentada no trabalho em questão, duas mulheres tinham morrido antes do início da investigação. Através de informações da família pode-se constatar que uma delas era muito pequena e não desenvolveu características sexuais secundárias.

Estas declarações levaram os autores a postularem a possibilidade de deficiência na secreção do hormônio do crescimento, retardando em consequência o crescimento.

Estudos clínicos dos indivíduos portadores da anomalia demonstraram que havia uma gama de expressões da fibromatose, sendo que algumas apre

sentavam uma severa hiperplasia gengival e um aumento bilateral na espessura da mucosa palatina com superfície rugosa e uma forma mais branda às vezes limitada apenas ao alargamento da gengiva.

A variação na expressividade da anomalia era bastante evidente na última geração onde havia crianças afetadas em vários graus e outras não afetadas.

A fibromatose gengival mais severa pode ser observada em um dos garotos que apresentava claramente retardo no crescimento devido a pequena quantidade de hormônio do crescimento secretado, sendo que o garoto começou a receber uma terapia a base deste hormônio tendo resposta positiva ao tratamento.

É importante salientar que indivíduos não afetados passaram as características aos descendentes, mostrando que a penetrância gênica pode ser uma forma de transmissão das características nas famílias que sofrem de hiperplasia gengival.

Trabalhos realizados por Sutcliffe e col. (1972), através da observação de 127 adolescentes entre idade de 11 a 17 anos (73 garotos e 54 garotas), mostraram que a prevalência de gengivite ocorria por volta dos 12 anos, o que coincide com o ponto de vista de vários autores que existe um aumento de sensibilidade gengival associada com

a puberdade, sendo que este aspecto é reforçado por observações encontradas no mesmo trabalho, onde se observou que as garotas atingiam seu ponto máximo de gengivite antes dos garotos e a distribuição pela idade solidificava mais a hipótese que o aumento no índice de gengivite era associado a puberdade.

É importante ressaltar que a quantidade de inflamação gengival encontrada na puberdade não é somente influenciada por este estágio pelo qual a criança está passando, visto que a gengiva está sensível a irritação que pode ter origem a partir de inúmeros fatores locais em adição ao modelo original de limpeza oral.

Em pesquisa realizada por Sutcliffe e col (1968), onde foram observadas 870 crianças com 13 e 14 anos de idade, o mais potente dos fatores investigados foi a limpeza oral, que entretanto foi descartado do estudo como único aspecto responsável pela inflamação gengival, pois concluiu-se que outros fatores podem ser mais decisivos na indução de anomalias gengivais.

Sutcliffe, postula ainda que a irritação gengival na puberdade está bem caracterizada pelas mudanças de concentração e circulação de hormônios sexuais que podem determinar um aumento na resposta tecidual para irritações e sugere que o aumento da sensibilidade gengival e possível desenvolvimento de fibromatose gengival durante a gravi-

dez e puberdade são caracterizadas por mudanças nas concentrações e circulação dos hormônios sexuais.

De acordo com os trabalhos já citados, podemos caracterizar a fibromatose gengival espontânea como uma anomalia que pode ter causas hereditárias e se manifestar como uma herança autossômica recessiva ou dominante, por pleiotropia, que corresponde a efeitos fenotípicos múltiplos produzidos por um único gene mutante, ou por par de genes, como sugere alguns modelos. Entre essas causas, pode-se destacar a pleiotropia como uma possível explicação da hiperplasia associada com defeitos na secreção do hormônio do crescimento (G.H.) e hormônios gonadotróficos. (L.H. e F.S.H.).

Segundo Raesthe e col (1978) a hiperplasia pode estar relacionada com defeitos de secreção dos hormônios gonadotróficos e do hormônio do crescimento tendo sido postulado o envolvimento da hipófise que é formada através da invaginação do teto da cavidade oral.

Mellgreen et al ( 1945) associaram alterações na hipófise, o eunuquismo hipogonadotrófico, esterilidade e outras anomalias envolvendo o metabolismo hormonal.

Diante de tais evidências onde se relaciona o crescimento gengival com a secreção hormonal, faremos a seguir algumas considerações sobre a secreção dos hormônios folículo estimulante (F.S.H.) Luteinizante (L.H.) e hormônio do crescimento (G.H.) e possíveis disfunções relacionadas com a secreção dos mesmos.

A maturação sexual representa uma alteração fisiológica envolvendo a última porção do sistema nervoso central (hipotálamo), a glândula hipófise e os órgãos sexuais primários e secundários.

O ciclo sexual é completamente dependente dos hormônios gonadotróficos secretados pela glândula hipófise.

A glândula hipófise, também chamada de pituitária, é uma glândula pequena, com diâmetro de aproximadamente 1 cm e cerca de 1/2 grama de peso e que se localiza na sela túrcica na base do cérebro e está ligada ao hipotálamo pelo pedículo hipofisário.

A hipófise está dividida em duas porções diferentes, a hipófise anterior também conhe-

cida como adenohipófise e a hipófise posterior ou neurohipófise.

Embriologicamente, as duas porções da hipófise anterior origina-se da bolsa de Rathke, que é uma invaginação embrionária do epitélio da faringe, e a hipófise posterior, de um brotamento do hipotálamo.

A origem da hipófise anterior do epitélio da faringe explica a natureza epitelial de suas células, enquanto que a origem da hipófise posterior a partir do tecido neural explica a existência de grande número de células do tipo glias nesta glândula. As glias são células de sustentação do tecido nervoso.

A adenoipófise secreta seis hormônios que desempenham importantes papéis no controle e funções metabólicas em todo o corpo, enquanto que a neuroipófise secreta outros dois importantes hormônios metabólicos.

Entre os hormônios secretados pela adenoipófise temos o hormônio do crescimento (G.H.) que promove o crescimento do animal, controlando vãrias funções metabólicas, inclusive a sĩntese proteica, o hormônio folículo estimulante (F.S.H.) e o hormônio luteinizante (L.H.) que controlam o crescimento das gônadas e suas atividades reprodutivas. (Guyton, 1977).

O hormônio folículo estimulante (F.S.H.) é secretado pelas células basófilas da adenoipófise e constitui-se numa glicoproteína com peso molecular aproximado de 16.000 a 17.000.

Tem como tecido alvo o folículo ovariano nas fêmeas e os tubos seminíferos nos machos, induzindo a maturação de folículos e produção do espermatozoário.

O hormônio luteinizante (L.H.) é secretado pelas células basófilas e constitui-se numa glicoproteína de peso molecular de aproximadamente 16.000 a 17.000.

Tem como tecido alvo as células intersticiais dos ovários das fêmeas e as células intersticiais do testículo em machos.

O hormônio luteinizante induz a maturação de células intersticiais nos ovários e testículos e a consequente produção dos hormônios gonadais. (Frieden and Lipner, 1971).

Estudos realizados por Albert e col. (1956), mostraram que em ratas fêmeas, o início da puberdade é acompanhado por uma intensa degranulação das células basófilas da hipófise que produzem o hormônio luteinizante (L.H.), mostrando assim que estas proteínas gonadotróficas não são estocadas.

Em ratos machos a degranulação é menos acentuada e se dá, mais gradativamente.

De uma forma geral, é convencional a condição que o hormônio folículo estimulante (F.S.H.) estimula o desenvolvimento testicular e o hormônio luteinizante (L.H.) estimula a secreção hormonal pelas células de Leyding, nos machos.

Através de biópsia testicular concluiu-se que a secreção de F.S.H. e L.H. em sequência induz o início da puberdade no homem.

Estabelecida a espermatogênese (formação de espermatozoides) é observado depois o desenvolvimento gradual do processo entre a idade de 12 a 16 anos e então a secreção de F.S.H. antecedendo a produção de L.H. passa a ser contínua.

Experimento realizado por Selye e Fridman, (1949), animais adultos e imaturos após os mesmos terem sido submetidos a remoção da hipófise, mostram que a espermatogênese e a manutenção da morfologia das células de Leyding, assim como o peso dos órgãos sexuais depende diretamente da função da hipófise e que após a remoção da mesma, mudanças degenerativas nos tubos testiculares começam a ocorrer e se completam após 25 dias da remoção.

Em ratos machos imaturos submetidos a remoção da glândula hipófise, mas ministrando-se L.H. ou testosterona, observou-se que houve manutenção da estrutura testicular e caminhou-se normalmente para a puberdade.

Concluíram então que a estimulação direta de efeitos da testosterona sobre os testículos e com efeitos indiretos sobre a hipófise deprime a produção de gonadotrofinas.

Embora este mecanismo de retroalimentação da testosterona como um controle da hipófise seja aceita para animais experimentais e mesmo para homens a relação com a secreção de F.S.H. é conjectural, baseada em observações patológicas.

A puberdade na mulher é indicada pelo ciclo sanguíneo vaginal, a menarca, que culmina devido a crescente secreção dos hormônios gonadotróficos que se inicia aos 8 anos.

A secreção pela hipófise de F.S.H. é acelerada para o nível encontrado nos adultos estabelecendo-se o ciclo gonadotrófico hormonal de atividades seguidas de profundas alterações ovarianas e secundariamente por alterações uterinas essenciais para a manutenção do potencial reprodutivo das fêmeas humanas.

Os basófilos gonadotróficos presentes no lobo anterior da hipófise aumenta de proporção após a puberdade.

Segundo Mellgreen et al (1945) experiências realizadas em fêmeas de ratos e coelhos imaturos, indicam que para haver a ovulação se faz necessária a sequência de secreção de F.S.H. pela

hipófise, a produção de estrógeno ovariano com consequente estimulação de L.H. sendo esta uma sequência essencial.

O mesmo autor postula que alterações na hipófise em crianças humanas e animais jovens, pode antecipar muito a puberdade em relação a ocorrência normal.

A puberdade precoce ocorre em crianças de ambos os sexos, ao lado de uma série de alterações psicológicas e somatotípicas e também de outras possibilidades anormais.

O hormônio do crescimento (G.H.), também chamado de hormônio somatotrófico (S.H.) é uma pequena molécula de proteína que contém 188 aa em sua única cadeia e possui um peso molecular de 21.500. Ele atua em todos os tecidos do corpo passíveis de crescimento, ele promove tanto o crescimento das células em tamanho quanto ao aumento do número de mitoses (Tager and Steiner, 1974).

Este hormônio é secretado pelas células acidófilas da adeno hipófise e uma secreção excessiva do hormônio do crescimento pode determinar entre outras anomalias, um aumento contínuo nos tecidos moles e um aumento da espessura óssea.

Isto ocorre devido a um tumor nas células acidófilas da hipófise logo após a adolescência.

Neste estágio a pessoa não pode mais ter sua altura aumentada, porém seus tecidos moles, principalmente língua, fígado e rins podem continuar a crescer e os ossos a aumentar em espessura (Root e col, 1972).

Entretanto, se a excessiva secreção do hormônio do crescimento ocorrer antes da adolescência, determina o gigantismo onde a altura aumenta de tal modo que a pessoa torna-se um gigante, Russfield e col (1955), observaram em seus estudos, 26 pacientes, todos com acromegalia, gigantismo, hipogonadismo e mesmo falhas na tireoide e concluíram que todas estas anomalias eram sugeridas como eventos decorrentes de tumores da hipófise, ampliando desta forma possibilidades de outras insuficiências patogênicas.

Em vista do observado na literatura, a respeito das influências de disfunções hormonais no surgimento do espessamento gengival e da participação de alterações hipofisária neste processo, propõe-se neste trabalho:-

1. Detectar as possíveis alterações dos hormônios secretados pela adeno-hipófise (hormônio folículo estimulante, hormônio luteinizante e hormônio do crescimento), em indivíduos na

faixa etária de 12 a 15 anos e portanto em plena puberdade , que apresentam alargamento gengival.

2. Procurar oferecer alguma contribuição na tentativa de elucidar os possíveis mecanismos que levam ao alargamento gengival observado em alguns indivíduos a partir da puberdade.
3. Propor algumas alternativas visando a possibilidade de contornar este processo.

- MATERIAL E MÉTODOS -

## II - MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização deste trabalho, utilizou-se o soro de 24 indivíduos, todos do sexo masculino com idade entre 12 e 15 anos.

Esses indivíduos foram divididos em dois grupos.

O primeiro grupo consiste no grupo controle, formado por 12 jovens com altura variando de 1.50 a 1.78 m e peso entre 40 e 67 kg e que não apresentavam fibromatose gengival.

O segundo grupo, é constituído de doze indivíduos todos com fibromatose gengival, com altura variando de 1.35 a 1.64 m e peso entre 25 a 51 kg, sendo que em todos a anomalia surgiu no início da puberdade.

Coletou-se 20 ml de sangue de cada indivíduo.

Deste sangue, 10 ml foi coletado em dois frascos com citrato de sódio a 10% com anticoagulante, sendo colocado 5 ml em cada frasco e 10 ml foi recolhido sem anticoagulante e deixado por um período de 30 minutos na temperatura ambiente para que o coágulo se separe do soro.

Do sangue coletado com anticoagulante, 5 ml foi separado para a contagem de glóbulos; (hemácias e leucócitos)

Todo o material restante foi centrifugado por 15 minutos a 750 r.p.m. (rotações por minuto).

Deste material determinou-se a glicemia (5 ml coletado com anticoagulante); e as análises de concentrações do hormônio folículo estimulante (F.S.H.); hormônio Luteinizante (L.H.) e hormônio do crescimento (C.H.) foram feitas através do soro obtido do sangue coletado sem anticoagulante.

As determinações hormonais foram feitas através das técnicas de radioimunoensaio.

- Generalidades sobre as técnicas  
de radioimunoensaio -

Para se medir a concentração de um determinado hormônio no soro, que é sempre muito baixa, deve-se obter primeiro uma substância que se ligue especificamente ao hormônio.

De uma maneira geral é possível se desenvolver anticorpos que se ligarão de uma maneira definitiva ao hormônio.

Faz-se então, uma mistura equivalente de 3 elementos;

- o soro do animal a ser testado
- o anticorpo

- uma porção mais ou menos equivalente do hormônio a ser determinado, porém purificado e marcado com isótopo radioativo.

É necessário uma quantidade excessivamente pequena do anticorpo, para impedir que o hormônio de duas fontes diferentes combinem por completo, visto que tanto o hormônio natural quanto o hormônio radioativo competem pelos sítios de ligação no anticorpo, e a quantidade de hormônio que irá ligar-se é proporcional a sua concentração.

Depois que se completa a ligação, o complexo anticorpo-hormônio é separado do restante da solução, e a quantidade de hormônio radioativo que se ligou com o anticorpo é medida por técnicas de contagem radiativa.

Se grandes quantidades do hormônio radioativo estiver ligado, fica explícito que sõ havia uma pequena quantidade do hormônio natural para competir pelos locais de ligação.

Utilizando-se uma curva de calibração adequada, pode se atingir medidas muito exatas das quantidades das maiorias dos hormônios nos líquidos corporais (Hunter e col. 1969).

Segundo Court and Hurn (1971); o radioimunoensaio é o termo aplicado para medidas

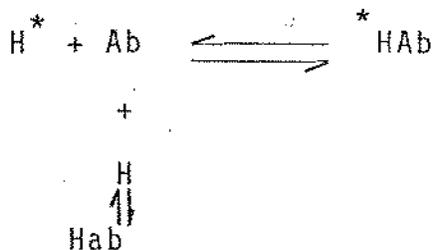
da concentração de moléculas de antígeno (no caso, o hormônio), determinando a extensão com que os mesmos se combinam com esses anticorpos.

No modelo que se segue, uma limitada quantidade de anticorpos específicos (Ab) está reagindo com o hormônio correspondente (H) devidamente marcada com radioisótopo.

Conforme aumenta a quantidade de hormônio H, há um correspondente decréscimo na fração H, que está aderida ao anticorpo.

Após a separação do limite de H livre, a quantidade de radioatividade de uma ou duas dessas frações é avaliada e usada para a construção de uma curva padrão na qual as amostras desconhecidas serão medidas.

Resumindo a técnica:-



#### - Determinações hormonais

Para os hormônios folículo estimulante (F.S.H.) e luteinizante (L.H.), o método utilizado foi aquele descrito por Swerdloff and Odell (1968).

- Reagentes utilizados na determinação de F.S.H.

- a) Tampão diluente - 0,005% de ga maglobulinas de coelho em 0,01 M de tampão fosfato, pH.7,5 contendo EDTA e gelatina, com estabilidade para oito semanas em 4 a 8°C.
- b) Anti h.F.S.H. - (anti soro) - F.S.H. purificado é usado como antígeno para gerar o antisoro em coelhos.

Este anti-soro adere de 30 a 50% de h.F.S.H. 125I (iodado recentemente), na ausência de h.F.S.H. não radioativo. O antisoro deve ser diluído em tampão diluente.

Estabilidade de oito semanas em 4 a 8°C.

- c) Padrão h.F.S.H. - Seis padrões são providenciados para acompanhar as concentrações 2.5 mUI/ml, 5 mUI/ml, 10 mUI/ml, 25 mUI/ml, 50 mUI/ml e 100 mUI/ml. Os padrões devem ser diluídos em tampão diluente, estabilidade de de oito semanas em 4 a 8°C.

d) Precipitado anti-soro (segundo anticorpo).

Obtido de cabras a partir de gamma-globulina de coelhos, diluído de 0,01 M de tampão fosfosalino, pH 7,5 sendo que 0,1 ml do segundo anticorpo precipitará todo o anticorpo limitando o antígeno e assim determinando o tempo de incubação.

Estável por 16 semanas em 15°C ou duas semanas em 4 a 8°C.

e) Reagentes Estabilizantes - 30% (peso/volume) de polietilenoglicol (PEG - 8000) em 0,01 M de tampão fosfosalino, pH 7,5. Deve ser usado uma igual quantidade do precipitado antisoro, conforme o método de procedimento.

f) Hormônio F.S.H. - 125 I - Este material radioativo contém menos que a 4 UC (unidades de radiação) por frasco por ocasião da fabricação.

Este material deve ser diluído em tampão diluente.

Estável por 8 semanas a partir da data de iodização a 4 - 8°C.

- Método de procedimento

As análises foram feitas em duplicatas, em tubos de 10 x 75 mm, numerados consecutivamente como branco, padrão zero, padrões com concentrações de 2.5 mUI/ml, 5 mUI/ml, 10 mUI/ml, 25 mUI/ml, 50 mUI/ml, 100 mUI/ml, e soro ou desconhecido.

Os reagentes foram pipetados diretamente das vias embalatórias como se segue.

Nos tubos brancos adicionou-se 0,4 ml do tampão diluente e 0,2 ml de hF.S.H.125 I que corresponde ao hormônio marcado com radioisótopo.

Nos tubos padrão zero, adicionou-se 0,2 ml do tampão diluente, 0,2 ml do anti-soro hF.S.H. e 0,2 ml de h.F.S.H. 125 I.

Nas duplicatas restantes adicionou-se 0,2 ml do padrão nas concentrações correspondentes, variando de 25 mUI/ml até 100 mUI/ml e finalmente 0,2 ml do soro coletado nos tubos rotulados como volume desconhecido.

Os tubos foram encubados por 4 horas a 37°C.

Após a incubação, adicionou-se 0,2 ml de uma mistura do segundo anticorpo e do reagente polietilenoglicol que foram misturados anterior

mente em quantidades iguais.

Se o sobrenadante decantar, adicionar quantidades iguais de água destilada em cada tubo.

Centrifugar em 2300 a 2500 r.p.m. por 15 minutos e contar o precipitado em um espectômetro gama.

- Reagentes utilizados na determinação do hormônio luteinizante (L.H.).

a) Tampão diluente: 0,005% de gama globulina de coelhos em 0,001 M de tampão fosfosalino, pH 7,5; contendo EDTA e gelatina, estável por 8 semanas em 4 a 8°C.

b) Anti h.L.H. (anticorpo) - purificado é usado como antígeno para gerar anti-soro em coelhos. O anti-soro adere de 30 a 50% de .L.H.125 I (iodado recentemente) na ausência de L.H. não radioativo.

O anti-soro deve ser diluído em tampão diluente. É estável por 8 semanas em 4 a 8°C.

c) Padrão h.L.H. - Seis padrões são providenciados para acompanhar as concentrações 2.5; 5; 10; 25; 50; e 100 mUI/ml.

Os padrões devem ser diluídos em tampão diluente, sendo estável por 8 semanas em 4 a 8°C.

d) Precipitado anti-soro (segundo anticorpo)

Obtido de cabras a partir de gama globulina de coelhos, diluído em 0,01 M de tampão fosfosalino, pH 7.5, sendo que 0,1 ml do segundo anticorpo precipitará todo o anticorpo, limitando o antígeno e assim determinando o tempo de incubação.

Estável por 16 semanas em 15°C ou 2 semanas em 4 a 8°C.

e) Reagente estabilizante - 30% (peso/volume) de polietilenoglicol (PEG - 6.000) em 0,01 M de tampão fosfosalino, pH 7,5. Deve ser usado com igual quantidade de antisoro conforme o método de procedimento.

f) h.L.H 125 I - Este material radioativo contém menos que 5 UC (unidade de radiação) por frasco por ocasião da fabricação.

Este material deve ser diluído em tampão diluinte.

É estável por 8 semanas a partir da data de iodização em 4 a 8°C.

- Método de procedimento

As análises foram feitas em duplicatas em tubos de 10 x 75 mm numerados consecutivamente como branco, padrão zero, soro ou desconhecido e padrão com concentrações variando de 2,5 mUI/ml, 5.0 mUI/ml, 10 mUI/ml, 25 mUI/ml, 50 mUI/ml , 100 mUI/ml, e soro ou desconhecido.

Os reagentes foram pipetados diretamente das vias embalatórias como se segue.

Nos tubos branco adicionou-se 0,4 ml. do tampão diluente e 0,2 ml. de h.L.H. 125 I , que corresponde ao hormônio marcado com radioisótopo.

Nos tubos padrão zero, adicionou-se 0,2 ml, do tampão diluente , 0,2 ml. de antisoro L.H. e 0,2 ml de h.L.H. 125 I. Nos tubos padrões adicionar 0,2 ml do padrão nas concentrações correspondentes de 2.5 mUI/ml a 100 mUI/ml e 0,2 ml do soro coletado nos tubos rotulados como volume do desconhecido. Adicionar também 0,2 ml de anti L.H. e 0,2 ml de L.H. 125 I nos padrões e volume desconhecido.

Os tubos foram encubados por quatro horas a 37°C.

Após a incubação adicionou-se 0,2 ml de uma mistura do segundo anticorpo e do reagente estabilizante, polietilenoglicol que foram misturados anteriormente em quantidades iguais.

Se o sobrenadante decantar, adiciona-se quantidades iguais de água destilada em cada tubo.

Centrifugar em 2300 a 2500 r.p.m. por 15 minutos e contar o precipitado em um espectômetro gama.

Cálculos - os cálculos feitos são os mesmos para os dois hormônios.

Faz-se inicialmente as médias dos tubos em duplicatas (amostras e padrões).

Subtrai-se o valor do tubo branco das médias das amostras e padrões.

Esta é a porcentagem limite.

- Fórmula geral -

$$\% \text{ Limite} = \frac{\overline{M.D} \text{ (amostra)} - \overline{M.D} \text{ (branco)}}{\overline{M.D} \text{ (padrão)} - \overline{M.D} \text{ (branco)}} \times 100$$

Onde:

$\overline{M.D}$  = média das duplicatas

Amostra = soro ou padrão a ser determinado.

Branco = Tubo branco, (também conhecido como faixa não específica).

Padrão = Tubo zero (também conhecido como faixa 100%).

Faz-se a curva padrão usando a porcentagem limite (10 a 100%) na vertical e o padrão do hormônio a ser determinado, alinhado de 2.5 a 100 mUI/ML na horizontal.

Acha-se a concentração correspondente de mUI/ml diretamente da curva padrão.

- Determinação do hormônio do crescimento (G.H.)

A técnica utilizada é do 2º anti-corpo segundo Hunter e col (1969).

- Reagentes utilizados -

a) Tampão diluente - 0,005% de gama globulina de coelho em 0,01 M de tampão fosfosalino, pH 7,5 contendo EDTA e soro albumina bovina.

Estável por oito semanas em 4 a 8°C.

b) Anti G.H. (anti-soro) - o hormônio do crescimento purificado é usado como antígeno para produzir antisoro em coelhos.

O anti-soro, na faixa de 50 a 65%, adere GH 125 I (iodado recentemente), na ausência de hGH não radioativo. O anti-soro deve ser diluído em tampão diluente. Estabilidade de oito semanas em 4 a 8°C.

c) Padrão h.G.H. - Sete padrões são providenciados para acompanhar as concentrações de 0.5 ng/ml, 1.0 ng/ml, 2.5 ng/ml, 5 ng/ml, 10 ng/ml, 25 ng/ml, e 50 ng/ml. Os padrões são diluídos em tampão diluente. Estável por oito semanas

em temperatura de 4 a 8°C.

d) Precipitado anti-soro (2º anti corpo).

Obtido de cabra a partir de gama globulina de coelhos, diluído em 0,01 M de tampão fosfosalino, pH 7,5, e 0,1 ml do segundo anticorpo para determinar o tempo de incubação.

É estável por 16 semanas em 15°C ou duas semanas em 4 a 8°C.

e) h.G.H. 125 I - Este material radioativo contém pouco menos que 2 UC (unidades de radiação) por frasco, na ocasião da fabricação. É estável por 8 semanas a partir da data de iodização em 4 a 8°C.

- Método de Procedimento -

As análises foram feitas em duplicatas, em tubos de 10 x 75 mm numerados consecutivamente, como branco, padrão zero e concentrações de 0,5 ng/ml, 1.0 ng/ml, 2.5 ng/ml, 5.0 ng/ml, 10 ng/ml, 25 ng/ml, 50 ng/ml, e soro desconhecido.

Os reagentes foram pipetados diretamente das vias embalatórias conforme se segue:

Nos tubos brancos adicionou-se 0,4 ml de tampão diluente e 0,1 ml de hGH 125 I que corresponde ao hormônio marcado com radioisótopo.

Nos tubos padrão zero, adicionou-

-se 0,1 ml de h.G.H. 125 I, 0,1 ml de anti-soro h. G.H. e 0,3 ml do tampão diluinte.

Nas duplicatas rotuladas como padrão variando da concentração de 0.5 ng/ml a 50 ng/ml e soro desconhecido adicionou-se 0,3 ml do tampão diluinte, 0,1 ml de anti - G.H. (1º anticorpo) 0,1 ml de h.G.H. 125 I, 0,05 ml dos padrões nas suas respectivas concentrações e 0,05 ml do soro no tubo rotulado como soro desconhecido.

Misturou-se e incubou-se de 16 a 18 horas (da noite para o dia) em temperatura ambiente.

Após a incubação adicionou-se 0,1 ml do segundo anticorpo em todos os tubos de ensaio e homogenizou-se bem.

Incubou-se em temperatura ambiente por uma hora ou mais.

No caso de haver decantação do sobrenadante, adiciona-se 1 ml de água destilada em cada tubo.

Centrifugou-se em 2300 - 2500 r.p.m. por 15 minutos.

O sobrenadante foi aspirado e o precipitado contado em um espectômetro gama.

#### - Cálculos -

1. A média de contagem dos tubos brancos subtraídos da média de contagem de todas

as duplicatas de todos os tubos de análises é dividida pela média de contagem dos tubos nº 3 e 4 (padrão ou desconhecido) subtraída pela média dos tubos branco, conforme indica a fórmula abaixo:

$$\% \text{ Limite} = \frac{\frac{(X + y)}{2} - \frac{(\text{Tubo nº 1} + \text{tubo nº 2})}{2}}{\frac{(\text{Tubo nº 3} + \text{tubo nº 4})}{2} - \frac{(\text{Tubo nº 1} - \text{Tubo nº 2})}{2}} \times 100$$

Onde:

X + y - Contado para cada par de tubo em duplicatas

A curva é construída a partir das porcentagens limite obtidas, pelas respectivas concentrações dos padrões.

Faz-se a leitura diretamente na curva contra o padrão h.G.H.

Neste método cada micro unidade internacional corresponde a 2 ng.

- RESULTADOS -

### III. RESULTADOS

A determinação da glicemia mostrou resultados semelhantes nos dois grupos, sendo que no grupo controle a concentração variou de 80 a 100 mg/100 ml, enquanto que no grupo de indivíduos com fibromatose, variou de 75 a 100 mg/100 ml, que corresponderam aos valores normais encontrados na literatura.

A contagem global das hemácias nos pacientes, variou de 4.800.000 a 5.400.000 (quatro milhões e oitocentos mil a cinco milhões e quatrocentos mil); não apresentando diferenças significativas do grupo controle onde os valores obtidos foram de 4.900.000 a 5.500.000 (quatro milhões e novecentos a cinco milhões e quinhentos mil).

Quanto a contagem específica de leucócitos os grupos apresentaram os resultados a seguir.

Os neutrófilos estavam presentes numa porcentagem de 56 a 65% no grupo controle, enquanto que nos pacientes a variação foi de 55 a 68%, porcentagens consideradas normais.

Em relação aos basófilos, tanto o grupo controle quanto o grupo com fibromatose gengival apresentaram 0% também dentro dos padrões nor-

mais que variam de 0% a 1%.

Quanto aos linfócitos, no grupo controle a variação foi de 25 a 29% e nos pacientes, de 25 a 30%, também dentro dos valores normais, o mesmo acontecendo com os monócitos, onde em ambos os grupos a variação foi de 3 a 4%.

Em relação aos eosinófilos, a variação foi de 2 a 3% no grupo controle, enquanto que nos pacientes foi de 2 a 7%, sendo que dois pacientes apresentaram uma pequena eosinofilia, visto que a taxa normal varia de 2 a 4%.

Na determinação de F.S.H. (hormônio folículo estimulante), os valores obtidos nos pacientes apresentavam uma variação de 1 a 9 mUI/ml, demonstrando uma diferença de valores obtidos nos indivíduos normais, cuja variação foi de 6 a 13 mUI/ml. (Tabela I).

As concentrações normais de acordo com a literatura é de 4 a 20 mUI/ml de soro.

Tabela I - Concentração de F.S.H., por micro unidades internacionais por ml.

GRUPOS	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	Média	t =
I Controle	8 mUI ml	10 mUI ml	6 mUI ml	8 mUI ml	6 mUI ml	9 mUI ml	12 mUI ml	13 mUI ml	12 mUI ml	11 mUI ml	12 mUI ml	14 mUI ml	9.6 mUI/ml + -(24)	4.67
II Fibromatose	1 mUI ml	1 mUI ml	2 mUI ml	8 mUI ml	9 mUI ml	2 mUI ml	4 mUI ml	6 mUI ml	1 mUI ml	9 mUI ml	5 mUI ml	6 mUI ml	4.5 mUI/ml + -(31)	

A análise estatística foi efetuada empregando o teste em "t" de Student que é utilizado para a comparação de duas médias, quando as populações são homocedásticas, isto é, as variâncias são iguais.

Para todo o  $\underline{t}$  calculado em valor absoluto, igual ou maior do que o valor de  $\underline{t}$  apresentado em uma tabela de distribuição de  $\underline{t}$  ao nível de significância estabelecido e associado a  $n_1 + n_2 - 2$  graus de liberdade. Para nossos cálculos foi estabelecido o nível de significância de 5%.

O valor  $\underline{t}$  para 22 graus de Liberdade ao nível de significância de 5% é igual a 2.07.

Quando o valor calculado de  $\underline{t}$  é maior do que 2.07, a média obtida para indivíduos normais é significativamente diferente da média obtida no grupo controle.

Quando o valor de  $\underline{t}$  for obtido abaixo de 2,07 dizemos que a média não é significativa.

$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right) S^2}}$  ; onde  $S^2$  é a variância ponderada de duas amostras, calculada através da fórmula:

$$S^2 = \frac{(n_1 - 1) S_1^2 + (n_2 - 1) S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

Sendo realizado os seguintes cálculos para se achar o valor de  $\underline{t}$  apresentado na Tabela 1.

- Grupo Controle:

$$\begin{array}{l} \sum x = 118 \\ (\sum x)^2 = 13924 \\ (\sum x)^2 = \frac{13924}{12} = 1160 \end{array} \quad \begin{array}{l} \sum x^2 = 1224 \\ n = 12 \\ V = \frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}{n - 1} = 58 \end{array}$$

$$s = \sqrt{5.8} = 2,4$$

$$\bar{x} = 9.8$$

Pacientes:-

$$\sum x = 54$$

$$\sum \bar{x} = 4.5$$

$$(\sum x)^2 = 2916$$

$$n = 12$$

$$\frac{(\sum x)^2}{n} = 243$$

$$\sum x^2 = 351$$

$$V = \frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}{n - 1} = 9.7$$

$$s = \sqrt{9.7} = 3.1$$

$$s^2 = \frac{(n_1 - 1) s_1^2 + (n_2 - 1) s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

$$s^2 = \frac{(12 - 1) \times 5.8 + (12 - 1) \cdot 9.7}{12 + 12 - 2}$$

$$s^2 = 7.75$$

$$s^1 = \sqrt{7.75}$$

$$s^1 = 2.78$$

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} = \frac{9.8 - 4.5}{2.78 \times \sqrt{0.083 + 0,083}} = \frac{5,3}{2.78 \times 0.408} = 4.67$$

$$t = 4.67$$

Na determinação de L.H. os valores obtidos no soro dos pacientes, apresentavam uma variação de 1 a 15 mUI/ml, demonstrando também diferenças dos valores obtidos no grupo controle, cuja variação é de 9 a 15 mUI/ml. (Tabela II).

As concentrações normais deste hormônio no soro, de acordo com a literatura é de 5 a 20 mUI/ml.

Tabela II - Concentração de hormônio luteinizante (L.H.). no soro, em mUI/ml em indivíduos normais (controle) e com fibromatose gengival.

GRUPOS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Média	t =
I Controle	13.5 mUI ml	14 mUI ml	9.5 mUI ml	9 mUI ml	10 mUI ml	13 mUI ml	12 mUI ml	15 mUI ml	14 mUI ml	15 mUI ml	15 mUI ml	12 mUI ml	12.6 mUI/ml +-(2.13)	3.89
II Fibroma- tose	1 mUI ml	2 mUI ml	4 mUI ml	10 mUI ml	14 mUI ml	6 mUI ml	7.5 mUI ml	8 mUI ml	4 mUI ml	15 mUI ml	6 mUI ml	9 mUI ml	7.2 mUI/ml +-(4.35)	

Os cálculos para a obtenção de t na tabela II foram os seguintes:

Grupo Controle:-

$$\Sigma x = 151,5$$

$$\bar{x} = 12.6$$

$$(\Sigma x)^2 = 22952.25$$

$$n = 12$$

$$\frac{(\sum x)^2}{n} = 1912 \cdot 69$$

$$\sum x^2 = 1962 \cdot 75$$

$$V = \frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}{n - 1} =$$

$$V = \frac{1962 \cdot 75 - 1912 \cdot 69}{12 - 1} = 4.55$$

$$s^1 = \sqrt{4.55} = 2.13$$

Pacientes:-

$$\sum x = 86.5$$

$$\bar{x} = 7.2$$

$$(\sum x)^2 = 7482,25$$

$$(\sum x)^2 = 623.52$$

$$\sum x^2 = 831.25$$

$$\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}$$

$$V = \frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}{n - 1} = \quad V = \frac{831.25 - 623.52}{12 - 1} = 18.88$$

$$s = \sqrt{18.88} = 4.35$$

$$s^2 = \frac{(n_1 - 1) s_1^2 + (n_2 - 1) s_2^2}{n_1 + n_2 - 2} = 11.72 \quad s^1 = \sqrt{11.72} = 3.4$$

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\frac{s \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}{12}} = \frac{12.6 - 7.2}{\frac{3.4 \sqrt{\frac{1}{12} + \frac{1}{12}}}{12}} = 3.89$$

$$t = 3.89$$

Na determinação do hormônio do crescimento (G.H.), os valores obtidos nos pacientes, variou numa concentração de 1 mUI/ml até 22 mUI/ml mostrando diferença em relação ao grupo controle onde a variação foi de 3.5 a 8.5 mUI/ml.

As concentrações normais deste hormônio no soro, de acordo com a literatura é de 3 até 10 mUI/ml.

Tabela III - Concentração de G.H. (hormônio do crescimento) por microunidades internacionais de soro em indivíduos normais, (grupo I) e indivíduos com fibromatose gengival (grupo II).

GRUPOS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Média	t
I Controle	3.6	3.4	4.5	3.5	4.5	4.5	7.0	5.5	8.5	8	8.8	8.5	6.0	
	mUI	±(1.92)	-1.06											
II Fibromatose	2	1	6	9	6	4	10	7.5	4	8	15	22	7.9	
	mUI	±(5.84)												

Para se achar o valor de t em relação ao hormônio de crescimento, realizou-se as seguintes cálculos:

Controle:

$$\sum x = 72$$

$$\bar{x} = 6$$

$$(\sum x)^2 = 5184$$

$$\frac{\sum x^2}{n} = 432$$

$$\sum x^2 = 472,5$$

$$x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}$$

$$V = \frac{n}{n-1} = 3.68$$

$$s = \sqrt{3.68}$$

$$s = 1.92$$

Pacientes:

$$\sum x = 94.5$$

$$\bar{x} = 7.88$$

$$(\sum x)^2 = 8930$$

$$\frac{(\sum x)^2}{n} = 7.44.19$$

$$\sum x^2 = 1119.25$$

$$V = \frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}{n-1} = 34.96$$

$$s = \sqrt{34.96} = 5.84$$

$$s^2 = \frac{s_1^2 \cdot (n1 - 1) + s_2^2 \cdot (n2 - 1)}{n1 + n2 - 2}$$

$$s^2 = \frac{3.68 (12 - 1) + 34.096 (12 - 1)}{12 + 12 - 2}$$

$$s' = \sqrt{18.89}$$

$$s' = 4.346$$

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s' \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

$$t = - 1.06$$

Quanto a altura e peso, a média do grupo que apresenta fibromatose gengival em ambos os casos, estão bem abaixo das médias apresentadas pelo grupo controle conforme evidenciam as tabelas IV e V.

Tabela IV - Na tabela IV temos a altura dos indivíduos do grupo I (controle) e grupo II (com fibromatose gengival).

GRUPOS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Média	t =
I Controle	1.57 m	1.50 m	1.58 m	1.50 m	1.52 m	1.65 m	1.78 m	1.60 m	1.63 m	1.75 m	1.70 m	1.68 m	1.62 m + - (0.0926)	2.376
II Fibromatose	1.39 m	1.35 m	1.48 m	1.64 m	1.60 m	1.62 m	1.58 m	1.64 m	1.58 m	1.62 m	1.60 m	1.62 m	1.53 m + - (0.09830)	

Para se achar o valor de t em relação a altura, realizou-se os seguintes cálculos:

Controle:-

$$\sum x = 19.46$$

$$\sum \bar{x} = 1.62$$

$$\frac{(\sum x)^2}{n} = 31.56$$

$$\sum x^2 = 31.65$$

$$\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n} = 0,00858$$

$$V = \frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}{n - 1}$$

$$s = 0.00858 = 0.0926$$

Paciente:-

$$\sum x = 18.4$$

$$\bar{x} = 1.53$$

$$(\sum x)^2 = 338.56$$

$$\frac{(\sum x)^2}{n} = 28.21$$

n

$$\sum x^2 = 28.31$$

$$V = \frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}{n - 1} = 0.00865$$

$$s = 0.00865 = 0.0930$$

$$s^2 = \frac{(n_1 - 1) s_1^2 + (n_2 - 1) s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

$$n_1 + n_2 - 2$$

$$= 0,00861$$

$$s' = 0.0928$$

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s' \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} = 2,376$$

$$s' \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}$$

$$t = 2,376$$

Tabela V - Na tabela V temos o peso dos indivíduos do grupo I (controle) e do grupo II (com fibromatose gengival)

GRUPOS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Média	t
I Controle	47	42	48	40	53	60	65	51	55	60	67	62	54,17 kg + - (8,55)	4,84
II Fibromatose gengival	28	25	30	31	35	32	45	38	39,5	50	36,5	38	37,3 Kg + - (8,2)	

Para se achar o valor de t em rela  
ção ao peso, realizou-se os seguintes cálculos:-

$$\sum x = 650$$

$$\sum \bar{x} = 54,17$$

$$(\sum x)^2 = 422500$$

$$\frac{(\sum \bar{x})^2}{n} = 35208,3$$

$$\sum x^2 = 36070$$

$$\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}$$

$$V = \frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}{n - 1} = 78,3$$

$$s' = \sqrt{78,3} = 8,85$$

Pacientes:-

$$\sum x = 448$$

$$\sum \bar{x} = 37,3$$

$$(\sum x)^2 = 200704$$

$$\frac{(\sum \bar{x})^2}{n} = 16725,3$$

$$\sum x^2 = 17464,5$$

$$V = \frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}{n - 1} = 67.2$$

$$s_1 = 8.198$$

$$s^2 = \frac{(n_1 - 1) s_1^2 + (n_2 - 1) s_2^2}{n_1 + n_2 - 2} = 72,75$$

$$s' = 8.53$$

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s' \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

$$t = 4.84$$

A visão global da síndrome estudada e a possível correlação entre a deficiência hormonal e a fibromatose gengival poderão ser alcançadas analisando-se os resultados como um todo.

Com esta finalidade os dados foram organizados em duas tabelas, a primeira refere-se aos pacientes e a segunda apresenta os dados do controle. (Tabelas VI e VII).

Essas tabelas foram feitas por ordem das análises realizadas.

TABELA VI - Idade, altura peso e concentrações hormonais nos indivíduos com fibromatose.

	Idade	Altura (m)	Peso (kg)	F.S.H. - (mUI/ml)	L.H. (mUI/ml)	G.H. (mUI/ml)
1. M.A.	13 anos	1,39	28	1,0	1.0	2.0
2. M.M	13 anos	1,35	25	1.0	2.0	1.0
3. D.C.	14 anos	1,48	30	2.0	4.0	6.0
4. C.A.	14 anos	1.64	51	8.0	10.0	9.0
5. L.C.G.	14 anos	1.50	35	9.0	14.0	6.0
6. D.V.O.	12 anos	1.52	32	2.0	6.0	4.0
7. R.C.	15 anos	1.58	45	4.0	7.5	10.0
8. J.D.S.	14 anos	1.64	38	6.0	8.0	7.5
9. D.A.M.	13 anos	1.58	39.5	1.0	4.0	4.0
10. J.C.S.	12 anos	1.62	50	9.0	15.0	8.0
11. A.P.D.	13 anos	1.60	36.5	5.0	6.0	15.0
12. J.A.	13 anos	1.62	38	6.0	9.0	22.0

TABELA VII - Idade, Altura peso e concentrações  
hormonais nos indivíduos do grupo controle

	Idade	Altura (m)	Peso (kg)	F.S.H. (mUI/ml)	L.H. (mUI/ml)	G.H. (mUI/ml)
1. M.R.	13 anos	1.57	47	8.0	13.5	6.0
2. R.C.A.	13 anos	1.50	42	10.0	14.0	4.0
3. M.C.	14 anos	1.58	48	6.0	9.5	4.5
4. E.N.	12 anos	1.50	40	8.0	9.0	3.5
5. J.C.A.	13 anos	1.52	53	6.0	10.0	4.0
6. M.S.P.	14 anos	1.65	6.0	9.0	13.0	4.5
7. A.M.S.	15 anos	1.78	65	12.0	12.0	7.0
8. L.T.A.	14 anos	1.60	51	13.0	15.0	5.5
9. J.M.	13 anos	1.63	55	12.0	14.0	8.5
10. M.A.S.	14 anos	1.75	60	11.0	15.0	8.0
11. E.J.N.	14 anos	1.70	67	12.0	15.0	8.0
12. F.A.S.	13 anos	1.68	62	11.0	12.0	8.5

- DISCUSSÃO -

#### IV - DISCUSSÃO

Distúrbios relativos às concentrações de hormônios secretados pela hipófise anterior, notadamente o hormônio do crescimento (G.H.) e as gonadotrofinas (F.S.H. e L.H.) associados a alterações gengivais já haviam sido postulados anteriormente na literatura (Raesthe et alli, 1978, Kilpninen et alli, 1978, Perheentupa, 1970, Jorgenson e Coker, 1974).

Nossas investigações mostraram que dos doze indivíduos que apresentavam fibromatose gengival, sete mostraram concentrações hormonais fora dos limites considerados normais.

Em relação as gonadotrofinas, cinco pacientes apresentavam concentrações do hormônio folículo estimulante (F.S.H.) abaixo dos níveis considerados normais e desses cinco, quatro apresentavam a concentração de hormônio luteinizante (L.H.) abaixo dos níveis normais.

A média da concentração hormonal de F.S.H. do grupo de indivíduos com fibromatose gengival foi de 4.5 mUI/ml enquanto que a média do grupo controle foi de 9.8 mUI/ml, conforme mostra a tabela I.

O teste em  $\bar{t}$  apresentado na análise estatística foi de 4.67, mostrando que a concentra

ção de F.S.H. em indivíduos normais é significativamente diferente da concentração deste hormônio em indivíduos com fibromatose gengival.

A média de concentração hormonal de L.H. do grupo de indivíduos com fibromatose gengival foi de 7,2 mUI/ml, enquanto que a média do grupo controle foi de 12,6 mUI/ml, conforme mostra a tabela II.

O teste em t apresentado na análise estatística foi de 3,89, mostrando que a concentração de L.H. em indivíduos normais é significativamente diferente de concentração deste hormônio em indivíduos com fibromatose gengival.

De acordo com trabalhos de Albert e col (1956), variações anormais nas concentrações hormonais pode ser devido a prováveis distúrbios do lobo anterior da glândula hipófise, como atrofia primária ou secundária ou mesmo pelo aparecimento de tumor ou cisto nesta glândula, incluindo tumores de caráter benigno que pode ocorrer em qualquer etapa da vida do indivíduo, sendo que nem sempre determina o não desenvolvimento da função reprodutora.

Friedgood (1946) observou em seus trabalhos que a disfunção relativa a hormônios gonadotróficos pode ser decorrente de um tumor ou cisto na hipófise ou mesmo uma hiperplasia primária.

ria desta glândula e esta anomalia tende a ocorrer com predominância em indivíduos do sexo masculino.

Os pacientes analisados em nossos trabalhos eram todos do sexo masculino à exceção de uma única paciente que foi excluída dos resultados finais por não apresentar características típicas de fibromatose gengival.

Witkop e col. (1971) postulam em seus trabalhos que a fibromatose gengival hereditária ocorre de forma indistinta em ambos os sexos e consideram a fibromatose gengival como único aspecto patológico, uma anomalia totalmente distinta da fibromatose gengival associada a outras anomalias.

Chaikin e col (1965) associam a fibromatose gengival como uma condição que ocorre como sintoma secundário em uma variedade de doenças e postula que o hipotireoidismo pode predispor o paciente a uma hipertrofia gengival.

Em todos os nossos pacientes o crescimento gengival se iniciou a partir dos dez anos, época que a produção de gonadotrofinas se intensifica devido ao início da puberdade.

Por outro lado, Becker e col. (1967) descreveram em seus trabalhos casos de sub

nutrição e atraso nos estudos relacionados com a fibromatose gengival.

Trabalhos de Savara e col (1954) relataram o caso de uma família onde as características como tamanho, peso, nutrição e capacidade de assimilação eram perfeitamente normais, sendo portanto a fibromatose a única anomalia observada e que neste caso se caracterizou como hereditária.

Os pacientes observados em nosso trabalho, apresentavam altura e peso inferiores em comparação ao grupo controle e sinais evidentes de subnutrição.

Em relação a altura, a média do grupo de indivíduos com fibromatose gengival foi de 1.53 m enquanto que a média do grupo controle foi igual a 1.62 m, conforme tabela IV.

O teste em t apresentado na análise estatística foi de 2,376, mostrando que há significativa diferença entre o tamanho dos indivíduos com fibromatose gengival, em relação aos indivíduos do grupo controle.

Quanto ao peso, a média do grupo de indivíduos com fibromatose gengival foi de **37,3** kg enquanto que a média do grupo controle foi de **54,17** Kg, conforme tabela V.

O teste em t apresentado na análise estatística foi de 4.84, mostrando que há significativa diferença entre o peso dos indivíduos com fibromatose gengival e os indivíduos do grupo controle.

Como já foi sugerido, uma variedade de fatores exógenos e endógenos, pode incapacitar a função do lobo posterior da hipófise em qualquer idade.

Entre esses fatores, a má nutrição na infância é citada como uma das condições desencadeadoras do processo, determinando desta forma alterações na secreção de gonadotrofinas durante a puberdade, e apesar de não se ter realizado ainda estudos morfológicos e citológicos para se confirmar esta teoria, já foi observado que em ratos, a hipófise armazena hormônios gonadotróficos durante a inanição (Heller e col., 1948).

Trabalhos de Turner (1972) relacionam a má nutrição com o aumento na secreção do hormônio do crescimento, sobretudo uma deficiência nutricional relativa à proteínas, pois o hormônio do crescimento está diretamente envolvido com a síntese proteica e quando ocorre uma deficiência proteica no organismo, grandes quantidades de hormônio do crescimento passa a ser secretado.

Jorgenson e Cocker (1974), postulam em seus trabalhos que severos processos patológicos podem induzir o crescimento gengival, entre eles, a deficiência de vitaminas devido a má nutrição.

Por outro lado, Kilpinen e col. (1978), estudaram o caso de uma família onde as crianças apresentavam uma síndrome caracterizada pela fibromatose gengival e retardo no desenvolvimento físico e concluíram que o retardo no crescimento, é somente um sintoma físico encontrado regularmente quando o hormônio do crescimento é insuficiente, sendo que estes dados encontram apoio nos dados obtidos por Perheentupa (1970) em seus trabalhos.

A literatura citada acima está de acordo com os dados obtidos em nosso trabalho em relação ao hormônio do crescimento visto que em dois indivíduos as concentrações hormonais foram baixas em relação ao grupo controle enquanto que em outros dois as concentrações estavam bem acima da média apresentada pelo grupo controle.

A média da concentração do hormônio do crescimento nos indivíduos com fibromatose gengival foi de 7.9 mUI/ml, enquanto que a média do grupo controle foi de 6.0 mUI/ml, conforme mostra tabela III.

O teste em t, apresentado na análise estatística foi de -1,06, mostrando que não houve diferenças significativas entre os dois grupos.

Entretanto pode-se concluir analisando a tabela III que este resultado não corresponde a realidade. O que deu um certo equilíbrio entre a média de concentração de G.H. entre os dois grupos foi justamente a grande diferença nas concentrações dos dois primeiros registros da tabela (1 e 2 mUI/ml) em comparação aos dois últimos (15 e 22 mUI/ml).

Tager and Steiner (1974) evidenciaram que indivíduos que apresentavam altas concentrações de hormônio do crescimento, pode ter seus tecidos passíveis de crescimento aumentados, visto que este hormônio promove o aumento no número de mitoses e também aumento no volume celular.

Em contrapartida, Raesthe e col. (1978) analisando uma família onde muitos de seus membros apresentavam fibromatose gengival, constataram que uma mulher desta família por ocasião dos referidos estudos apresentava pequena estatura e não tinha desenvolvido características sexuais secundárias, conforme informações obtidas junto à família.

Os autores aventaram a possibilidade de deficiência na secreção de gonadotrofinas e hormônio de crescimento nesta paciente, envolven

do possíveis disfunções hipofisórias com a fibromatose gengival.

Com esses dados obtidos na literatura pudemos relacionar alterações na secreção do hormônio do crescimento com a fibromatose gengival em quatro dos pacientes estudados no presente trabalho, pois a literatura sugere que tanto altas como baixas concentrações de hormônio do crescimento pode induzir a irritação ou mesmo ao crescimento gengival.

Por outro lado, muitos autores registraram o aparecimento ou mesmo o agravamento da fibromatose gengival a partir da puberdade (Marshall - Day - 1951, Stahl, 1966, Jones e Mason, 1980).

Sutcliffe e col (1972), demonstraram em seus trabalhos que a gengivite prevalece por volta dos doze anos de idade, mostrando claramente um aumento de sensibilidade gengival associada a puberdade, que provavelmente é decorrente das mudanças nas concentrações de gonadotrofinas.

Estes trabalhos mostraram que o máximo de irritação gengival ocorria com diferenças cronológicas de um adolescente para outro, reafirmando a hipótese que o aumento era associado a puberdade, o que sugere que a causa da anomalia pode estar relacionada com a concentração e circula-

ção dos hormônios sexuais.

De acordo com Fudemberg e col (1976) a fibromatose gengival é uma consequência da gengivite, mostrando assim que disfunções hormonais mais duradouras devido a alterações na glândula hipófise, pode determinar a fibromatose gengival como um efeito secundário.

Como já foi citado, os indivíduos analisados em nosso trabalho apresentavam uma fibromatose gengival claramente ligada a puberdade, vista que começaram a apresentar esta anomalia por volta dos dez anos de idade, sendo que este é mais um ponto de concordância entre os nosso trabalho e a literatura.

Ainda de acordo com os trabalhos de Jorgenson e Coker, alguns pacientes que apresentavam fibromatose gengival, tinham associado a esta anomalia, baixo cociente de inteligência, o que coincide com os trabalhos de Gold e col (1981).

Esses dados convergem com os dados encontrados em nosso trabalho, pois todos os indivíduos do grupo com fibromatose gengival, analisados em nosso trabalho, apresentavam baixo rendimento escolar e todos já tinham sido reprovados várias vezes, enquanto que os indivíduos do grupo controle, tinham rendimento escolar dentro dos parâmetros normais, estando todos concluindo o primeiro grau.

Muitos autores caracterizam como síndrome a associação da hiperplasia gengival com uma série de anomalias variáveis.

Existem no mínimo cinco formas bem definidas de síndromes genéticas em que a fibromatose gengival é constantemente encontrada, podendo ser claramente uma consequência de outras anomalias e, neste caso, se manifestar apenas como um problema secundário. (Ishikawa and Hert 1964, Ishikawa and Mere, 1973, Burzinkie e col., 1975, Ramon e col., 1967).

Ainda os trabalhos de Kilpinen e col. sugerem a pleiotropia como uma possível explicação para a associação de fibromatose gengival com irregularidades na secreção de hormônios gonadotróficos e hormônio do crescimento.

Esta herança autossômica que pode se manifestar como dominante ou recessiva, consiste num único par de genes determinando vários caracteres.

Uma outra possibilidade sugerida pelos mesmos autores e que encontra fortes fundamentos na literatura para explicar a associação entre a fibromatose gengival e secreção de gonadotrofinas e hormônio do crescimento, seria devido a origem embrionária da adenohipófise que se forma através da invaginação do teto da cavidade oral.

Esta correlação encontra apoio nos trabalhos de Rimon e Schimef (1971) e está mais de acordo com os dados obtidos em nossos trabalhos onde se pode associar a fibromatose gengival como um fator secundário ocasionado por outros aspectos patológicos como disfunções da glândula hipófise mais evidenciada a partir da puberdade quando se inicia a produção de gonadotrofinas e mesmo relativa a aspectos nutricionais.

Nossas investigações mostraram ainda que não houve expressivas diferenças entre o grupo controle e grupo de pacientes com fibromatose gengival com relação aos resultados das determinações glicêmicas e contagem específica de leucócitos e hemácias, a não ser uma pequena eosinofilia apresentada por dois pacientes, fato este já relatado em outros trabalhos que investigavam a fibromatose gengival. Savara e col (1954), Raesthe et alli (1978).

Apesar de nossa amostragem ser relativamente pequena, com base em nossos resultados e apoiados em informações obtidas na literatura, é possível relacionar claramente a fibromatose gengival como um efeito secundário de alterações nas secreções hipofisárias e mesmo deficiências nutricionais em vários casos descritos.

- SUMÁRIO -

## V - SUMÁRIO

Com a finalidade de investigar a implicação das concentrações das gonadotrofinas , hormônio do crescimento e deficiências nutricionais com a fibromatose gengival espontânea na puberdade, determinou-se a concentração de hormônios folículo estimulante e luteinizante (gonadotrofinas) e hormônio do crescimento no soro de indivíduos com fibromatose gengival espontânea e indivíduos normais, sendo os dois grupos de indivíduos do sexo masculino.

Os dados obtidos demonstraram alterações nas concentrações hormonais em sete dos doze indivíduos analisados pertencentes ao grupo com fibromatose gengival.

Análises rotineiras de laboratório também foram realizadas, não apresentando diferenças significativas entre o grupo de indivíduos com fibromatose gengival e grupo controle.

O ajustamento dessas conclusões aos dados extraídos da literatura específica ofereceu subsídios para visualizar a possível correlação entre alterações na secreção hipofisária e deficiências nutritivas em muitos casos de desenvolvimento da fibromatose gengival.

## SUMMARY

#### SUMMARY

The relation between hereditary gingi  
val fibromatosis and the alterations of the leveles of  
F.S.H., L.H. and G.H. was investigated in the present  
work.

The blood level of those hormony was  
studied in 12 patientes with gingival fibromatoses. All  
the patient were 12-15 year old. The result obtained  
was compared with the levels of the same hormones in 12  
normal individues almost in the same age.

Our results separate a Kind of fibro  
matoses induced by other factores paither than the di-  
lantin or the hereditary factores.

- BIBLIOGRAFIA -

## BIBLIOGRAFIA

- .A/S, E: "Hyperplasia gingival diphenyldantoine"  
Acta Odont. Scand. 21: suppl. 34, 1963.
- . ABE, A.; ARRUDA, V.J.; NASCIMENTO, A.; e BOZZO, L.  
"Fibromatose gengival. Apresentação de um caso". R.B.O. nº 181. pg. 104-7. maio/junho ,  
1973.
- . ALBERT, A.; RANDALL, R.V.; SMITH, R.A. and JOHNSON,  
C.E. - "Urinary Excretion of gonadotropin as a  
function of Age". In hormones and the aging  
process, edited by Engle, E. T. and Pincus, G.;  
Academic Press, Inc.; New York, pp.49-62, 1956.
- . BABCOCK, J. R. "Incidence of gingival hyperplasia  
in dilantin therapy in a hospital population".  
J. Amer. Dent. Ass. 71: 1447-50, 1965.
- . BEKER, W.; COLLINGS, C. K.; ZIMMERMAN, E. R.;  
ROSA, M. de La and SINGDAHLSSEN, D. "Hereditary  
gingival fibromatosis" - Oral Surg., Oral Med.  
and Oral Path. 24: 313-8. sept., 1967.

- . BURZYNSKI, N. J.; PODRUCH, P.E.; HOWELL, J. and SNAWDER, K. - Craniocarpotarsal dysplasia syndrome (whistling face syndrome). Case reports and survey of clinical findings. - Oral Surg. 39: 393-400, 1975.
- . CHAIKIN, B. S. "Report of a case of fibromatosis of the gingival associated with hypothyroidism" - Periodontics - 3: 306, 1965.
- . CONARD, C.J., JEFFAY, H.; BOSCHOS, L.; and STEIMBERG, A.D. - "Levels of 5,5 diphenylhydantoin and its major metabolite in human serum, saliva and hyperplastic gingiva". J. Dent. Res. 53: 1323-9, 1974.
- . COURT, G.B. and HURN, A.L. - "An effect of plasma and other macromolecular solutions in double antibody radioimmunoassay systems".
- . EBADI, M. S. "Increase in collagen level by diphenylhydantoin as possible mechanism of drug induced gingival hyperplasia". Clin. Toxicol. 4: 39-46, 1971.
- . EMERSON, T.C. - "Hereditary gingival hyperplasia - A family pedigree of four generations". Oral Surg; Oral Med. and Oral Path. 19: 1, 1965.

- . ESTERBERG, H.L. and WHITE, P.H. "Sodium dilantin gingival hyperplasia". J. Amer. Dent. Ass. 32: 16-24, 1945.
- . FAURBYE, A. "Behandling af epilepsi medi diphenyl dantoin" (Difhydanleo) - Ugeskr. Laeg. 101: 1350-4, 1939.
- . FRANKEL, S.J. "Dilantin sodium in the treatment of epilepsy". - J. Amer. Med. Ass., 114: 1320-1, 1940.
- . FRIEDEN, E. and LIPNER, H. "Biochemical Endocrinology of the vertebrates" - (Prentice Hall, Englewood Cliffs, New Jersey; 1971).
- . FRIEDGOOD, H. B. "Endocrine function of the hypophysis". Oxford Univ. Press. New York, pp. 211. (Reprinted from Oxford Loose Leaf-Med., 1946).
- . FUDENBERG, H.H.; STITES, D.P.; CALDWELL, J.L.; WELLS, J. - "Basic & Clinical Immunology". Second Edition, 1978 by Lange Medical Publication - Los Altos - California - U.S.A.
- . GLICKMAN, I; and LEWITUS, M.P. - "Hyperplasia of the gingival associated with dilantin (sodium diphenyl hydantoinate) therapy". J. Amer. Dent. Ass., 28: 199-207, 1941.

- . GOLD, A. R.; ESCOVAR, V. - "Symmetrical gingival fibromatosis". Oral surgerv; oral medicine , oral pathology - vol. 51(1), pp. 62-7, 1981.
- . GREEN, J. B. "Treatment of epilepsy". J. Indiana Med. Ass. 61: 1118, 1968.
- .GROSS, S.D. "Case of hypertrophy of thegums". Louisville Rev. I: 232-7, 1856.
- . GUYTON, Arthur C. "Tratado de Fisiologia Médica- 5ª ed., 872-3, Editora Interamericana, 1977.
- . HARRIS, A. S. and KOKERNOT, R. H. "Effects of diphenylhydantoin sodium (Dilantin sodium) and phenobarbital sodium upon etopic ventricular tachycardia in acute myocardial infarction. "Amer. J. Physiol". 163: 505-16, 1950.
- . HELLER, C. G. and NELSON, W. O. - "Classification of Male Hypogonadism and a discussion of the Pathologic Physiology" - Diagnosis and Treatment J. Clin. Endocrinol. 8: 345-66.
- . HINE, C. H. and KOZELKA, F. L. "Distribution and rate of metabolism of 5,5 diphenylhydantoin". J. Pharmacol. 72: 28-283, 1941.

- . HOUSTON , I. D. and SHOTTS, N. - "Rutherford's syndrome. A familial oculodental disorder".  
Acta Paediatr Scand, 55: 233-8, 1966.
- . HUMPHREY, G.M. - "Unilateral hypertrophy of the gums associated with other abnormalities , chiefly hypertrophic and unilateral".  
Ann. Surg. 3: 1, 1886.
- . HUNTER, W.M. - "Assesment of radiodinated hormone preparations". Acta Endocr. Suppl. 142: 133-144, 1969.
- . ISHIKAWA, H. & HORI, Y. - "Systematisierte hyalinoase in Zusammenhang mit Epidermolysis bullosa polydystrophica and Hyalinosis cutis et mucosae. Arch Klin. Exp. Dermatol - 218: 30-51, 1964.
- . ISHIKAWA, H. & MORI, S. - "Systemic hyalinosis or fibromatosis hyalinica multiplex juvenilis. as a congenital syndrome. A new entity based on the inborn error metabolism in connective tissue cells". Acta Dermatovenereol. (Stockholm) - 53: 185-191, 1973.
- . JONES, H. J.; and MASON, D. K. - "Oral manifestations of Systemic disease" - 4th ed., 1980.
- JORGENSEN, R.J. and Cocker, M.E.  
"Gingival fibromatosis"- J.Periodontol.- July-1974-472-7

\*KINPINEN E, RAESTE A.M, and COLLAN, Y. "Hereditary gingival hyperplasia and physical maturation" Scand J Dent Res: 86: 118-123-1978

- . KIMBALL, O. P. and HORAN, T. N. "The use of dilantin in the treatment of epilepsy". Ann. Intern. Med. 13: 787-93, 1939.
- . KIMBAL, O.P. "The tratment of epilepsy whith sodium diphenyl hidantoine". J.Am. Med.Assoc. 112: 1244-1939.
- . LARMAS, L. "A comparative enzyme histochemical study of hydantoin". Proc. Finn. Dent. Soc. supp. 1, pg. 1-27, 1977.
- . MARSHALL, Day, C.D. - "The epidemiology of periodontal disease". J. Periodont. 22: 13-22, 1951.
- . MELLGREEN, J. - "The anterior Pituitary in Hyperfunction of the adrenal cortex". Acta Path et Microbiol. Scand, suppl. 60:, pp.177, 1945.
- . MERRIT, H. H. and PUTNAN - "Sodium diphenylhydantoin at in the treatment of convulsive disorders". J. Amer. Med. Ass. 111: 1069-1073, 1938.
- . MORREL, F. "Effect of diphenyl hidantoin on peripheral nerve" - Neurology. 8: 140-4, 1958.

- . NOACH, E.L.; WOODBURY, D. M. and GOODMAN, L.S.  
 "Studies on the absorption, distribution ,  
 fate and excretion of C<sub>14</sub> Labeled diphenyl-  
 hydantoin". J. Pharm. Exp. Ther. 122: 301-14,  
 1958.
- . NUKI, K. and COOPER, S.H. "The role of inflamation  
 in the pathogenesis of gingival enlargement  
 during the administration of diphenylhydantoin  
 sodium in cats". J. Periodontal Research. 7:  
 102, 1972.
- . OROSCO, A. and SABELLI, H. C. "Effects of antie-  
 pileptic drugs on calcium induced hyper excita-  
 bility in earth worm ventral cords".  
 Pharmacologist. 10: 161, 1968.
- . PERHEENTÜPA, J. - "Pituvskaswn arvioimisestakosvu  
 ja kehitys". Lasten tautien tut kimussaation  
 wosikirja, pg. 49-54, 1970.
- . PUTNAN, T. J. and MERRIT, H. H. "Experimental  
 determination of the anti convulsant properties  
 of some phenyl derivatives". Science. 85: 525-6,  
 1937.
- . RAESTHE, A.M.; COLLAN, Y and KILPINEN, E. - "He  
 reditary fibrous hiperplasia and expressivity  
 the gingiva whith varying penetrance". Scand  
 J. Dent. Res., vol. 86 - pg. 357-65. 1978.

- . RAMON, Y.; BERMAN, W. and BUBIS, J.J. - "Gingival fibromatosis combined with cherubism". Oral Surg. 24: 435, 1967.
- . RAPP, R.; NIKOFORUK, G; DONAHVE, D. W. and WILLIAMS, C.H.M. - "Idiopathic hyperplasia ankyloglossia - A case report". J. Periodontol, 26: 51, 1955.
- . READER, Z.A. - "Gingival hyperplasia resulting from diphenylhydantoin sodium: A review of the literature". J.Oral Surg. 8: 25-37,1950.
- . REYNOLDS, N. C. Jr. and KIRKHAM, D. B. "Therapeutic Alternatives in phenytoin - Induced gingival hyperplasia". 51: 516-9, 1980.
- . RIMON, D.I. & SCHIMKF, R. N. - "Genetic disorders of the endocrine glands". C. V. Mosby Company St. Louis, 1971.
- . RUSHTON, M.A. - "Hereditary of Idiopathic hyperplasia of the gums". Dent. Practic. 7:136-46, 1957.
- . RUTERFURD, M. E. - "Three generations of inherited dental defect". Br. Med. J., 2: 9-11, 1931.
- . SAVARA, B.S.; SUHERT; EVERET, F.G. and BURNS, A. G. "Hereditary gingival fibromatosis - Study of family". J. Periodontol. 25: 12-21, 1954.

- . SELYE, H. and ROSCH, P. J. - "Integration of Endocrinology in glandular physiology and therapy"  
5th edition, J.B. Lippincott, Philadelphia ,  
1949.
- . STAHL, S.S. - "World Workshop in Periodontics"  
- pp. 140. The University of Michigan, 1966.
- . STEIMBERG, A.; ALLEN, D. P. and JEFFAY, H.  
"A new model for the study of transport of  
14C diphenylhydantoin through the gingival  
crevicular tissues in the rabbit".  
Arch Oral. Biol., 20: 865-9, 1975.
- . SUTICLIFFE, P. - "Chronic anterior gingivitis  
and epidemiological study in school children".  
Brit. Dent. J. 125: 47-55, 1968.
- . SUTICLIFFE, P.; "Study of gingivitis and puberty".  
J. Periodontol Res., 7: 52-8, 1972.
- . SWERDLOFF, R. S. and ODELL, W. D. - "Procedure for  
the radioimmunoassay of human serum or plasma  
follicle stimulating hormone" - Cal. Medicine  
109: 467, 1968.
- . TAGER, H.S. and STEINER, D.F. - "Peptide hormones"  
- Ann Rev. Biochemic, 43: 509, 1974.
- . TOMAN, J.E.P. The neuropharmacology of antiepileptics".  
Elektroenceph Clin. Neurophysiol.  
1: 33-34, 1949.

- . TURNER, M. R. - "Dietary effects on the secretion and actions of growth hormone" . Proc. Nutr. Soc., 31: 205, 1972.
- . WALSH, P.J.F. "Prophylaxis in alcoholics in the with drawal period" - Amer. J. Psychiat. 119: 262-3, 1963.
- . WATERMAN, T. - "Hypertrophy of the gums. Partial resection of supermaxilla". Bort. Med. Surg. J. 3: 166, 1869.
- . WITKOP, C.J. - "Heterogeneity in gingival fibromatosis". In clinical delineation of birth defects. XI Orofacial structures. Birth defects: Original article series. The National foundation, New York., VII: 7: 210-21, 1971.
- . ZEGARELLI, E.V.; KUTSCHER, A.H. and HYMAN, C.A. "Diagnosis of diseases of the mouth and jaws" pg. 196, 1969.
- . ZISKIN, D.E.; STOVE, L.R.; and ZEGARELLI, E. "Dilantin hyperplastic gingivitis - It cause and treatment". Am. J. Orth & Oral Surg. 27: 350-63, 1941.