

Universidade Federal do Rio de Janeiro

**“METABOLISMO ÓSSEO NA SÍNDROME DE TURNER**

**AVALIAÇÃO DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL”**

**Carla Tavares Gallicchio**

2005

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Universidade Federal do Rio de Janeiro

“METABOLISMO ÓSSEO NA SÍNDROME DE TURNER

AVALIAÇÃO DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL

**Carla Tavares Gallicchio**

Tese submetida ao corpo docente da faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Medicina - área de concentração: Endocrinologia

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Marília Martins Guimarães**

**Rio de Janeiro**

**2005**

**“METABOLISMO ÓSSEO NA SÍNDROME DE TURNER  
AVALIAÇÃO DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL”**

**Carla Tavares Gallicchio**

**Orientadora: Professora Marília Martins Guimarães**

Tese submetida ao corpo docente da faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Medicina - área de concentração: Endocrinologia

Aprovada por:

Banca examinadora:

---

Presidente da banca

---

---

---

---

**Rio de Janeiro**

**2005**

Gallicchio, Carla Tavares

Metabolismo ósseo na síndrome de Turner - avaliação da terapia  
de reposição hormonal / Carla Tavares Gallicchio. Rio de Janeiro :  
UFRJ/ Faculdade de Medicina, 2005.

xiv, 60 p. il.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro,  
Faculdade de Medicina, 2005.

1. Densidade mineral óssea 2. Síndrome de Turner 3. Osso e  
ossos Metabolismo. 4. Osteopatias metabólicas - Complicações. 5.

Projeto qualificado em 30/ 05/ 01 por:

Prof<sup>ª</sup>. Maria Lúcia Fleuiss de Farias

Prof.. Alexandru Buescu

Prof. Mário Newton

Quero agradecer, em primeiro lugar a Deus, por mais uma etapa vencida

A minha família por todos os ensinamentos e encorajamento.

A minha princesinha Bianca, o meu maior tesouro.

## AGRADECIMENTOS

Ao Laboratório de Hormônios do HUCFF pelas dosagens do estradiol.

Ao laboratório de Genética do IPPMG pela realização dos cariótipos

A Dra Rosângela Prendin, do Laboratório de Imunologia do HUCFF pela realização das dosagens da fosfatase alcalina óssea (FAO) e N- telopetideos do colágeno (NTX) da 1ª fase e 2ª fase do estudo.

Ao Laboratório Sergio Franco pelas dosagens da FAO e NTX da 3ª fase do estudo

A Dra Laura Mendonça, do Centro de Prevenção e Diagnóstico da Osteoporose, Osteolab, Rio de Janeiro pela realização e interpretação das densitometrias ósseas.

Ao laboratório MERCK s.a. indústrias químicas, pelo fornecimento do 17  $\beta$  estradiol (estreva gel®) utilizado na 3ª fase do estudo.

A profissional responsável pela análise estatística: Rosângela Aparecida Martins Noé.

A Nádia, secretária do serviço de Endocrinologia, sempre pronta a ajudar.

A minha companheira de tese: Dra Solange Travassos Figueiredo Alves, pela amizade e pela troca de informações desde 1998.

A minha orientadora: Professora Marília Martins Guimarães por todos os ensinamentos.

Aos professores do serviço de Endocrinologia por todo o apoio.

**ABREVIATURAS E SIGLAS**

BMC - conteúdo mineral ósseo

BMD - densidade mineral óssea

DXA - Absorção de Raio-X de Dupla Emissão

DP - desvio padrão

E2 – estradiol

EEC - estrogênios eqüinos conjugados

E2 VO - estrogênio uso oral

E2 gel - estrogênio percutâneo

FAO - fosfatase alcalina óssea

FSH - hormônio folículo estimulante

GH - hormônio do crescimento

HUCFF - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

IC - idade cronológica

ICTP - telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I

IE - idade estatural

IMC - índice de massa corpórea

IO - idade óssea

GGT - gama-glutamil -transpeptidase

IPPMG - Instituto de Pediatria Martagão Gesteira

L2-L4 - 2<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> vértebra lombares

LH - hormônio luteinizante

MPA - medroxiprogesterona

NTX - N-telopeptídeo do colágeno tipo I

PICP - Pró-peptídeo do pró-colágeno carboxi-terminal

PINP - Pró-peptídeo do prócolágeno amino-terminal

PTH - paratormônio

SPA - Absorção de Fótons de Energia Simples

ST – síndrome de Turner

TRE - terapia de reposição estrogênica

TRH - terapia de reposição hormonal

UFRJ - Universidade Federal do Rio de Janeiro

vBMD - densidade mineral óssea volumétrica

**RESUMO**

“METABOLISMO ÓSSEO NA SÍNDROME DE TURNER AVALIAÇÃO DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL”

**Carla Tavares Gallicchio**

**Orientador: Profa. Marília Martins Guimarães**

**RESUMO**

A síndrome de Turner (ST) é caracterizada pela presença de baixa estatura, hipogonadismo hipergonadotrófico e alterações somáticas. A presença de osteoporose é uma complicação comum das pacientes adultas e pode estar relacionada ao atraso no desenvolvimento puberal e ao hipoestrogenismo. O objetivo do presente estudo foi avaliar longitudinalmente tanto a densidade mineral óssea (BMD) e a densidade mineral óssea volumétrica (vBMD), como os marcadores do metabolismo ósseo: fosfatase alcalina óssea (FAO) e N-telopeptídeo do colágeno tipo 1 (NTX) e o nível sérico do estradiol durante a terapia de reposição hormonal (TRH). 19 pacientes com ST (IC de  $19,1 \pm 3,9$  anos; IO de  $16,0 \pm 1,5$  anos) em TRH e puberdade induzida (grupo 1), 5 pacientes com ST (IC de  $18,4 \pm 4,0$  anos e IO de  $15,4 \pm 2,60$  anos) com puberdade espontânea (grupo 2) foram avaliadas. As pacientes do grupo 1 receberam por 12 meses estrogênios equinos conjugados (EEC) na dose de 0,625 mg do 1 ao 25<sup>a</sup> dia/mês associado a 10 mg da medroxiprogesterona (MPA) e depois receberam 150 mg do 17  $\beta$  estradiol percutâneo (E2 gel) por mais 12 meses. Nas 3 etapas do estudo foi observada uma correlação estatisticamente significativa da BMD L2-L4, da BMD do corpo inteiro e da vBMD com o peso e com o IMC. Na etapa 1 foi observada uma correlação estatisticamente significativa da FAO com a IC ( $r = -0,57$ ;  $p = 0,010$ ) e do NTX com a altura ( $r = -0,46$ ,  $p = 0,04$ ) na etapa 3. Quatorze pacientes do grupo 1 apresentaram

baixa massa óssea ao nível da coluna lombar. As pacientes do grupo 2 apresentaram uma BMD maior que as pacientes do grupo 1. Os níveis da FAO e NTX foram mais baixos no grupo 2 (principalmente a FAO). Observamos um ganho significativo na altura e no peso da etapa 1 para a etapa 2 ( $p=0,004$  e  $p=0,0001$ ). Foram observadas diferenças estaticamente significativas entre as etapas 2 (EEC) e 3 (E2 gel) em relação ao peso corpóreo ( $p= 0,0001$ ) e o nível do estradiol ( $p=0,01$ ). Após 2 anos, observamos um aumento significativo no peso ( $p=0,0001$ ), na altura ( $p=0,004$ ), no nível sérico do estradiol ( $p=0,01$ ), na BMD de L2-L4 ( $p=0,015$ ) e na BMD do corpo inteiro: ( $p=0,0008$ ). Não observamos um aumento significativo da vBMD ( $p=0,122$ ) nem uma redução significativa da FAO ( $p=0,15$ ) e do NTX ( $p = 0,08$ ). Concluimos que: As pacientes com puberdade espontânea apresentam uma massa óssea maior que as pacientes com puberdade induzida. A variação da vBMD foi menor que a da BMD nos dois grupos, demonstrando que a vBMD provavelmente sofre menos influência da altura. Não observamos diferenças com os dois tipos de estrogênios utilizados no ganho de massa óssea, na redução dos marcadores ósseos e nos níveis das enzimas hepáticas, entretanto os níveis do estradiol foram maiores após o uso do estrogênio percutâneo. A correlação negativa com os marcadores ósseos sugere elevada remodelação óssea, mesmo após o uso prolongado do estrogênio.

**ABSTRACT**

“Bone mineral metabolism in Turner’s syndrome - evaluation of hormone replacement therapy”

**Carla Tavares Gallicchio**

**Orientador: Profa. Marilia Martins Guimarães**

Turner’s syndrome (TS) is characterized by short stature and the presence of hypergonadotropic hypogonadism and somatic alterations. Osteoporosis is a common complication among adult patients and may be related to the delayed pubertal development and hypoestrogenism. The objective of the present study was to longitudinally evaluate both the bone mineral density (BMD) and the volumetric bone mineral density (vBMD), using as bone metabolism markers bone alkaline phosphatase (BAP), N-telopeptide for type 1 collagen (NTX) and the seric level of estradiol during hormone replacement therapy (HRT). The subjects under evaluation consisted of 19 patients with TS (Chronologic Age:  $19.1 \pm 3.9$  years; Bone Age:  $16.0 \pm 1.5$  years) in HRT and induced puberty (group 1); and 5 patients with TS (Chronologic Age:  $18.4 \pm 4.0$  years; Bone Age:  $15.4 \pm 2.60$  years) with spontaneous puberty (group 2). The patients in group 1 received conjugated equine estrogens (CEE) for 12 months, at a dosage of 0.625mg from the first to 25<sup>th</sup> day/month associated with 10 mg of medroxyprogesterone (MPA) and afterwards received 150 mg of 17  $\beta$  percutaneous estradiol (E2 gel) for a further 12 months. A statistically significant correlation between the L2-L4 BMD, the BMD of the whole body, the vBMD and weight and average chronologic age was observed throughout the 3 stages of the study. Another statistically significant correlation between the BAP and the CA ( $r = -0.57$ ;  $p = 0.010$ ) and between the NTX ( $p = 0.08$ ) and height ( $r = -0.46$ ,  $p = 0.04$ ) was observed only during the first stage. Forty patients (76,6 %) (group 1) presented with lower bone mass in lumbar spine.

The patients with spontaneous puberty presented a larger bone mass in relation to group 1. The levels of BAP and NTX were higher in group 2 (mainly BAP). We observed a significantly increased in height and weight in stage 1 to stage 2 ( $p=0,004$  e  $p=0,0001$ ) and in stage 2 (CEE) for stage 3 (E2 gel) in relation to weight ( $p= 0,0001$ ) and estradiol levels ( $p=0,01$ ). After two years, we observed a significative increased in weight ( $p=0,0001$ ), height ( $p=0,004$ ), estradiol levels ( $p=0,01$ ), L2-L4 BMD ( $p=0,015$ ) and whole body BMD ( $p=0,0008$ ). We did nor observed a significantly increased in relation to vBMD ( $p=0,122$ ), BAP ( $p=0,15$ ) and NTX ( $p = 0,08$ ). We conclude that the patients with spontaneous puberty present a larger bone mass than the patients that undergo induced puberty. The variation of vBMD was lower than that of BMD in both groups, demonstrating that the vBMD is probably less influenced by height. No differences between the two types of estrogens used were observed as regards bone mass gain, reduction of bone markers, however the estradiol levels were higher after the use of the percutaneous estrogen. The negative correlation with bone markers suggests an elevated bone remodeling even after the prolonged use of the estrogen.

**ÍNDICE**

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	6
3. PACIENTES E MÉTODOS	7
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA	12
5. RESULTADOS	13
6. DISCUSSÃO	36
7. CONCLUSÕES	48
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
9. ANEXOS	



## 1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Turner (ST), descrita no ano de 1938 por Henry H. Turner é caracterizada pela perda parcial ou total de um cromossomo sexual (1) A ST ocorre em aproximadamente 1: 2.500 nascidos vivos com fenótipo feminino (2), o que corresponde a 1,5 milhões de mulheres pelo mundo (3). Os achados clínicos mais marcantes são a baixa estatura, falência ovariana, alterações somáticas, atraso no desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e infertilidade (4). Não há achados clínicos patognomônicos e qualquer combinação de características física pode ser observada.

As pacientes com ST necessitam de acompanhamento multidisciplinar. Estudos epidemiológicos observaram que as pacientes com ST têm uma expectativa de vida reduzida em 13 anos (5). Estas pacientes são mais suscetíveis a várias complicações como: hipotireoidismo, elevação das enzimas hepáticas, obesidade, dislipidemia, Diabetes, osteoporose e doença coronariana (6, 7, 8). A TRH deve proporcionar uma redução na morbi-mortalidade destas pacientes (2, 4, 7, 8). A necessidade da terapia de reposição hormonal (TRH) é reconhecida desde a descrição da síndrome por Henry Turner (1). Os objetivos da reposição estrogênica incluem: desenvolver os caracteres sexuais secundários sem prejuízo da altura final; melhorar a qualidade de vida; promover a identidade sexual; otimizar o pico de massa óssea e a manutenção desta massa óssea na vida adulta e prevenir doença coronariana. Entretanto, ainda não existe consenso em relação à terapia de reposição hormonal ideal. (9,10).

Vários estudos observaram redução da massa óssea em adolescentes e pacientes adultas com ST (11-23). A presença de osteopenia na ST é de grande relevância clínica, pois está associada a um risco aumentado de fraturas 2 a 3 décadas antes quando comparadas com mulheres na pós-menopausa (6). O risco de fraturas pode estar presente desde a infância (15) e ser agravado na vida adulta (6, 13, 14). Porém a grande maioria dos estudos não demonstrou um risco aumentado de fraturas osteoporóticas em pacientes que utilizaram adequadamente o estrogênio (11,12). Adolescentes e pacientes jovens com ST que ainda não utilizaram o estrogênio com o intuito de desenvolver puberdade podem apresentar redução da massa óssea, (13, 16-18). Osteopenia é a principal complicação das pacientes adultas com ST, afetando acima de 45 % desta população (16, 17, 19, 20). Além disso, a prevalência de osteopenia nesta população pode variar de acordo com a técnica utilizada para estudar a massa óssea. Estudos mais antigos, que utilizaram técnicas com uma baixa sensibilidade na detecção de reduções da massa óssea como a radiografia simples (19,21) e a Absorção de Fótons Energia Simples (SPA) subestimavam a prevalência de osteopenia (16, 20,22,23). O uso da densitometria de Absorção de Raios-X de Dupla Energia (DXA) aumentou a sensibilidade na detecção de reduções na massa óssea, possibilitando o diagnóstico precoce. Porém controvérsias surgiram na literatura a respeito da avaliação da densidade mineral óssea areal (BMD) na ST, pois estas pacientes além de apresentarem atraso na maturação esquelética e no desenvolvimento puberal, apresentam uma superfície corporal reduzida (24-26). Como a BMD é uma medida da área, pacientes com uma superfície corporal reduzida, poderão ter valores da BMD mais reduzidos que o real (25-27). O uso da densidade mineral volumétrica (vBMD) sofreria menos influência da altura e poderia ser uma alternativa para a avaliação da massa óssea. Porém, somente os estudos mais recentes avaliaram este parâmetro (26-31). A Tomografia

Computadorizada Quantitativa seria o método com maior acurácia na infância e adolescência, pois avalia a densidade mineral volumétrica verdadeira, não sofrendo influência do tamanho corporal. Porém o seu custo elevado e a maior exposição à radiação limita o seu uso (32-34). Kroger e col. (35) desenvolveram um modelo matemático para estimar a densidade mineral óssea volumétrica ( $\text{g/cm}^3$ ) que foi utilizado por outros autores para avaliação da vBMD. (29, 31).

As causas para o desenvolvimento de osteopenia na ST não foram ainda elucidadas (4,13,24,25). A alteração cromossômica específica da síndrome poderia estar envolvida na redução da massa óssea, porém não é observada correlação entre o cariótipo e a gravidade da desmineralização óssea (11, 13, 16, 20, 29, 33, 36). Somente um estudo observou correlação da BMD com o cariótipo (37). A prevalência de baixa massa óssea independe do cariótipo, sendo que em outras formas de amenorréia primaria também pode ser observado osteopenia. (13). O ganho e manutenção da massa óssea, não só nesta síndrome, como em crianças e adolescentes saudáveis, depende da interação entre o fator hormonal, genético e ambiental. Logo qualquer alteração em um destes fatores levará a uma mineralização óssea deficiente e poderá estar envolvida na fisiopatogenia da doença óssea (38). Provavelmente a principal causa da redução da densidade mineral óssea (BMD) descrita nesta síndrome está associada ao hipoestrogenismo (13, 23, 39, 11). Adolescentes com ST que menstruam espontaneamente apresentam maior massa óssea quando comparadas a pacientes em uso do estrogênio para indução da puberdade (29, 33, 40). Nas pacientes adultas é observada uma grande correlação da BMD com o tempo de reposição hormonal (37,41) demonstrando que o estrogênio é importante a manutenção da massa óssea. Entretanto, ainda não existe consenso nas doses e formas ideais de administração de estrogênio para a indução da puberdade e seu uso prolongado (9, 10). A TRH é iniciada exclusivamente com o

estrogênio entre os 12 a 15 anos de idade cronológica, sendo postergada nas pacientes que utilizam hormônio de crescimento (26, 31). Os estrogênios equinos conjugados (EEC) podem ser iniciados na dose que pode variar de 0,15 a 0,3 mg ou 0,5 de 17  $\beta$  estradiol, sendo aumentada gradualmente, de forma que a feminização esteja completa em 2 a 3 anos e de acordo com a idade óssea. (9, 42-44). As doses finais variam de 0,625-1,250 mg de EEC ou 1,5 a 2,0 mg de 17 $\beta$  estradiol em gel. O uso da progesterona é obrigatório na maioria das pacientes com síndrome de Turner, para manutenção dos ciclos menstruais e proteção do endométrio (42,43). Adicionalmente, tais pacientes podem apresentar um maior risco de hiperplasia endometrial (45). Este hormônio é iniciado após o primeiro sangramento menstrual ou após 12 a 24 meses de reposição com estrogênio. A TRH na ST deve ser monitorizada, pois alguns estudos têm evidenciado que estas pacientes apresentam um risco aumentado de desenvolver doença hepática crônica. (3,6,46). A causa para elevação das enzimas hepáticas não é conhecida, porém parece não estar relacionada à hepatite viral e hepatite auto imune (46). Não existe um consenso se a terapia de reposição estrogênica na ST possa contribuir para a deterioração da função hepática (47,48)

Além das controvérsias na interpretação da massa óssea e do tipo ideal de reposição hormonal na ST, o estudo do metabolismo ósseo também é um desafio. O crescimento linear e a puberdade promovem um aumento tanto dos marcadores de formação quanto nos de reabsorção óssea. Tal efeito é observado na ST e em adolescentes saudáveis (17,49-52). Além disso, os valores destes marcadores podem variar de acordo o estágio puberal (valores máximos podem ser observados na fase III de Tanner) e a terapêutica empregada (28,29,33,49,50,51). As pacientes com ST impúberes e sem reposição hormonal podem também apresentar níveis mais baixos destes marcadores do que as pacientes púberes

(29,33). Quando comparado ao grupo controle os valores mais elevados dos marcadores ósseos nas pacientes com ST podem explicar um elevado *turnover* e uma baixa massa óssea na infância. (52). O estudo da morfologia óssea por biópsia da crista ilíaca antes do desenvolvimento puberal e durante a puberdade em um grupo de pacientes sem reposição sugeriu um aumento das áreas reabsortivas, sem diminuição da formação óssea ou alteração da espessura cortical ou trabecular, demonstrando um predomínio da reabsorção sobre a formação óssea (18). O hipoenestrogenismo induz um aumento da remodelação óssea que é caracterizada pela elevação tanto dos marcadores ósseos de formação como de reabsorção (17,54) A reposição hormonal com estrogênio, GH e vitamina D promove a elevação dos marcadores de formação óssea, indicando não só uma função osteoblástica normal na ST, como um efeito positivo destes hormônios no osso (53,55,56). A TRH produz uma queda nos marcadores de reabsorção após 2 semanas de uso, com uma estabilização destes em torno de 3 a 6 meses (57). Os valores do N-telopeptídeo do colágeno tipo 1 (NTX) demonstraram uma correlação negativa com a BMD da coluna lombar e do corpo inteiro, indicando uma elevada remodelação óssea (29,33).

## 2. OBJETIVOS

- Avaliar longitudinalmente os efeitos da terapia de reposição hormonal (TRH) com estrogênio oral (estrogênio equino conjugado) e percutâneo ( $17\beta$  estradiol em gel), associado a progesterona (medroxiprogesterona) na densidade mineral óssea (BMD) e na densidade mineral óssea volumétrica (vBMD) no mesmo grupo de pacientes com síndrome de Turner.
- Avaliar os efeitos da TRH nos marcadores ósseos: fosfatase alcalina óssea (FAO) e N - telopeptídeo do colágeno (NTX).
- Avaliar se ocorreram diferenças em relação à massa óssea, os marcadores ósseos e o nível sérico do estradiol em relação ao tipo de estrogênio utilizado.
- Correlacionar a densidade mineral óssea e os marcadores ósseos com as seguintes variáveis: idade cronológica, idade estatural, peso, altura e índice de massa corpórea.
- Comparar os achados densitométricos e os marcadores ósseos das pacientes com ST em reposição hormonal e com o grupo de pacientes com ST que apresentavam menarca espontânea.

### **3. PACIENTES E MÉTODOS**

#### **3.1. Modelo do estudo**

Foi realizado um ensaio clínico longitudinal com 24 meses de duração. Este estudo foi realizado no ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio de Janeiro e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), sob parecer número 284/99. O estudo foi projetado e realizado de acordo com as *Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo os Seres Humanos* (Resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde).

#### **3.2 PACIENTES**

##### **3.2.1 Seleção das pacientes**

##### **Critérios de inclusão**

##### **PACIENTES**

- Cariótipo compatível com síndrome de Turner
- Idade cronológica acima de 14 anos
  - Uso de estrogênio em dose substitutiva (0.625 mg de EEC ou 1,5 mg de 17 beta estradiol), no mínimo 6 meses antes do estudo (pacientes com puberdade induzida).
  - Pacientes com puberdade espontânea (menarca espontânea)

##### **Critérios de exclusão**

- Uso de hormônio de crescimento, corticosteróide, bifosfonatos, diuréticos, anticonvulsivantes antes do estudo
- História prévia de patologias ósseas, diabetes mellitus e hipertireoidismo
- Idade cronológica superior a 29 anos no início do estudo
- Imobilização prolongada 6 meses antes do estudo

### **3.2.2 Etapas do estudo**

**ETAPA 1:** Primeira avaliação clínica, laboratorial e densitométrica das pacientes das pacientes com puberdade induzida (Grupo 1) e com ciclos menstruais espontâneos (Grupo 2). As pacientes do grupo 1 utilizaram por 12 meses 0,625 mg de estrogênios equinos conjugados (EEC) associado a 10 mg de medroxiprogesterona .

**ETAPA 2.** Segunda avaliação clínica, laboratorial e densitométrica e após esta avaliação ocorreu a troca do tipo de estrogênio para o 17  $\beta$  estradiol (1,5 mg/dia) por via percutânea (E2 gel) associado a 10 mg de medroxiprogesterona, sendo utilizado por mais 12 meses.

**ETAPA 3.** Última avaliação após 12 meses do uso do 17  $\beta$  estradiol.

## **3.3 MÉTODOS**

### **3.3.1 Avaliação clínica, laboratorial e por métodos de imagem**

## **Avaliação clínica**

Na primeira avaliação, foi realizada uma anamnese com ênfase nos seguintes tópicos: idade do diagnóstico; idade do início do desenvolvimento puberal; presença de menarca espontânea; idade do início da reposição hormonal; sintomas de hiperestrogenismo, história prévia de fraturas e medicamentos utilizados. Foi realizado exame físico completo. As medidas antropométricas com peso (kg) e altura (m) foram avaliadas em balança de precisão. O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado pela seguinte fórmula: peso (kg)/ altura (m<sup>2</sup>). O estágio puberal foi avaliado segundo os critérios de Tanner e Marshall para mamas (58).

Após esta etapa, as pacientes receberam os EEC associado a MPA por 12 meses e depois receberam por mais 12 meses o estradiol percutâneo (Estreva Gel® associado a MPA). A avaliação clínica for realizada trimestralmente.

## **Avaliação laboratorial**

A avaliação laboratorial foi realizada no início da etapa 1 e depois de 12 meses do uso do EEC e após 12 meses do uso do E2 gel no grupo de pacientes com ST e puberdade induzida (GRUPO 1). Esta avaliação foi realizada sempre na 3<sup>a</sup> semana da TRH, com o intuito tanto de avaliar tanto o efeito do estrogênio como da progesterona. As pacientes com ST com menarca espontânea (GRUPO 2) só realizaram a avaliação inicial.

### **- Marcadores ósseos**

Formação óssea: Fosfatase Alcalina Óssea (FAO), pelo método imunoenzimático ELISA (*Alphase-B, Metra Biosystems, CA, USA*). Os valores de referência para o sexo feminino podem variar de: 11,6 a 29,6 U/L (após os 16 anos de idade cronológica) e dos 11 aos 16 anos de 19,5 a 196 U/L. Coeficiente de variação intra-ensaio de 5,8%; coeficiente de variação interensaio de 7,6%.

Marcador de reabsorção óssea: N-telopeptídeo do colágeno tipo I (NTx) foi avaliado na segunda amostra de urina da manhã, utilizando um ensaio imunoenzimático competitivo (*Osteomark; Ostex International, Inc, Seattle, WA, USA*). A amostra urinária foi correlacionada em laboratório com a creatinina urinária e o resultado foi fornecido em nmol BCE/mmol, sendo que BCE significa: “equivalente do colágeno ósseo”. Os valores esperados no sexo feminino são: 15 a 17 anos: 31 a 664 BCE/mmol Cr e após esta faixa etária até os 49 anos: 5-65 nBCE/Mm Cr ; com um coeficiente de variação intra-ensaio de 10% e de interensaio de 7%. Os valores do NTx observados por Bollen e col. no sexo feminino (59) constam do anexo 1.

#### **- Estradiol**

O estradiol (E2) foi avaliado por um imunensaio competitivo por quimioluminescência (DPC, Los Angeles, CA, USA), com sensibilidade do bioensaio de 15 pg/ml.

#### **Avaliação por métodos de imagem**

A radiografia da mão e do punho esquerdo foi realizada para a determinação da idade óssea, que foi estimada pelo atlas de *Greulich and Pyle* (60).

A densitometria óssea foi realizada após a primeira avaliação clínica nas pacientes com ST e também nas pacientes com menarca espontânea. As pacientes com ST foram reavaliadas após 12 e 24 meses de TRH. A técnica utilizada foi o DXA (*Dual-Energy X-ray Absorptiometry*), no densitômetro por imagem Expert-Lunar (Lunar Corporation, Madison, Wisconsin, EUA). Os exames foram interpretados pelo mesmo profissional. O conteúdo mineral ósseo (BMC) foi expresso em g/cm e a densidade mineral óssea (BMD) foi expresso em g/cm<sup>2</sup>. A BMD foi avaliada na coluna lombar (L1-L4) e no corpo inteiro. A acurácia do método foi de 1%. O erro de precisão, segundo o método de cálculo de Glüer, à nível da coluna lombar foi de 1,5 % e à nível do corpo inteiro foi de 0,8 %. A dose de radiação à nível da coluna lombar foi de 1,2 mRem e à nível do corpo inteiro foi de 0,5 mRem. Os resultados foram expressos como *Z score*, tanto ao nível da coluna lombar (sendo utilizado a área de interesse da coluna de L2 a L4), como do corpo inteiro. O valor do *Z score* e do percentual de massa óssea foi estabelecido através da comparação da BMD de indivíduos com a mesma faixa etária, altura, peso, sexo e etnia. Os valores de referência para estas variáveis e a curva da normalidade, para pacientes de 5 a 20 anos (*software* pediátrico) e acima de 20 anos, para os parâmetros acima citados foram fornecidos pelo fabricante. Neste estudo, conforme os critérios do último ISCD (*International Society for Clinical Densitometry*), foi considerado como redução da massa óssea um *Z score* abaixo de - 2,0 DP em L2-L4 (61). A BMD foi correlacionada com as variáveis antropométricas, IMC, idade cronológica (IC) e idade estatural (IE).

A avaliação do ganho de massa óssea foi realizada através da seguinte fórmula:

$$\frac{\text{Valor absoluto da primeira BMD} - \text{valor da segunda BMD}}{\text{Primeiro valor da BMD}} \times 100$$

\* Sendo considerado um valor significativo acima de 2 % do erro de precisão do

método.

A densidade mineral óssea volumétrica foi calculada baseada na seguinte fórmula utilizada por Kroger e col.(35)

$$[vBMD = aBMD \times [4/\pi \times widtht)], \quad \pi = 3,14$$

#### 4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

- Para analisar a variação dos achados antropométricos (peso, altura e IMC) e densitométricos ao longo do tempo (três avaliações em 2 anos) foi realizada a *Análise de Variância para medidas repetidas*. Para as variáveis não-paramétricas como FAO, NTX e E2 foi realizado a *Análise de Variância de Friedman*. O teste de comparações múltiplas de Bonferroni (para medidas repetidas - ajustado para três fases do estudo) e o teste de comparações múltiplas baseada na estatística de Friedman (61) foram aplicados para identificar quais as fases que diferem entre si. O teste de comparações múltiplas é um teste complementar a Análise de Variância;
- O *coeficiente de correlação de Pearson (r)* foi usado para avaliar o grau de associação entre as seguintes variáveis: peso, altura, IMC, IC e IE com a densidade mineral óssea e os marcadores ósseos em cada etapa do estudo.

- A *Análise de Regressão Linear Múltipla* foi realizada para complementar a influência das variáveis antropométricas na densidade mineral óssea e nos marcadores ósseos em cada etapa do Estudo, determinado qual seria a variável que mais influenciaria a massa óssea e os marcadores ósseos.

## 5. RESULTADOS

Dezenove pacientes (idade cronológica:  $19,1 \pm 1,94$  anos; idade óssea:  $16,0 \pm 1,50$  anos; idade estatural:  $11,2 \pm 0,95$  anos) com diagnóstico confirmado de ST pela análise cromossômica através da técnica de bandeamento G (**Grupo 1**) completaram o estudo. A proporção de cariótipos observada foi a seguinte: 45, X (n= 11); 45, X/46, XX (n = 3); alteração estrutural do cromossomo X (n= 4), 45,X/46, XY (n=1).

Em relação à avaliação puberal no início do estudo 50% das pacientes já apresentava desenvolvimento mamário M5 segundo os critérios de Tanner (58) e o restante eram M2 e M3. Em relação à idade óssea foi observado um atraso de 3 a 4 anos em relação à idade cronológica. O tempo de reposição estrogênica antes do estudo foi de  $3,5 \pm 2,76$  anos e a média da idade da menarca do grupo de pacientes em TRE foi de 16,7 anos (a idade da menarca corresponde ao início do uso de progesterona). Estas pacientes foram estrogenizadas após os 12 anos de IC. A distribuição dos cariótipos, do estágio puberal, da IC, IO, IE, tempo de TRE e idade da menarca do grupo 1 estão no anexo 2.

Cinco pacientes com síndrome de Turner e puberdade espontânea, sem uso de qualquer tipo de reposição hormonal (com ciclos menstruais espontâneos – **Grupo 2**) com idade cronológica de  $18,4 \pm 4,09$  anos, idade óssea de  $15,4 \pm 2,60$  anos, idade estatural de  $11,5 \pm 0,14$  anos e estágio puberal M5 foram avaliadas. A distribuição dos cariótipos e dos achados clínicos, laboratoriais e densitométricos do Grupo 2 estão no anexo 3.

Em relação aos efeitos colaterais da TRH, a maioria das pacientes referiu mastalgia durante o início do E2, com melhora dos sintomas após o uso contínuo da medicação. Nenhuma paciente apresentou complicações da TRH como: tromboflebite, elevação da pressão arterial, elevação das enzimas hepáticas e doença arterial coronariana. Em uma paciente foi observada a presença de nódulo mamário durante o exame físico, sendo confirmado a presença de um cisto na ultra-sonografia mamária (paciente nº 1). A presença de fraturas em sítios ósseos com predomínio de osso trabecular como; punho, coluna e fêmur não foram referidos pelas pacientes. Cinco pacientes referiram fraturas em outros sítios ósseos durante a infância, sendo que uma paciente relatou fratura de clavícula ao nascimento. Não houve relato da presença de fogachos ou alteração psicológica durante o período sem reposição hormonal (5 a 6 dias/mês).

Observamos que as pacientes com ST em reposição hormonal (grupo1), apresentavam uma massa óssea menor que as pacientes com puberdade espontânea, principalmente ao nível do osso trabecular correspondendo a uma maior vBMD e maior BMD em L2-L4. Não foram observadas diferenças relacionadas ao achados antropométricos e o nível de estradiol entre os grupos 1 e 2. Os níveis dos marcadores ósseos foram mais baixos no grupo 2 (principalmente a FAO). Os achados antropométricos,

a densidade mineral óssea e os marcadores ósseos dos grupos 1 e 2, estão respectivamente na tabela 1 e nos anexos: 3 e de 5 a 7.

**Tabela 1.** Distribuição das variáveis antropométricas, dos marcadores ósseos e da densidade mineral óssea nas pacientes com Síndrome de Turner em reposição hormonal (Grupo 1) e nas pacientes com puberdade espontânea (Grupo 2)

	Grupo 1			Grupo 2		
	X±DP	V.min	V. max.	X±DP	V.min	V. max.
Peso (kg)	43.53±7.95	28	63	46,6.5±4.95	38	53
Altura (m)	1,43±0,06	1,32	1,52	1,43±0,045	1,37	1,49
IMC(kg/m <sup>2</sup> )	21,8±4,3	16	36,2	22,9±3,25	19,8	28,3
E2 (pg/mL)	39,3±33,1	15,0	163,0	48,7±16,0	43	78,7
FAO (U/L)	71,9±29,9	47,7	27,90	38,2±16,1	15,6	55,2
NTX(nMBCE/nMcr)	248,8±181,9	44	841	167±138	24,3	391
BMD L2-L4 (g/cm <sup>2</sup> )	0,820±0,110	0,671	1.138	1,007±0,058	0,939	1,072

VBMD (g/cm <sup>3</sup> )	0,310±0,040	0,256	0,409	0,373±0,028	0,348	0,408
BMD corpo (g/cm <sup>2</sup> )	0,920±0,080	0,800	1,093	1,058±0,067	0,979	1,139

Abreviações: X média; DP: desvio padrão; V.min - valor mínimo, V.Max – Valor Máximo ST: síndrome de Turner; IMC: índice de massa corpórea; FAO: Fosfatase Alcalina Óssea; NTX: N-Telopeptídeo do Colágeno tipo I; BMD: densidade mineral óssea; vBMD: densidade mineral óssea volumétrica.

Na primeira avaliação do Grupo 1, a média do Z score da coluna lombar e do corpo inteiro foi de:  $-2,86 \pm 1,21$  e  $-1,84 \pm 1,06$ , respectivamente. 14 pacientes (73,6%) apresentaram valores da BMD menores que  $-2,0$  DP (sendo considerado baixa massa óssea um z score abaixo de  $-2,0$  DP) ao nível de L2-L4. 8 pacientes (44,4%) apresentavam valores menores que  $-2,0$  DP ao nível do corpo inteiro, quando comparada para mesma faixa etária, sexo, altura e peso (dados fornecidos pelo fabricante). A média do Z score dos grupos 1 e 2 da coluna lombar e do corpo inteiro estão na tabela 2.

**Tabela 2.** Distribuição do Z score por grupos ao nível da coluna lombar e do corpo inteiro

Zscore L2-L4		Z score corpo	
X ± DP	Min-Máx	X ± DP	Min-Máx

---

Grupo 1	$-2,86 \pm 1,21$	$(-0,62) - (-5,10)$	$-1,84 \pm 1,06$	$(-0,40) - (-3,30)$
Grupo 2	$-1,24 \pm 0,22$	$(-0,99) - (-1,50)$	$-0,05 \pm 0,75$	$(+0,70) - (-1,10)$

---

**Abreviações:** X: média; DP: desvio padrão; Min: mínimo, Máx: máximo.

Quando avaliamos os dois tipos de estrogênios utilizados, não foram observadas diferenças estaticamente significativas em relação à altura, a massa óssea e os marcadores ósseos. Observamos um ganho significativo na altura e no peso do início do estudo (etapa 1) para a etapa 2 ( $p=0,004$  e  $p=0,0001$ ). Foram observadas diferenças estaticamente significativas entre as etapas 2 (EEC) e 3 (E2 gel) em relação ao peso corpóreo ( $p= 0,0001$ ) e o nível do estradiol ( $p=0,01$ ). O percentual de ganho de massa óssea na coluna lombar na primeira etapa para a segunda foi significativo (acima de 2 %) em 78,9% das pacientes, sendo que duas pacientes obtiveram um ganho acima de 12 % (nº 10,11 e 17 do anexo 8). Ao nível do corpo inteiro foi observado um ganho significativo em 42,1% ( $n= 8$ ) das pacientes (a paciente nº 10 obteve o maior ganho de 10,9 %).

Ao longo dos dois anos observou-se que existe aumento significativo no peso ( $p=0,0001$ ), na altura ( $p=0,004$ ), no nível sérico do estradiol ( $p=0,01$ ) e da densidade mineral óssea tanto ao nível da coluna lombar (BMD L2-L4:  $p=0,015$ ) e do corpo inteiro (BMD corpo:  $p=0,0008$ ). Não sendo observado um aumento significativo da vBMD ( $p=0,122$ ). Em relação aos marcadores ósseos: FAO ( $p=0,15$ ) e NTX ( $p = 0,08$ ) foi observado uma redução não significativa. destas variáveis. O percentual de ganho de massa óssea ao nível de L2-L4 da segunda para a última etapa não foi significativo em apenas duas pacientes (nº 2 e 18 do anexo 8). Ao nível do corpo inteiro também foi observado um ganho significativo em 42,1% ( $n= 8$ ) das pacientes, porém duas pacientes mantiveram a massa óssea ( nº 3 e 12 do anexo 8). A média do percentual de ganho de massa óssea da etapa 1 para 2 e da etapa 2 (EEC) para 3 (E2 gel) em L2-L4 foi de 7,15% e 3,90 %, respectivamente. Ao nível do corpo inteiro foi de: 6,22 % e 4,21 %, respectivamente.

A análise longitudinal das variáveis antropométricas, da densidade mineral óssea e da avaliação laboratorial estão nas tabelas 3 a 5, nas figuras de 1 a 5 e nos anexos 5 e 6 e de 9 a 12.

**Tabela 3.** Análise longitudinal das variáveis antropométricas

	<b>Etapa1</b>	<b>Etapa 2</b>	<b>Etapa 3</b>	<b>p-valor</b>	<b>*diferenças significativas</b>
<b>Altura (m)</b>	1,42 ± 0,06 (1,32-1,52)	1,44 ± 0,06 (1,36-1,56)	1,44 ± 0,07 (1,36-1,57)	<b>0,004</b>	<b>1 ≠ 2</b> <b>1 ≠ 3</b>
<b>Peso (Kg)</b>	45,53 ± 7,95	46,16 ± 9,26	48,18 ± 9,01	<b>0,0001</b>	<b>1 ≠ 2</b> <b>1 ≠ 3</b> <b>2 ≠ 3</b>
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	21,85 ± 4,37	22,62 ± 5,13	22,86 ± 3,26	0,11	

Abreviações: IMC: índice de massa corpórea

\* Diferenças significativas entre a primeira, segunda e terceira avaliação

\*\* Valores expressos em média ± desvio padrão e entre parênteses: mínimo e máximo

**Tabela 4.** Análise longitudinal da densidade mineral óssea

	<b>Etapa 1</b>	<b>Etapa 2</b>	<b>Etapa 3</b>	<b>p-valor</b>	<b>*diferenças significativas</b>
<b>BMD (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0,822±0,109	0,867±0,100	0,877± 0114	0,015	<b>1 ≠ 2</b>
<b>L2-L4</b>	(0,671- 1,138)	(0,704-1,140)	(0,685-1,180)		<b>1 ≠ 3</b>
<b>VBMD (g/cm<sup>3</sup>)</b>	0,309 ±0,040 (0,256- 0,409)	0,322±0,039 (0,274- 0,405)	0,321±0,041 (0,272- 0,421)	0,122	
<b>BMD corpo (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0,922±0,078 (0,800- 1,093)	0,959±0,072 (0,860- 1,093)	0,969±0,076 (0,830- 1,113)	<b>0,0008</b>	<b>1 ≠ 2 1 ≠ 3</b>

Abreviações: BMD: densidade mineral óssea; vBMD: densidade mineral óssea volumétrica

\* Diferenças significativas entre a primeira, segunda e terceira avaliação

\*\* Valores expressos em média ± desvio padrão e entre parênteses: mínimo e máximo

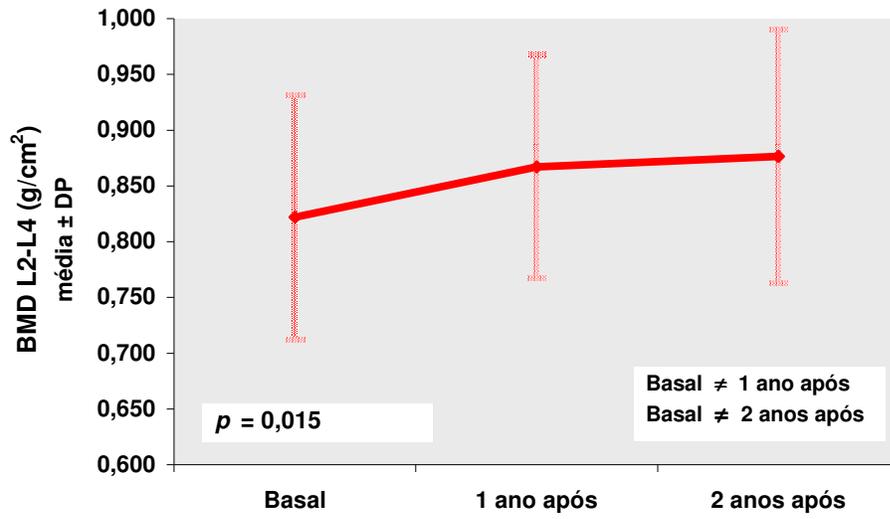
**Tabela 5.** Análise longitudinal das enzimas hepáticas, do nível do estradiol e dos marcadores ósseos

	<b>Etapa 1</b>	<b>Etapa 2</b>	<b>Etapa 3</b>	<b>p-valor</b>	<b>*diferenças significativas</b>
<b>E2 (pg/mL)</b>	39,3±33,1 (15-163)	96,0±96,2 (17- 366)	105,3±94,9 (22-368)	<b>0,01</b>	<b>2 ≠ 3</b> <b>1 ≠ 3</b>
<b>FAO (U/L)</b>	71,9±47,7 (27,9-222)	56,0±21,6 (28-105)	52,2±25,8 (24,6-140)	0,15	
<b>NTX nMBCE/mMCr</b>	248,8 ± 181,9 (44-841)	171,5 ± 79,4 (49,7- 291)	178,2±118,9 (41,5-455)	<b>0,08</b>	

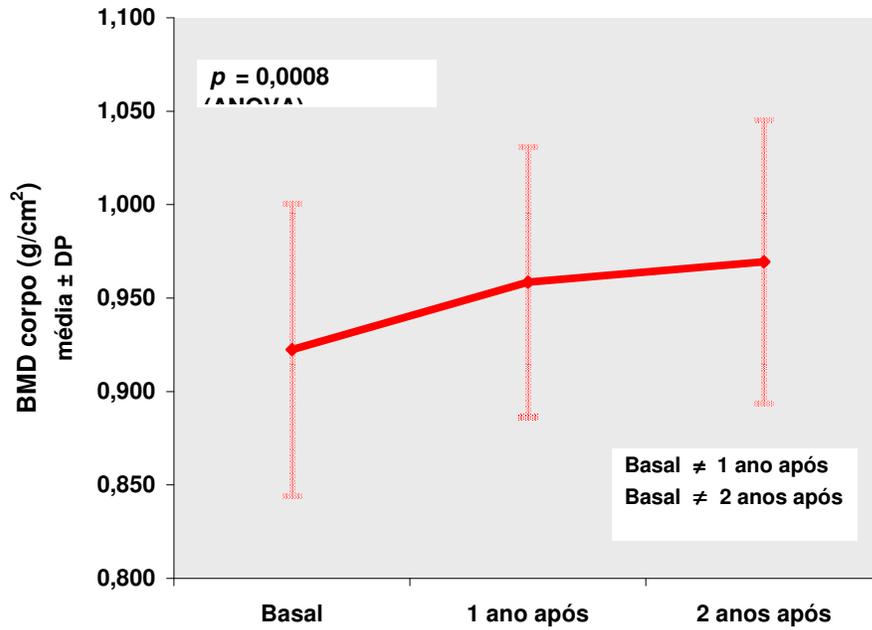
Abreviações: E2: estradiol; FAO: Fosfatase Alcalina Óssea; NTX: N-Telopeptídeo do Colágeno tipo 1

\* Diferenças significativas entre a primeira, segunda e terceira avaliação

\*\* Valores expressos em média ± desvio padrão e entre parênteses: mínimo e máximo



**Figura 1.** Densidade mineral óssea da coluna lombar ao longo do tratamento



**Fig 2.** Densidade mineral óssea do corpo inteiro total ao longo do tratamento

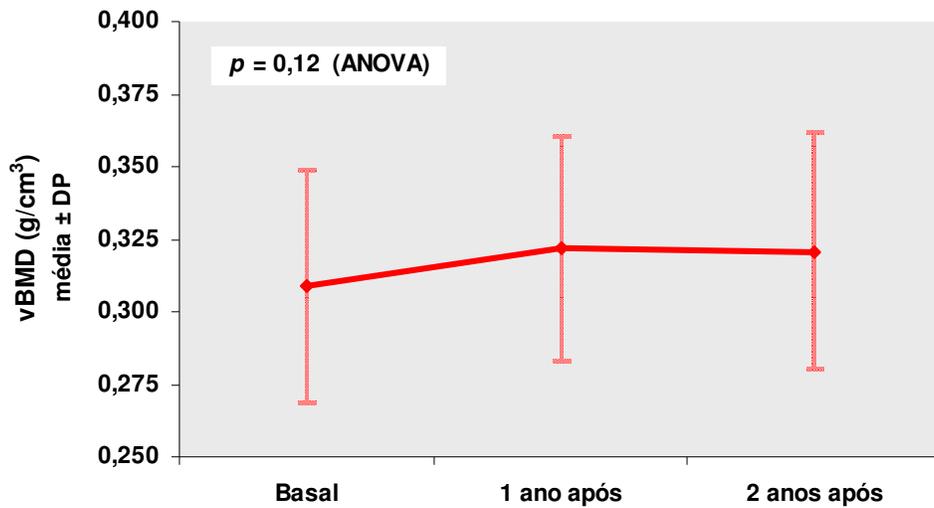


Fig 3. Densidade mineral óssea volumétrica do corpo inteiro total ao longo do tratamento

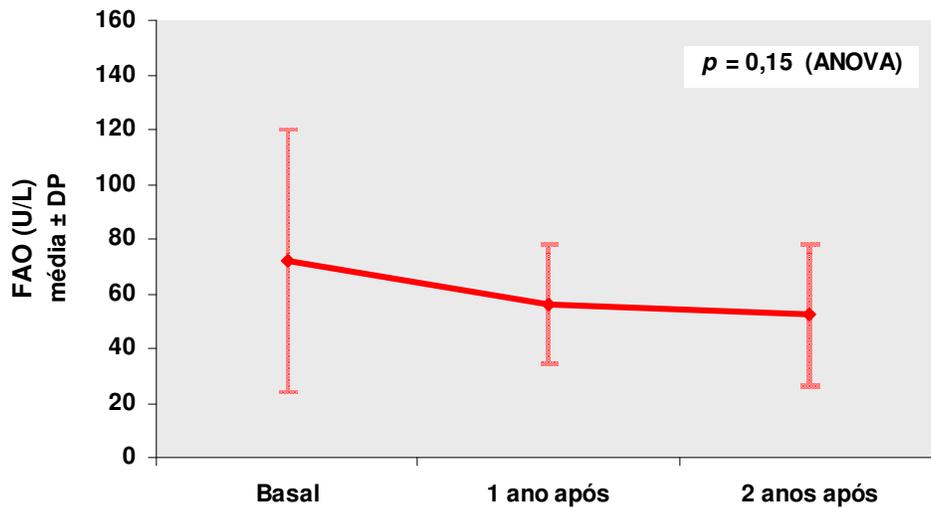
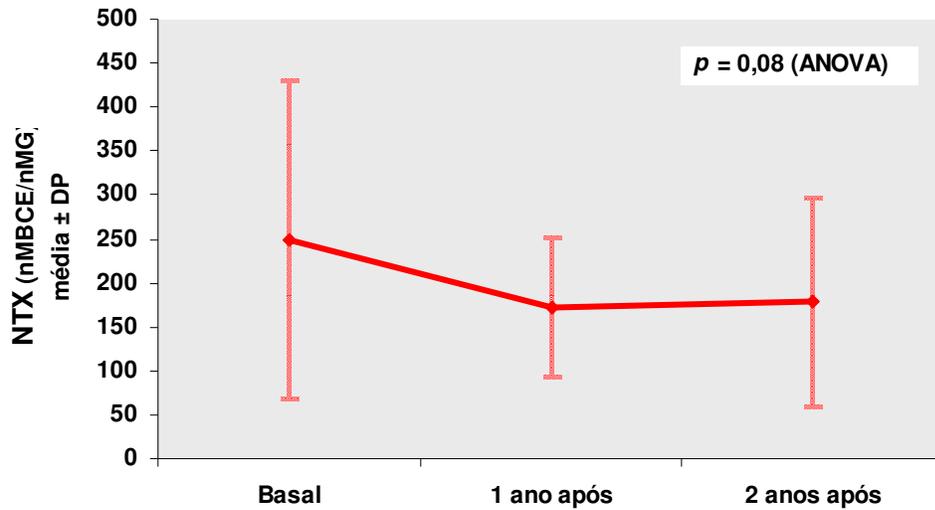


Fig 4. Fosfatase alcalina óssea ao longo do tratamento



**Fig 5.** N-telopeptídeo do colágeno tipo I ao longo do tratamento

Quando foi realizada a correlação de Pearson ( $r$ ) em cada etapa do estudo foram observados os seguintes resultados por etapa:

### **Etapa 1**

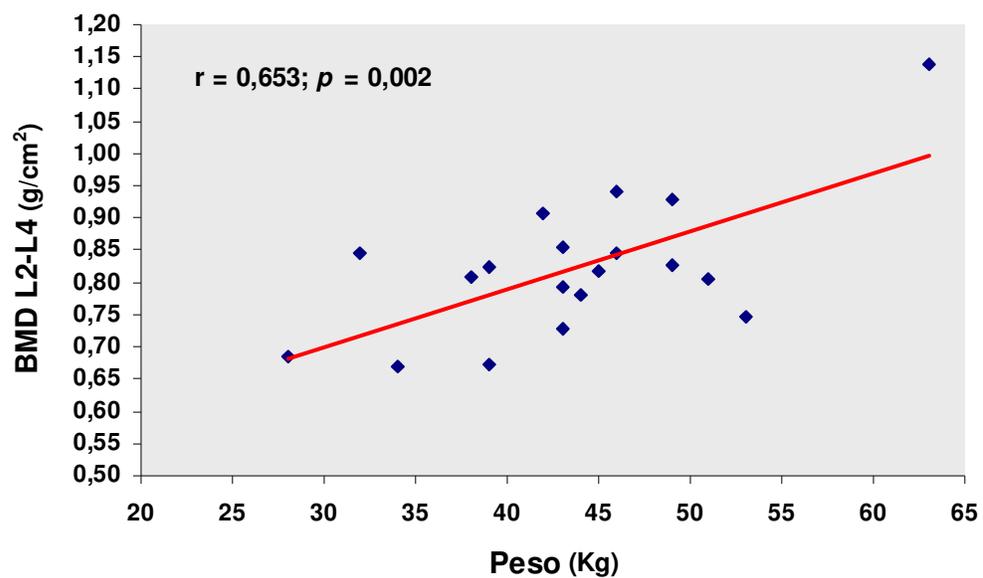
Uma correlação estaticamente significativa da BMD de L2-L4 e da BMD do corpo inteiro foi observada com o peso ( $r$  coluna=0,65,  $p=0,002$ ; e corpo=0,74;  $p=0,0003$ ) e com o IMC ( $r$  coluna=0,60,  $p=0,006$ ;  $r$  corpo=0,52;  $p=0,013$ ). Em relação a vBMD também foi observada uma correlação positiva com o peso ( $r=0,46$ ;  $p=0,044$ ) e o IMC ( $r=0,52$ ;  $p=0,020$ ). Uma paciente (n<sup>a</sup>16 anexo 2) apresentava níveis elevados de E2 (>150 pg/mL). Uma correlação estaticamente significativa da FAO foi observada com a idade cronológica ( $r=-0,57$ ;  $p=0,010$ ) e do NTX com a idade estatural ( $r=-0,40$ ,  $p=0,082$ ), demonstrando que quanto maior a IC menor serão os valores da FAO e quanto maior for a IE, menor serão os valores do NTX. Os valores do estradiol em cada paciente estão no

anexo 2. As correlações da BMD de L2-L4 e do corpo; da vBMD e da FAO da etapa 1 estão na tabela 6, nas figuras de 6 a 9 e no anexo 6.

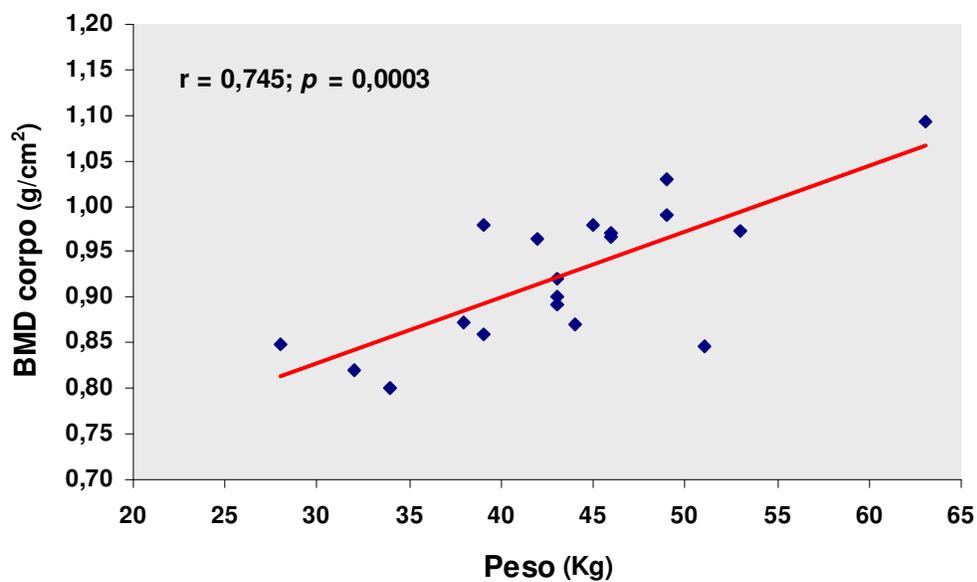
**Tabela 6.** Correlação das variáveis antropométricas e da idade estatural com a densidade mineral óssea e os marcadores ósseos na primeira etapa do estudo

	<b>FAO1</b>	<b>NTX1</b>	<b>BMD1</b> L2-L4	<b>VBMD1</b>	<b>BMD1</b> corpo
<b>IC</b>	<i>r</i> <b>-0,576</b>	-0,443	0,112	0,142	-0,079
	<i>p</i> <b>0,010</b>	0,058	0,65	0,56	0,75
<b>Peso</b>	<i>r</i> 0,032	-0,358	<b>0,653</b>	<b>0,467</b>	<b>0,745</b>
	<i>p</i> 0,90	0,13	<b>0,002</b>	<b>0,044</b>	<b>0,0003</b>
<b>Altura</b>	<i>r</i> -0,104	-0,352	0,336	0,035	0,412
	<i>p</i> 0,67	0,14	0,16	0,89	0,079
<b>IMC</b>	<i>r</i> 0,169	-0,027	<b>0,602</b>	<b>0,528</b>	<b>0,559</b>
	<i>p</i> 0,49	0,91	<b>0,006</b>	<b>0,020</b>	<b>0,013</b>
<b>IE</b>	<i>r</i> -0,146	-0,409	0,368	0,091	0,421
	<i>p</i> 0,55	0,082	0,12	0,71	0,072

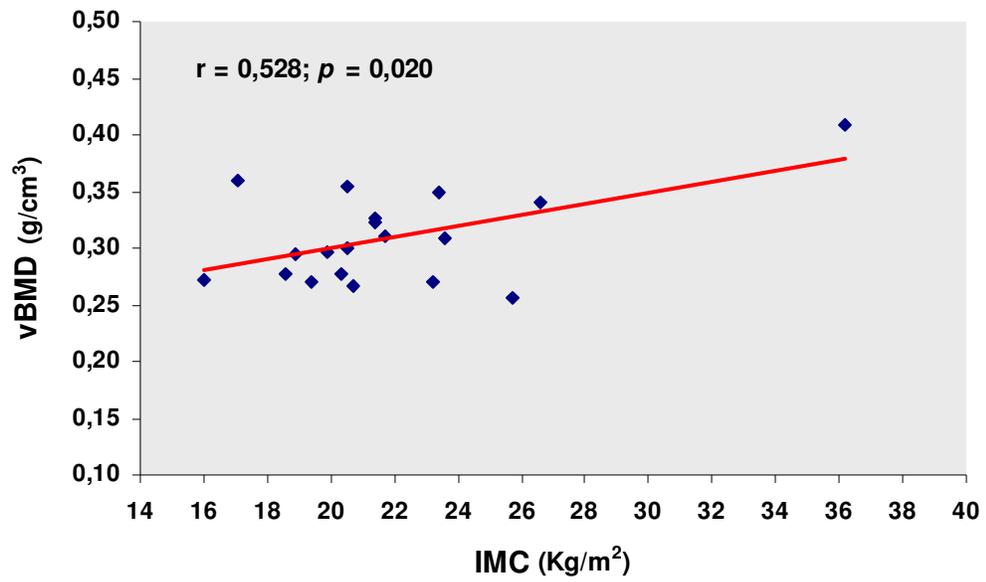
*r*: coeficiente de Pearson; *p*: nível de significância



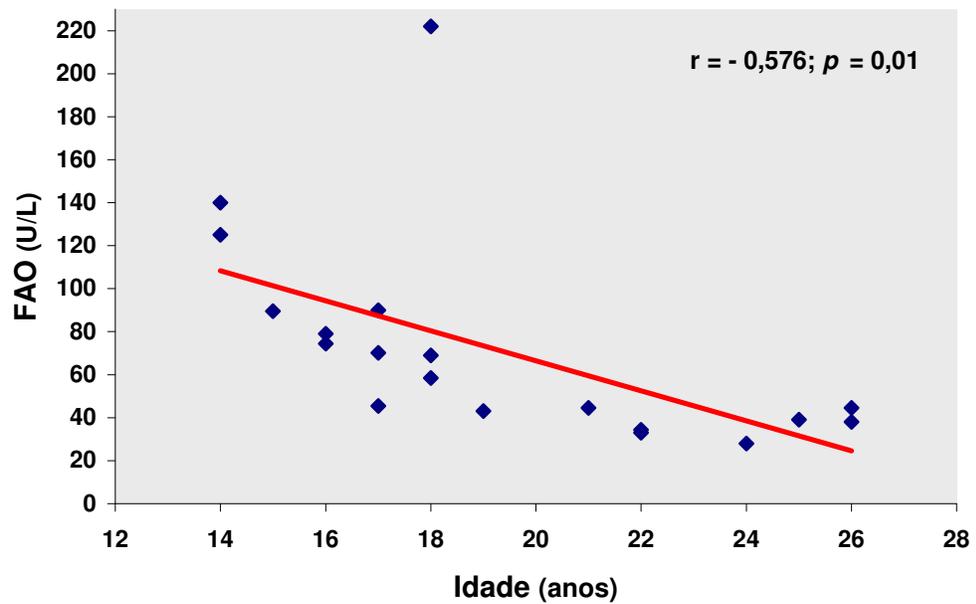
**Figura 6.** Correlação da densidade mineral óssea da coluna lombar com o peso



**Figura 7.** Correlação da densidade mineral óssea do corpo inteiro com o peso



**Figura 8.** Correlação da densidade mineral óssea volumétrica com o índice de massa corpórea



**Figura 9.** Correlação da Fosfatase Alcalina Óssea com a idade cronológica

**ETAPA 2:** Após 1 ano de reposição hormonal com estrogênios equinos conjugados

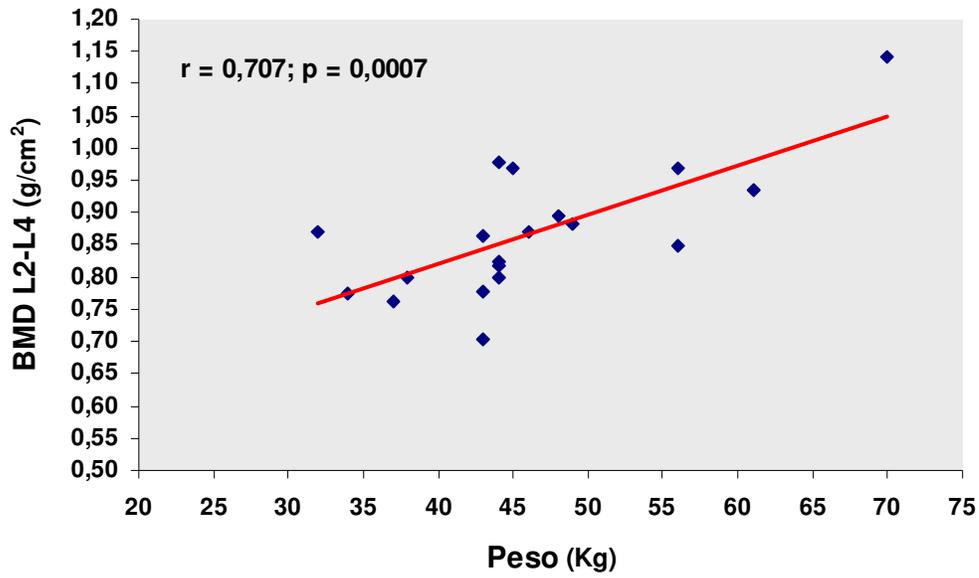
As correlações da BMD da coluna, da vBMD e da BMD do corpo se mantiveram com o peso e o IMC: Peso ( $r$  coluna=0,70, $p$ =0,0007;  $r$  volumétrica= 0,50;  $p$ =0,026;  $r$  corpo=0,77;  $p$ =0,0001) e com o IMC ( $r$  coluna=0,63,  $p$ = 0,003;  $r$  volumétrica= 0,54; $p$ =0,015;  $r$  corpo=0,59;  $p$ =0,01). Não foi observada uma correlação estaticamente significativa com os marcadores ósseos. Quatro pacientes (n° 1, 3, 6 e 16 do anexo 2) apresentava níveis elevados de E2 (>150 pg/mL). Os valores do nível do estradiol de cada paciente estão no anexo 2. As correlações da fase 2 estão no anexo 7. As correlações da BMD de L2-L4 e do corpo e da vBMD estão na tabela 7 e nas figuras de 10 a 13.

**Tabela 7.** Correlação das variáveis antropométricas e da idade estatural com os marcadores ósseos e a densidade mineral óssea na **segunda** etapa do estudo

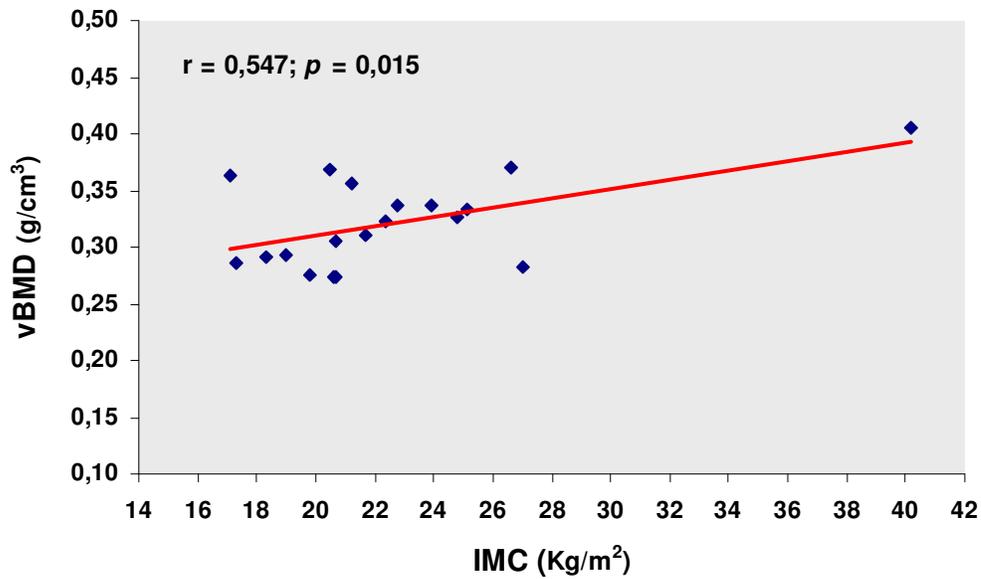
	<b>FAO2</b>	<b>NTX2</b>	<b>BMD2</b> L2-L4	<b>VBMD2</b>	<b>BMD2</b> corpo
<b>IC</b>	<i>r</i> -0,368	-0,351	-0,065	0,057	-0,225
	<i>p</i> 0,12	0,14	0,79	0,82	0,37
	<i>n</i> 19	19	19	19	18
<b>Peso</b>	<i>r</i> -0,014	0,072	<b>0,707</b>	<b>0,509</b>	<b>0,779</b>
	<i>p</i> 0,96	0,77	<b>0,0007</b>	<b>0,026</b>	<b>0,0001</b>
	<i>n</i> 19	19	<b>19</b>	<b>19</b>	<b>18</b>
<b>Altura</b>	<i>r</i> -0,212	0,002	0,325	-0,042	0,403
	<i>p</i> 0,38	0,99	0,17	0,86	0,098
	<i>n</i> 19	19	19	19	18
<b>IMC</b>	<i>r</i> 0,012	0,035	<b>0,636</b>	<b>0,547</b>	<b>0,590</b>
	<i>p</i> 0,96	0,89	<b>0,003</b>	<b>0,015</b>	<b>0,01</b>
	<i>n</i> 19	19	<b>19</b>	<b>19</b>	<b>18</b>
<b>IE</b>	<i>r</i> -0,388	-0,174	0,379	0,092	0,393
	<i>p</i> 0,10	0,48	0,11	0,71	0,11
	<i>n</i> 19	19	19	19	18

*r*: coeficiente de Pearson; *p*: nível de significância;

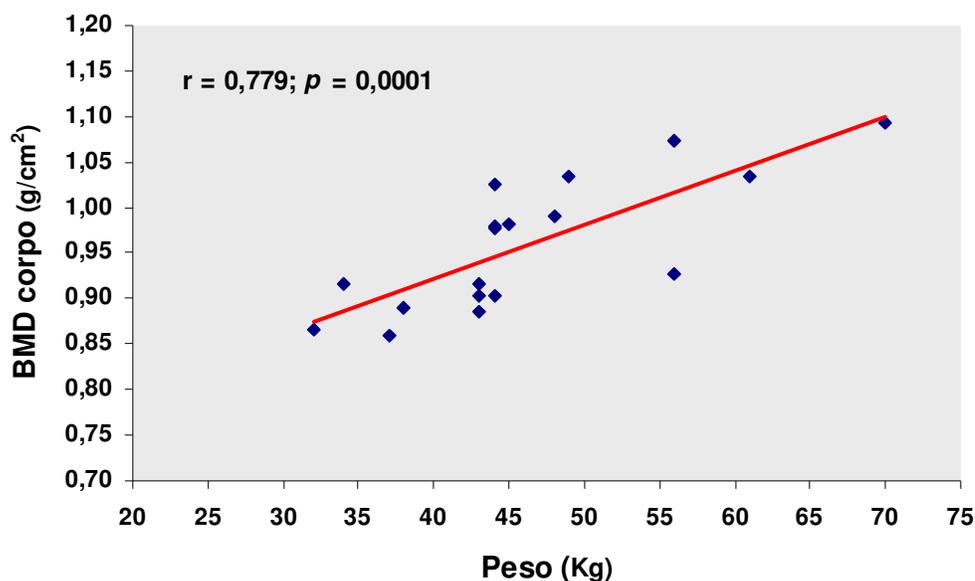
*n*: número de casos



**Figura 10.** Correlação da densidade mineral óssea com o peso



**Figura 11.** Correlação da densidade mineral óssea volumétrica com o índice de massa corpórea



**Figura 12.** Correlação da densidade mineral óssea do corpo inteiro com o peso

**ETAPA 3:** Após 2 anos de reposição hormonal e 12 meses de reposição com 17  $\beta$  estradiol

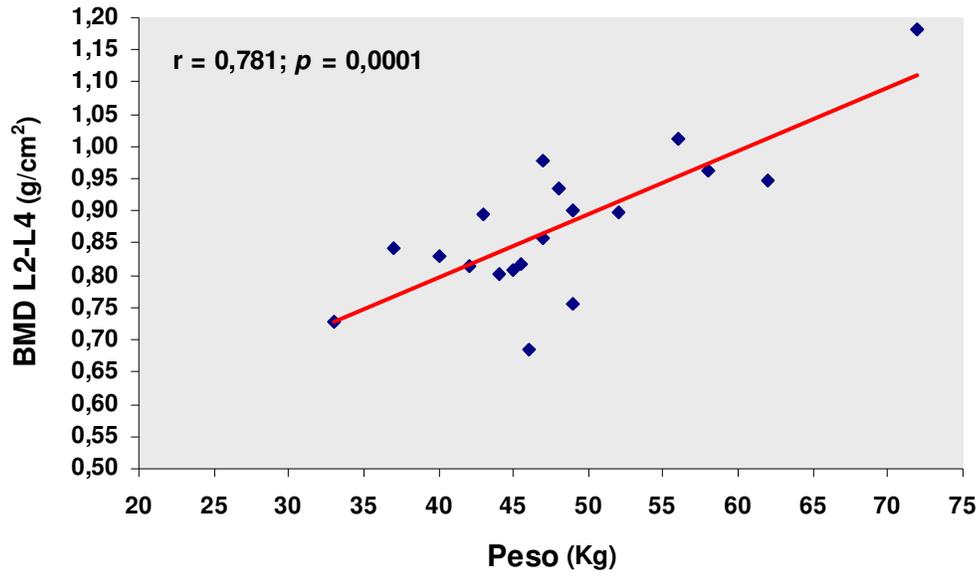
Resultados semelhantes foram observados com a etapa 2. As correlações da BMD da coluna, da vBMD e da BMD do corpo se mantiveram com o peso e o IMC: Peso ( $r$  coluna=0,78,  $p=0,0001$ ;  $r$  volumétrica= 0,74;  $p=0,0003$ ;  $r$  corpo=0,71;  $p=0,0006$ ) e com o IMC ( $r$  coluna=0,66,  $p= 0,002$ ;  $r$  volumétrica= 0,78,  $p=0,0001$ ;  $r$  corpo=0,66;  $p=0,002$ ). Foi observada uma correlação estaticamente significativa da BMD da coluna e do NTX com a altura ( $r$ =coluna=0,47,  $p=0,04$ ;  $r$ NTX= -0,46,  $p=0,04$ ). Três pacientes mantiveram níveis elevados de E2 (>150 pg/mL); (n° 3, 6 e 16 do anexo 2). Nos dois anos de estudo, podemos observar uma forte correlação da BMD tanto da coluna lombar quanto do corpo inteiro com o peso. Isto significa que quanto maior o peso e o IMC maior seria a BMD

L2-L4 (relação direta). Os valores do estradiol de cada paciente estão no anexo 2. As correlações da fase 3 estão no anexo 8. As correlações da BMD de L2-L4 e do corpo e da vBMD estão na tabela 8 e nas figuras de 13 a 16.

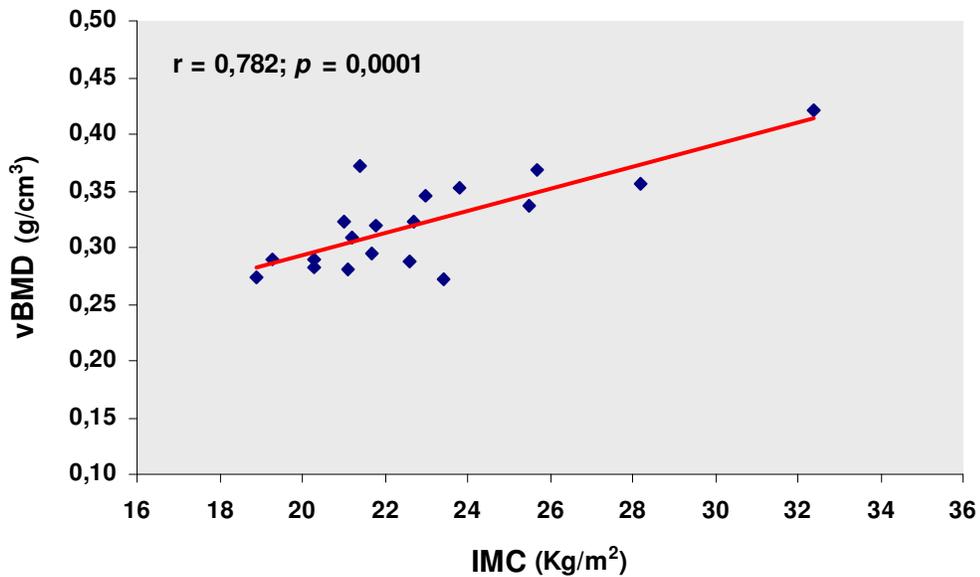
**Tabela 8.** Correlação das variáveis antropométricas e da idade estatural com os marcadores ósseos e a densidade mineral óssea na terceira etapa do estudo

	FAO3	NTX3	BMD3 L2-L4	vBMD3	BMD3 corpo
IC	r -0,158 p 0,52	0,092 0,71	-0,175 0,47	-0,223 0,36	-0,158 0,52
Peso	r -0,103 p 0,67	-0,239 0,32	0,781 0,0001	0,741 0,0003	0,715 0,0006
Altura	r -0,376 p 0,11	-0,461 0,047	0,472 0,042	0,238 0,33	0,357 0,13
IMC	r 0,138 p 0,57	0,015 0,95	0,667 0,002	0,782 0,0001	0,662 0,002
IE	r -0,339 p 0,16	-0,422 0,072	0,410 0,081	0,179 0,46	0,347 0,15

r: coeficiente de Pearson; p: nível de significância



**Figura 13.** Correlação da densidade mineral óssea com o peso



**Figura 14.** Correlação da densidade mineral óssea volumétrica com o índice de massa corpórea

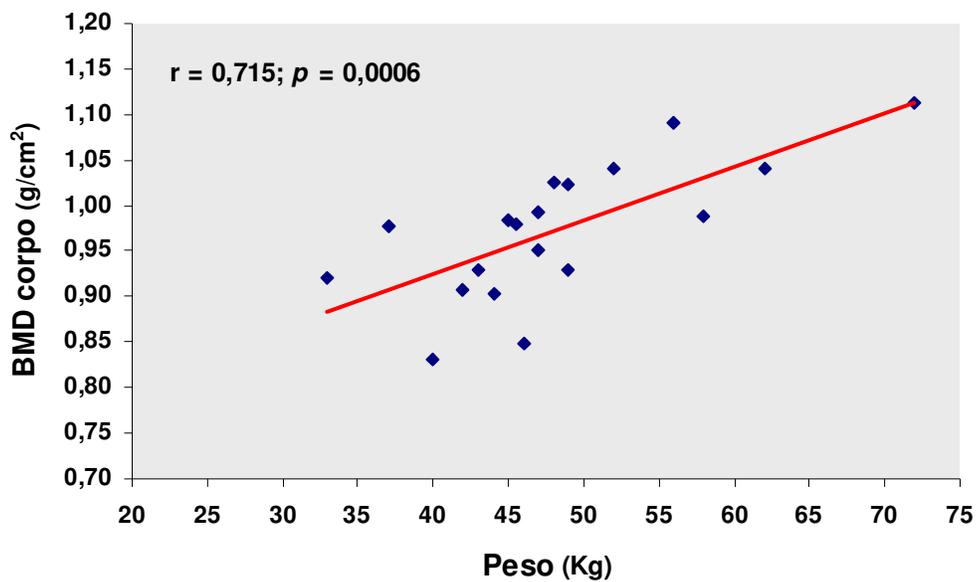


Figura 15. Correlação da densidade mineral óssea do corpo inteiro com o peso

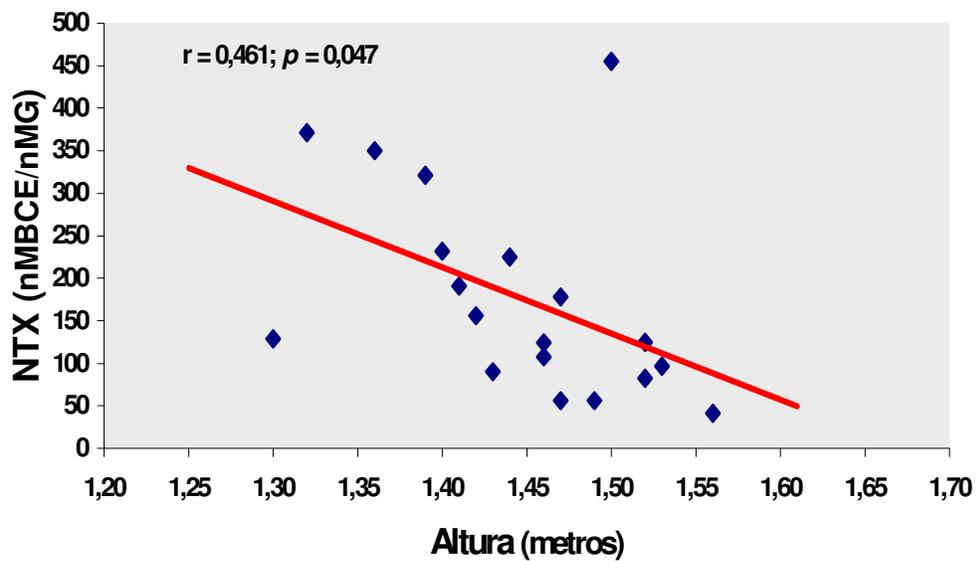


Figura 16. Correlação do N-telopectídeo do colágeno tipo I com altura

Quando foi realizada a análise de regressão linear múltipla ( $R^2$ ) foi observado que o peso foi a variável que mais influenciou a massa óssea em cada etapa do estudo, principalmente ao nível do corpo inteiro. Em relação aos marcadores ósseos o fator que mais influenciou a FAO foi a idade cronológica (na etapa 1) e o NTX foi a altura (na etapa 3). O resultado da análise de regressão múltipla em cada fase está na tabela 9.

**Tabela 9.** Resultado da análise de regressão múltipla em cada etapa do estudo

<b>Etapa</b>	<b>Variável Dependente (Y)</b>	<b>Equação da Regressão</b>	<b>p valor</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
<i>Primeira avaliação</i>	FAO	$Y = 206,15 - 6,9847 * IC$	0,009	0,33
	NTX			
	BMD L2-L4	$Y = 0,4310 + 0,00898 * peso$	0,002	0,43
	vBMD	$Y = 0,2027 + 0,00484 * IMC$	0,023	0,28
	BMD corpo	$Y = 0,6111 + 0,00721 * peso$	0,0003	0,55
<b>1 ano após</b>	FAO			
	NTX			
	BMD L2-L4	$Y = 0,5132 + 0,00766 * peso$	0,001	0,50
	vBMD	$Y = 0,2280 + 0,00410 * IMC$	0,018	0,30
	BMD corpo	$Y = 0,6861 + 0,00589 * peso$	0,0001	0,61
<b>2 anos após</b>	FAO			
	NTX	$Y = 1302,85 - 778,41 * altura$	0,046	0,21
	BMD L2-L4	$Y = 0,4019 + 0,00984 * peso$	0,0001	0,61
	vBMD	$Y = 0,0976 + 0,00976 * IMC$	0,0001	0,61
	BMD corpo	$Y = 0,6868 + 0,00592 * peso$	0,0006	0,51

Abreviações: BMD: densidade mineral óssea; vBMD: densidade mineral óssea volumétrica;

FAO:Fosfatase Alcalina Óssea; NTX: N-telopeptídeo do colágeno tipo I

## 6. DISCUSSÃO

Redução da densidade mineral óssea areal (12,13,62) e volumétrica (28) e aumento do risco de fraturas (3,5,6,12,14,48) foram descritos na ST, tanto em pacientes adultas como em adolescentes e crianças (15, 16). A fisiopatogenia desta complicação ainda não é totalmente conhecida, podendo ser resultante de um defeito ósseo associado ao hipoestrogenismo. Um defeito intrínseco na mineralização óssea, que acompanha as várias anomalias esqueléticas descritas na ST pode estar envolvido, explicando a persistência da redução da BMD em algumas pacientes, mesmo após a reposição hormonal adequada (2,62,63). Apenas 20 % das pacientes com ST apresentam puberdade espontânea e apenas 10 % apresentam ciclos menstruais espontâneos e regulares (4). As pacientes com menarca espontânea costumam ter um ganho adequado de massa óssea durante a puberdade, quando comparadas a um grupo de pacientes com puberdade induzida (40, 64). A reposição estrogênica (11,3,20,22) e o uso do hormônio de crescimento são importantes na otimização da massa óssea em meninas com ST (14,26,31,64). A TRE em adolescentes com ST reduz o *turnover* ósseo (65) e previne a perda da massa óssea, porém pode não normalizar a BMC (11) e a BMD (66) se os valores pré-tratamento são baixos. Estes valores estarão diretamente relacionados à duração da reposição hormonal e a duração da amenorréia (11,13,16,20). Este dado demonstra a importância da TRH desde a adolescência para o ganho e manutenção da massa óssea. Pacientes jovens com uma BMD normal no início da puberdade, geralmente não alcançam um pico de massa óssea adequado apesar da TRH (66). Algumas explicações poderiam estar associadas: Primeiramente a estrogenização é protelada com o objetivo de retardar o fechamento da placas epifisárias. Este atraso no início da TRH pode levar a um atraso no ganho mineral ósseo (63). Em segundo lugar, como os marcadores bioquímicos indicam um aumento da reabsorção óssea

(17,20,29,33,52,56) que pode ser uma consequência do uso de doses baixas de E2. A grande maioria das pacientes com ST utiliza a dose correspondente de 2 mg 17 $\beta$  estradiol (10,44,67). Esta dose pode ser suficiente na pós-menopausa, mas não adequada para pacientes muito jovens com falência ovariana. Talvez estas pacientes necessitariam de uma dose mais elevada de E2 com o intuito de promover o pico de massa óssea. Dois estudos que realizaram biópsia óssea da crista ilíaca demonstrando um predomínio da reabsorção sobre a formação óssea tanto em meninas sem reposição hormonal (18) como em pacientes adultas (56). Este último estudo observou um efeito anabólico importante do estrogênio em pacientes que tinham baixa massa óssea antes do estudo após 3 anos do uso de implante subcutâneo de E2. (56). Além de um defeito ósseo intrínseco, pode ocorrer secundário ou não ao hipostrogenismo, uma menor síntese de 1,25 vitamina D3, acompanhado de uma resposta anormal da 1 $\alpha$  hidroxilase renal ao PTH (12,14,53,68). A TRH e a reposição com cálcio oral são importantes, pois promovem uma elevação dos níveis de calcitonina, demonstrando uma função osteoblástica normal na ST (68,69). O estrogênio promove um efeito anabólico no osso. Este efeito foi bem documentado por Gutman e col (70) que observaram níveis aumentados de PTH e 1,25 vitamina D3 após a TRH, principalmente após o uso do anovulatório (30 mcg de etinilestradiol).

O período crítico para a aquisição da massa óssea é dos 11 aos 14 anos nas meninas saudáveis, coincidindo com o período puberal (25,71,72). Conseqüentemente a maior parte do ganho de massa óssea, principalmente no osso trabecular, ocorre aos 16 anos no sexo feminino. Este dado foi confirmado pelo nosso estudo publicado em 2004 (29) que demonstrou que as pacientes impúberes com ST apresentam níveis de BMD e vBMD mais baixos, acompanhado de níveis mais elevados dos marcadores ósseos que as adolescentes e

pacientes adultas em TRH. Como as pacientes com ST, têm um atraso na progressão da puberdade normal, o pico de massa óssea é mais tardio ou poderá não ocorrer (40,63). Provavelmente as pacientes que estão em reposição hormonal e tem uma progressão puberal mais lentificada, alcançarão o pico de massa óssea mais tardio.

No presente estudo as duas apresentações estrogênicas foram seguras. As pacientes referiram poucos efeitos colaterais como: mastalgia no início da reposição hormonal. Apenas uma paciente apresentou aumento da espessura do endométrio, avaliado pela medida do eco endometrial por ultra-sonografia pélvica, com os dois tipos de estrogênio utilizados. Não observamos a presença fraturas em sítios osteoporóticos provavelmente devido à faixa etária avaliada. Todas as fraturas relatadas pelas mães das pacientes ocorreram na infância, em sítios não osteoporóticos. Um estudo observou um risco aumentado de fraturas desde a infância (15), enquanto outros não observaram (3,6,8,19). Gravholt e col. relataram um risco aumentado de fraturas na infância (sítios não osteoporóticos) e na vida adulta (principalmente punho, fêmur, coluna vertebral, úmero e antebraço (6,48, 73). Outros dois estudos não observaram um risco aumentado de fraturas naquelas pacientes que utilizam a TRH adequadamente (12,14), porém este risco pode ser maior após os 45 anos de idade (14). A avaliação deste risco pela densitometria durante o crescimento ainda não foi determinada (61). A correlação inversa entre a quantidade de massa óssea e risco de fraturas também pode ser observada em crianças, mas os limites da BMD para prever fraturas ainda não foi estabelecido (61). Por este motivo é considerado incorreto a utilização dos termos osteoporose e osteopenia para indivíduos jovens, baseados nos mesmos critérios definidos pela OMS para mulheres na pós-menopausa (61,74).

A alteração cromossômica da ST poderia estar envolvida na redução da massa óssea, porém em vários estudos não foi observada uma correlação entre o cariótipo e a

BMD (11,16,20,29,75). Apenas um estudo observou uma BMD maior no grupo dos mosaicos (76). No presente estudo a massa óssea não foi correlacionada com a análise cromossômica devido à variabilidade dos tipos cariótipos observados e o tamanho da casuística.

Os níveis de estradiol elevaram progressivamente ao longo do estudo. Foram observados níveis mais elevados nas pacientes em uso do E2 em gel, porque aproximadamente 90% dos estrogênios eqüinos conjugados são convertidos em estrona (67,79,80). A reposição com o E2 percutâneo ou transdérmico teria uma vantagem em relação ao uso dos EEC, pois este tipo de reposição permite a monitorização do tratamento com dosagens seriadas do estradiol. (80). Já está bem estabelecido na literatura a importância do TRH na preservação da massa óssea. Porém, este efeito é dose dependente e uma concentração sérica de E2 acima de 60 pg/mL parece ser adequada (81). Não há relato na literatura de qual seria o valor máximo permitido em pacientes adultas com ST. Piippo S e col. (44) induziram a puberdade utilizando o E2 percutâneo e observaram um valor de máximo de 162,2 pmol/L com a dose de 1,5 mg. Três pacientes apresentaram valores muito elevados do E2, principalmente como uso do gel. Uma dessas pacientes possui uma área corporal reduzida e provavelmente necessita de doses mais baixas de estrogênio. Este dado reforça as orientações dos *guidelines* de acompanhamento de pacientes com ST que orientam que a reposição hormonal na ST deve ser sempre individualizada. Em relação as pacientes com menarca espontânea, não observamos valores mais elevados do estradiol E2. Pasquino e col. referiram valores mais elevados de E2 em pacientes com ST e menarca espontânea do que meninas com puberdade induzida provavelmente devido a um número maior de pacientes (522 pacientes avaliadas, sendo 16,1 % com menarca espontânea (82).

Quando se analisa a massa óssea de pacientes jovens com ST, a presença de puberdade espontânea ou induzida e o estágio puberal devem ser sempre avaliados. Pacientes com atraso na progressão da puberdade apesar da reposição estrogênica ou pacientes que iniciaram a reposição mais tardiamente por atraso no diagnóstico provavelmente não terão um pico de massa óssea adequado ou este ganho poderá ser mais atrasado em relação a indivíduos normais (25,13,41). A média da idade de início do estrogênio do nosso estudo foi tardia (sendo que três pacientes iniciaram a reposição após os 19 anos. Estas três pacientes tiveram um pequeno ganho de massa óssea ao nível da coluna lombar, caracterizado por uma elevação discreta na vBMD. Outro estudo com 32 pacientes adultas também observou um pequeno ganho nas pacientes que utilizaram a TRH mais tardiamente (75). A presença de puberdade espontânea é um dado que sempre deve ser avaliado nas pacientes com ST. As pacientes do nosso estudo que menstruavam espontaneamente apresentaram uma vBMD e uma BMD mais elevada, tanto ao nível do osso trabecular como do cortical, em relação as pacientes com puberdade induzida. Além disso, apresentaram uma idade da menarca semelhante a meninas saudáveis no nosso país (83). A explicação para este resultado é a presença de uma função ovariana praticamente normal que é responsável por ganho adequado de massa óssea. Entretanto estas pacientes poderão evoluir precocemente para a falência ovariana devido a deleção da região Xp11.2-p22.1 do cromossomo X que está relacionada às alterações fenotípicas, doença auto-imune tireodeana e atresia folicular (84).

Existem poucos estudos longitudinais que avaliaram a TRH e a massa óssea em pacientes jovens com ST e muitos destes resultados são conflitantes. Além disso, não existem estudos longitudinais com o uso do estrogênio percutâneo. A grande maioria dos ensaios avaliou a massa após o uso do GH associado ao estrogênio (14, 26,63). Um estudo

recente induziu a puberdade de 23 meninas com ST com o uso do E2 gel, porém não avaliou o metabolismo ósseo (44). Mora e col. (11) utilizaram os EEC associado a MPA e avaliaram a BMC após 2 anos de utilização e observaram um ganho maior nas pacientes que iniciaram a reposição antes do 12 anos de idade. Shaw e col. (85) avaliaram a BMD por um período de 2 anos e meio e não observaram uma redução da massa óssea nas pacientes jovens que utilizaram GH e etinilestradiol. Nelly e col. (26) concluíram que não é necessário utilizar precocemente o E2 naquelas pacientes que utilizam o GH. Hogler col (63). avaliaram por 2 anos três grupos de pacientes com ST, agrupadas em: impúberes (em uso GH); em puberdade (em uso do  $17\beta$  estradiol ou EEC para indução da puberdade sem GH) e púberes após a menarca e observaram resultados parecidos ao nosso trabalho realizado em também com três grupos de pacientes: Impúberes, púberes e adultas (29,33). Após estes dois estudos, concluímos que o uso do estrogênio para a indução da puberdade é essencial para a elevação da massa óssea naquelas pacientes que não receberam GH. No presente estudo após 2 anos de avaliação, observamos um aumento significativo no peso, na estatura e na BMD tanto ao nível da coluna lombar como do corpo inteiro, porém não observamos um aumento significativo da vBMD. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois tipos de estrogênios. Quando avaliamos cada paciente em cada etapa, observamos que algumas pacientes ganharam mais com o EEC ou com o gel, confirmando que a reposição deve ser individualizada. Outro ensaio clínico que avaliou a BMD após 2 anos do uso do  $17\beta$  estradiol transdérmico (85) relatou que o grau de ganho de massa também variou de uma paciente para outra. A causa para este resultado ainda permanece sem resposta e pode ser multifatorial.

O presente estudo observou uma baixa massa óssea (Z score menor que 2,0) nas pacientes com ST e puberdade induzida como em outros estudos na literatura (13,14,16, 17, 39,66, 75,76). Foi observada uma redução mais acentuada da massa óssea na coluna lombar do que no corpo inteiro. As diferenças destes resultados provavelmente estão relacionadas ao hipoestrogenismo e as diferenças que ocorrem com a mineralização óssea ao nível do osso trabecular e cortical na puberdade de meninas saudáveis, que também devem ocorrer na ST (34). No início da puberdade, dos 11 aos 15 anos, ocorre um ganho importante na coluna e grande trocânter. Após esta idade até os 18 anos, o ganho é maior ao nível do osso cortical (71,86). Estes dados confirmam os achados do presente estudo, já que o estrogênio influencia diretamente o ganho ao nível do osso trabecular (87). Porém, outros dois estudos que avaliaram a BMD utilizando a tomografia computadorizada quantitativa, observaram uma perda maior ao nível do osso cortical do que no osso trabecular. Esta perda poderia estar relacionada à indução tardia da puberdade (32) ou relacionada a haploinsuficiência do cromossomo X (83).

A interpretação da massa óssea pelo DXA na adolescência e nos pacientes com baixa estatura é um desafio, pois a BMD aumenta com o crescimento e está diretamente relacionada à superfície corporal. Pacientes com volume ósseo reduzido terão uma superfície corporal reduzida e poderão apresentar uma BMD mais baixa que a real (24,25,30). Uma alternativa para aumentar a precisão do método seria a utilização da densidade mineral óssea volumétrica que é uma estimativa da medida volumétrica da massa óssea (26,27,29,38,89,90). Entretanto nossos dados não sugerem que a baixa estatura possa explicar a baixa massa observada na maioria das nossas pacientes, pois o grupo com menarca espontânea também tem uma estatura reduzida e não apresentou redução da BMD ou da vBMD. Este achado também foi descrito por Carrascosa e col. (40) concluíram que

os baixos níveis de estradiol desde a infância ocasionam uma redução da BMD. Estes dados demonstram a importância da secreção endógena do estradiol no pico de massa óssea. Provavelmente as pacientes que apresentam falência ovariana e baixa massa óssea durante e após a puberdade necessitariam de uma dose de estrogênio mais elevada com o intuito de mimetizar os valores mais elevados durante a puberdade de adolescentes saudáveis (56). A avaliação da vBMD no nosso estudo não demonstrou diferença estatisticamente significativa com os dois tipos de estrogênios utilizados. Foi observado um aumento da vBMD após 1 ano de uso do estrogênio e depois ocorreu a manutenção dos seus níveis. Podemos observar uma menor variabilidade nos valores da vBMD do que da BMD durante as três etapas do estudo. A principal explicação para este achado é que provavelmente a BMD sofre muito mais influência do tamanho corporal do que a vBMD, como foi confirmado por outros autores (28, 31,63).

Estudos prévios também demonstraram uma redução da BMD em relação ao grupo controle (12,14,26,28,88), porém nem todos os estudos avaliou a densidade mineral óssea volumétrica em relação a um grupo controle e/ou a pacientes com ST e puberdade espontânea. Um estudo clínico realizado em um serviço público no estado do Rio de Janeiro (91), que avaliou a BMD e os marcadores ósseos (FAO e NTX) de um grupo de gestantes e de 28 adolescentes saudáveis. O grupo controle deste estudo possuía uma idade cronológica três anos acima das nossas pacientes em reposição hormonal e apresentava valores mais elevados da BMD em L2-L4 ( $1,100 \times 0,820 \text{ g/cm}^2$ ). No corpo inteiro foram observados níveis mais semelhantes ( $1,090 \times 0,920 \text{ g/cm}^2$ ). A média da BMD de L2-L4 deste grupo de adolescentes foi semelhante ao grupo com menarca espontânea ( $1,007 \times 1,010 \text{ g/cm}^2$ ). Um outro ensaio com adolescentes com ST que calculou a vBMD com a mesma fórmula utilizada no nosso estudo observou valores próximos ao grupo controle

(31). Gravholt e col. (28) avaliando a massa óssea e os marcadores ósseos em 60 pacientes adultas com ST observou uma redução discreta, porém significativa da vBMD da coluna em relação ao grupo controle pareado para a idade cronológica e níveis elevados do NTX em relação ao grupo controle estudado.

Os dados do nosso estudo indicam que a baixa massa óssea presente na maioria das pacientes pode estar relacionada a um aumento da reabsorção óssea (níveis mais elevados do NTX), que pode ser secundário a um defeito ósseo intrínseco. Pois, apesar da reposição hormonal adequada com dois tipos de apresentação de E2, observou um pequeno ganho de massa óssea na grande maioria das pacientes. Outro dado relevante, é que o fator que mais influenciou a BMD tanto da coluna lombar como do corpo inteiro foi o peso. Este dado foi confirmado clinicamente no nosso estudo, pois a única paciente com obesidade tinha uma BMD e uma v BMD adequadas, semelhante a uma adolescente saudável e as pacientes com ST com puberdade espontânea. Porém não é o único fator correlacionado a baixa óssea observada, porque as pacientes avaliadas, tanto do grupo 1 como 2 tinham um baixo peso. Este achado necessita de maior investigação, pois existem poucos relatos na literatura a respeito da correlação do peso e do IMC com a BMD na ST. Outro estudo, mais antigo, observou uma redução do peso e da massa magra nas pacientes com ST e sugeriu que este poderia também contribuir para ao risco de osteoporose e fraturas. A maioria dos trabalhos observou uma correlação da BMC e da BMD com a altura e o estágio puberal (11, 16, 20,29, 36).

A deficiência estrogênica ocasiona um aumento do remodelamento ósseo que é caracterizado por uma elevação acima de 80% nos marcadores ósseos. A TRH promove uma rápida redução destes marcadores. A redução dos marcadores de reabsorção pode ser precocemente observada após 2 semanas de tratamento, com um platô em torno de 3 a 6

meses. A redução dos marcadores de formação é mais retardada; com um platô que pode ocorrer em torno de 6 a 12 meses. As pacientes que não respondem a TRH geralmente apresentam uma pequena ou nenhuma mudança nos seus valores. (57). No nosso estudo, os marcadores ósseos não foram utilizados para monitorizar o tratamento, pois as pacientes já utilizavam o estrogênio em dose plena (0,625 mg dos EEC associado a MPA) pelo menos 6 meses antes do estudo e a TRH não foi suspensa para avaliar a elevação e depois o declínio destes marcadores. A dosagem da FAO e do NTX foi utilizada para avaliar se as pacientes com ST apresentariam elevada remodelação óssea e se haveriam diferenças entre os dois tipos de estrogênio utilizados. Os marcadores estudados: FAO e NTX apresentaram uma correlação negativa da BMD tanto da coluna lombar como do corpo inteiro, como também da vBMD, indicando um alto *turnover* ósseo. Naeraa e col. (20) também observaram uma correlação negativa da osteocalcina com a BMC da coluna lombar e do fêmur de 25 pacientes adultas em TRH. Estes autores não observaram nenhuma correlação com o marcador de reabsorção utilizado. Outro estudo (66) que comparou os valores dos marcadores ósseos utilizados (PICP e ICTP) com um grupo controle relatou valores mais elevados destes marcadores na pacientes com ST durante a reposição hormonal (EEC 0,625 mg contínuo e 5 mg de MPA seqüencial). Durante o nosso estudo observamos uma redução significativa dos marcadores ósseos, principalmente do NTX após 1 ano do uso dos EEC, após este período este declínio foi menor, porém os níveis se mantiveram elevados. Não foram observadas diferenças entre os dois tipos de estrogênio, pois as pacientes utilizaram continuamente a medicação sem o período de *washout*. As pacientes que apresentaram valores mais elevados do NTX eram as mais jovens devido ao efeito da puberdade sobre este marcador. Weaver e col. (92) e Bolle. e col. (60) concluíram que a mudança nos valores deste marcador acompanha a curva de crescimento e o ganho ósseo.

Além disso, os valores da FAO e do NTX são muito mais elevados na pacientes impúberes (33). Este achado foi confirmado no nosso estudo, pois quando foi realizada a análise de regressão linear o fator que mais influenciou a FAO foi à idade cronológica. Em relação ao grupo que menstruava espontaneamente, observamos níveis menores destes marcadores, principalmente da FAO. Os valores do NTX foram menores, porém ainda elevados, indicando uma reabsorção elevada mesmo com uma secreção endógena de estradiol. Este dado confirma os achados descritos por Khastgir e col. (56) e Brown e col. (18) que avaliaram a histomorfometria obtida por biópsia de crista ílica de pacientes adultas em reposição hormonal (uso de implantes subcutâneos de estradiol) e meninas sem reposição, respectivamente. Estes autores observaram achados semelhantes da histomorfometria em relação ao grupo de mosaicos e com cariótipo 45, X. O primeiro estudo descreveu um aumento do osso trabecular, redução da superfície osteóide e aumento da superfície de mineralização óssea com a TRH, demonstrando a importância da reposição hormonal na ST. Brown e col.(18) relataram uma alta taxa de reabsorção óssea tanto no osso trabecular quanto no cortical devido ao hipoestrogenismo presente desde a infância. Outro estudo também observou um alto turnover ósseo com elevação da osteocalcina e da deoxipiridinolina (DPD) antes do tratamento e uma redução nos níveis de osteocalcina com manutenção dos níveis da DPD após 6 meses de uso tanto do etinilestradiol como dos estrogênios eqüinos conjugados (70). Este estudo também não observou diferenças com os dois tipos de estrogênios utilizados, demonstrando a importância da TRE independente do tipo de estrogênio ou da via de administração utilizada.

A causa da redução da massa óssea na ST é multifatorial. Um conjunto de fatores deve ser levado em consideração como: um defeito ósseo intrínseco (63), a presença de mutações funcionais em genes ainda não identificados relacionados a fatores que regulam a

aquisição de massa óssea (93), o sedentarismo (16), o hipoestrogenismo desde a infância (15) a indução tardia da puberdade, doses inadequadas da TRH, não adesão ao tratamento (66,94), distúrbios do metabolismo do cálcio (28,53,68,69) e o predomínio da reabsorção sobre a formação óssea (17, 18, 29,56). Assim as pacientes com ST necessitam de acompanhamento clínico freqüente com o intuito de diagnosticar e tratar a redução da massa óssea e prevenir o risco de osteoporose no futuro. Os critérios para diagnóstico são os mesmos para a população saudável antes da menopausa (61). A densitometria óssea deve ser realizada com intervalo de 2 anos ou anual (à critério médico) e a TRH deve ser acompanhada com avaliações seriadas da função hepática, da função tireodeana, do nível sérico de estradiol. Os marcadores ósseos devem ser solicitados de acordo com a resposta a reposição hormonal. A critério clínico, as pacientes perdedoras rápidas devem acompanhar os macadores ósseos com maior freqüência com o intuito de avaliar a dose ideal e o tipo de reposição adequada. Em relação ao nosso estudo, as duas formas de apresentações do estrogênio utilizadas foram seguras, com poucos efeitos colaterais. Não foi possível avaliar o impacto de cada tipo de reposição no metabolismo ósseo porque a TRH não foi suspensa antes da troca do tipo de E2. Entretanto confirmamos que estas pacientes têm um predomínio da reabsorção óssea. Uma alternativa para tentar reduzir os marcadores de reabsorção sem aumentar a dose do E2, seria utilizar continuamente o E2, mantendo a reposição cíclica com a progesterona. Outro fator que deve ser sempre levado em consideração é que a escolha do tipo de estrogênio deve ser individualizada, pois algumas pacientes do nosso estudo obtiveram uma resposta mais satisfatória com o uso do E2 gel, tanto psicológica como em relação ao ganho de massa óssea, principalmente ao nível da coluna lombar.

## 7. CONCLUSÕES

1. A dose de 0,625 mg dos estrogênios equinos conjugados e 1,5 mg do 17 beta estradiol percutâneo é segura e efetiva no ganho de massa óssea. A TRH deve ser iniciada e ajustada de acordo com as necessidades da paciente. A dose e a via de administração também deve ser individualizada.

2. As pacientes com puberdade espontânea apresentam maior densidade mineral óssea e níveis mais baixos do NTX que as pacientes em reposição hormonal, confirmando a importância da secreção endógena do estrogênio no ganho de massa óssea.

3. Algumas pacientes jovens em reposição provavelmente não alcançam um pico de massa óssea adequado apesar da reposição estrogênica iniciada durante a adolescência que pode ser secundário ao um aumento da reabsorção óssea, a um defeito ósseo intrínseco, a doses baixas de estrogênio, ao atraso na progressão da puberdade ou ao baixo peso.

4. A baixa estatura não foi o principal determinante para da BMD, pois as pacientes com menarca espontânea têm uma BMD e uma vBMD adequadas para a faixa etária.

5. A correlação negativa com os marcadores ósseos sugere elevada remodelação óssea, mesmo após o uso prolongado do estrogênio.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Turner HH. A syndrome of infantilism congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinology* 1938; 23: 566-74.
2. Hall J, Gilchrist DM. Turner syndrome and its variants. *Pediatric Clin North Am* 1990; 36: 1421-37.
3. Elsheikh M, Conway GS, Wass JH. Medical problems in adult women with Turner's syndrome. *Ann Med* 1999;31: 99-105.
4. Lippe BM. Turner Syndrome. In: Sperling M.A, ed: *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996. 387-421.
5. Price WH, Clayton JF, Collyer S, Del Mey R, Wilson J. Mortality ratios, life expectancy, and causes of death in patients with Turner syndrome. *J Epidemiol Comm Health* 1986; 40: 97-102.
6. Gravholt CH, Jull S, Naeraa RW. Morbidity in Turner's syndrome. *J epidemiol* 1998; 51:147-58.
7. Elsheikh M, Conway GS. The impact of obesity on cardiovascular risk factors in Turner's syndrome. *Clinical Endocrinology* 1998; 49: 447 - 50.
8. Guimarães MM, Gallicchio-Guerra CT, Alves STF, Cunha MCSA e al. Intercorrências clínicas na Síndrome de Turner. *Arqv Bras Endocrinol Metab* 2001; 45:331-38.

9. Alves STF, Gallicchio-Guerra CT Guimarães M.M. Caso 34 In: Vaisman M., Lacativa PGS. Casos clínicos de Endocrinologia Ed, Atheneu São Paulo, 2004, 250-258.
10. Alves STF, Gallicchio CT, Guimarães MM, Santos M. Gonadotropin levels in Turner's syndrome: correlation with breast development and hormone replacement therapy. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17:295-301.
11. Mora, S.; Weber, G.; Guarneri, MP.; Nizzoli, G.; Pasoloni D.; Chiumello, G. Effect of estrogen replacement therapy on bone mineral content in girls with Turner syndrome. *Obstet Gynecol* 1992; 79 : 747 -7.
12. Bakalov VK, Chen ML, Baron J, Hanton LB, Reynolds JC, Stratakis CA, Axerold LE, Bondy CA. Bone mineral density and fractures in Turner syndrome. *Am J Med* 2003; 115: 259-64.
13. Davies MC, Gulekli B, Jacobs HS. Osteoporosis in Turner's syndrome and other forms of primary amenorrhoea. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995; 43(6):741-6.
14. Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Windh M, Wilhelmsen L. Osteoporosis and fractures in Turner syndrome-importance of growth promoting and oestrogen therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999; 51: 497-502.
15. Ross JL, Long LM, Feuillan P, Cassorla F, Cutler GB, Jr. Normal bone density of the wrist and spine and increased wrist fractures in girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991; 73:355-9.
16. Shore RM, Chesney RW, Mazess RB, Rose PG, Bargman GJ: Skeletal demineralization in Turner's syndrome. *Calcif Tissue Int* 1982; 34: 519 -22.

17. Stepan JJ, Musilova J, Pacovsky V: Bone desmineralization, biochemical indices of bone remodeling and estrogen replacement therapy in adults with Turner's syndrome. *J Bone Miner Res* 1989; 4:193-198.
18. Brown DM, Jowsey J, Phil D, Bradford DS. Osteoporosis in ovarian dysgenesis. *J Pediatr* 1974; 84: 816 - 20.
19. Smith MA, Wilson J, Prince WH. Bone demineralization in patients with Turner's syndrome. *J Med Genet* 1982; 19: 100 – 3.
20. Naeraa R W, Brixen K, Hansen RM, Hasling C, Mosekilde L, Andresen JH, Charles P, Nielsen J. Skeletal size and bone mineral content in Turner's syndrome: Relation to karyotype, estrogen treatment, physical fitness, and bone turnover. *Calcif Tissue Int* 1991; 49: 77-83.
21. Bercu BB, Kramer SS, Bode HH. A useful radiologic sign for the diagnosis of Turner's syndrome. *Pediatrics* 1976; 58: 737 – 9.
22. Emans SJ, Grace E, Hoffer FA, Gunberg C, Ranvnikar V. Estrogen deficiency in adolescents and young adults: impact on bone mineral content and effects of estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 585-92.
23. Mora S, Prinster C, Proverbio MC, Bellinina A, Poli SCL, Weber G, Abbiati G, Chiumello G. Urinary markers of bone turnover in healthy children and adolescents age-related changes and effect of puberty. *Calcif Tissue Int* 1998; 63:369-74.
24. Bacarach, LK. Osteopenia in Turner girls in: proceedings of 4 th International Symposium on Turner syndrome Gothenburg, Sweden. Turner syndrome in a life-span perspectives research and clinical aspects. Wilkland, KA; Ranke M.B ed., 1995, p. 233-40.
25. Bacarach, LK. Bone mineralization in childhood and adolescents. *Curr Opin Pediatr*

- 1993; 5: 467-73.
26. Neely EK, Marcus R, Rosenfeld RG, Bacharach LK. Turner syndrome adolescents receiving growth hormone are not osteopenic. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 861-7.
27. Baroncelli GI, Baroncelli GI, Bertelloni S, Ceccarelli C, Saggese G. Measurement of volumetric bone mineral density accurately determines degree of lumbar undermineralization in children with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3150-54.
28. Gravholt CH; Lauridsen AL; Brixen K; Mosekilde L; Heickendorff L; Christiansen JS. Marked disproportionality in bone size and mineral, and distinct abnormalities in bone markers and calcitropic hormones in adult Turner syndrome: a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2798-808.
29. Gallicchio CT, Figueiredo-Alves ST, Tórtora RP, Mendonça LM, Farias MLF, Guimarães MM. Effect of puberty on the relationship between bone markers of turnover and bone mineral density in Turner's syndrome. *Horm Res* 2004;61:193-9.
30. Lage A, Brandão CM, Verreschi IT, Mendes J, Huayallas M, Liberman B. Comparação entre as medidas de densidade mineral óssea areal e volumétrica na síndrome de Turner. *Arqv bras Endocrinol Metab* 2001; 45 (suppl 2):S205.
31. Bertelloni S, Cinquanta L, Baroncelli GI, Simi P, Rossi S, Saggese G. Volumetric bone mineral density in young women with Turner syndrome treated with estrogens or estrogens plus growth hormone. *Horm Res* 2000; 53:72-76.
32. Bechtold S, Rauch F, Noelle V, Donhauser S, Neu CM, Schoenau E, Schwarz HP. Musculoskeletal analyses of the forearm in young women with Turner syndrome: a

- study using peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5819-23.
33. Guerra, C.T.G. Estudos dos marcadores bioquímicos e da densidade mineral óssea na síndrome de Turner, Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, 2000.
  34. Nanao K, Tsuchiya Y, Kotoh S, Hasegawa Y. Low vertebral cancellous bone density in peripubertal girls with Turner's syndrome and boys with hypogonadism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 1537- 42.
  35. Kroger H, Kotaniemia A, Vaino P, Alhava E: Bone densitometry of the spine and femur in children by dual-energy X-Ray absorptiometry. *J Bone Miner Res* 1992; 17:75-85.
  36. Benneti-Pinto CL, Bedone A, Magna LA, Marques-Neto JF. Factors associated with the reduction of bone density in patients with gonadal dysgenesis. *Fertil Steril* 2002; 77: 571-5.
  37. Sylvén L, Hagenfeldt K, Ringertz H: Impact of hormonal replacement therapy on bone mineral density in women with Turner syndrome. In Albertsson-Wikland K, Ranke MB (eds): *Turner Syndrome in a Life-Span Perspective Research and Clinical Aspects*. Amsterdam, Elsevier, 1995, pp 241 -7.
  38. Katzman DK, Bachrach LK, Carter DR, Marcus R: Clinical and anthropometric correlates of bone mineral acquisition in healthy adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1332 -9.
  39. Costa AM; Lemos-Marini SH; Baptista MT; Morcillo AM; Maciel-Guerra AT; Guerra G. Bone mineralization in Turner syndrome: a transverse study of the determinant factors in 58 patients. *J Bone Miner Metab* 2002; 20: 294-297.

40. Carrascosa A, Gussinyé M, Terradae P, Yeste D, Audi E, Vicens-Calvet E. Spontaneous, but not induced, puberty permits adequate bone mass acquisition in adolescent Turner syndrome patients. *J Bone Miner Res* 2000; 15:2005-2010.
41. Holl RW, Kunze D, Etzrodt H, Teller W, Heinze E. Turner syndrome: final height, glucose tolerance, bone density and psychosocial status in 25 adult patients. *Eur J Pediatr* 1994, 153: 11-16.
42. Rosenfeld RG, Tesch LG, Rigau LJR, MC Cauley E, Albertsson Wikland K, Arch R, Cara J, Conte F, Hall JG, Lippe B, Nagel TC, Neely, EK, Page DC, Ranke MB, Saenger P, Watkins JM, Wilson DM: Recommendations for diagnosis, treatment and management of individuals with Turner Syndrome. *The Endocrinologist* 1994; 4: 351-8.
43. Saenger P, Albertsson Wikland K, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, Hovatta O, Hulcrantz M. Landin-Wilhelmsen K, Lin A, Lippe B, Pasquino AM, Ranke MB, Rosenfeld RG Silberbach M. Recommendations for diagnosis, treatment, and management of individuals with Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3061-9.
44. Piippo S, Lenko H, Kainulainen P, Sipila I. Use of percutaneous estrogen gel for induction puberty in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3241-7.
45. Van Vliet G. Hormonal changes during development in Turner's syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1988; Suppl 343 : 31-7.
46. Larizza D, Locatelli M, Vitali L, Viganò C. Serum liver enzymes in Turner syndrome. *Eur J Pediatr* 2000; 159:143-8.

47. Elsheikh M, Hodgson HJF, Wass JAH, Conway GS. Hormone replacement therapy may improve hepatic function in women with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 227-31.
48. Gravholt CH. Epidemiological, endocrine, metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Pediatr* 2004; 151: 657-87.
49. Cadogan J, Blumsohn A, Barker ME, Eastell R: A longitudinal study of bone gain in pubertal girls: anthropometric and biochemical correlates. *J. Bone Miner Res* 1998; 13: 1602 - 1612.
50. Crofton PM, Stirling HF, Schonau E, Kelnar CJ: Bone alkaline phosphatase and collagen markers as early predictors of height velocity response to growth promoting treatments in short normal children. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 44: 393-45.
51. Crofton PM, Stirling HF, Schonau E, Ahmed SF, Wallace WWHB, Wasw JC, Magowan R, Shisvastana A, Llyon AJ, Macintosh N, Kelnar CJH: Biochemical markers of bone turnover. *Horm Res* 1996; 45 (suppl 1): 55-58.
52. Rauch F, Seibel M, Woitge H, Kruse K, Schonau E. Increased urinary excretion of collagen crosslinks in girls with Ullrich–Turner syndrome. *Acta Paediatr* 1995, 84: 66-9.
53. Bergmann P, Valsamis J, Perborgh JV, Schepper J, Vliet GV, Comparative study of the changes in insuline-like growth factor-I, Procollagen-III N terminal extension peptide, bone gla-protein, and bone mineral content in children with Turner's syndrome treated with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1461-7.

54. Garnero P, Delmas PD. Osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26:913-35.
55. Zsélin J, Bosze P, Laszlo J, Lakatos P, Vargha P, Tarján G, Kolin E, Horváth C, Lászlo J, Hollo I: Serum bone GLA protein in streak gonad syndrome. *Calcif Tissue Int* 1991; 48: 387-391.
56. Khastgir G, Studd JWW, Foz SW, Jones J, Alaghband-Zadeh J, Chow JWM. A longitudinal study of the effect of subcutaneous estrogen replacment on bone in young womem with turner syndrome. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 925-32.
57. Delmas PD, Hardy P, Garnero P, Dain MP. Monitoring individual reponse to hormone replacement therapy with bone markers. *Bone* 2000; 26: 553-60.
58. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44: 291-303.
59. Greulich WW, Pyle SI Radiographic atlas of skeletal development of the the hand and wrist, 2<sup>nd</sup> ed. Stanford 1959: Stanford: Stanford University Press.
60. Bollen AM, Eyre DR. Bone resorption rates in children monitored by the urinary assay of collagen type I cross-linked peptides. *Bone* 1994; 15:31-4.
61. Writing Group for the ISCD Position Development Conference. Diagnosis of osteoporosis in mem, premenopausal womem and children. *J Clin Densitom* 2004; 7: 17-26.
62. Rubin K. Turner syndrome and osteoporosis: mechanism and prognosis. *Pediatrics* 1998; 102 (suppl 3): 481-5.
63. Hogler W, Briody J, Moore B, Garnett S, Lu PW, Cowell CT. Importance of estrogen on bone health in Turner syndrome: a cross-sectional and longitudinal

- study using Dual-Energy X-ray Absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 193-199.
64. Sas TCJ, Sabine MPF, de Muinck Keizer-Schrama, Stunen T et al. Bone mineral density assessed by phalangeal radiographic absorptiometry before and during long-term growth hormone treatment in girls with Turner syndrome participating in a randomised dose-response study. *Pediatrc Res* 2001; 50: 417-22.
65. Mauras N, Vieira NE, Yergey AL. Estrogen therapy enhances calcium absorption and retention and diminishes bone turnover in young girls with Turner's syndrome: A calcium kinetic study. *Metabolism* 1997; 46: 908-13.
66. Lanes R, Gunczler P, Esaa S, Martinis R, Villlaroel O, Weisingier JR. Decreased bone mass despite long-term estrogen replacement therapy in young women with Turner's syndrome and previously normal density. *Fertil Steril* 1999; 72: 896-9.
67. Powers MS, Schenkel L, Darley PE, Good WR, Balestra JC, Place VA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dosage forms of  $17\beta$  estradiol: comparison with conventional oral estrogens used for hormone replacement. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 1099-1106.
68. Saggese G, Frederico G, Bertelloni S, Baroncelli GI. Mineral metabolism in Turner's syndrome: Evidence for impaired renal vitamin D metabolism and normal osteoblast function. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 998 – 1001.
69. Zseli J, Bosze P, Szalay F, Szucs J, Horvath C, Kollin E, Szarthmari M, Lazlo J, Hollo I. Calcitonin secretion in streak gonad syndrome (Turner's syndrome). *Calcif Tissue Int* 1986; 39: 297 –9.

70. Gutmann H, Weiner Z, niolski E, Ish-Shalom S, Itskovitz-Eldor J, Aviram M, reisner S & Hochberg Z. Choosing an estrogen replacment therapy in young adult women with Turner syndrome. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 159-64.
71. Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, Slosman D, Rizzoli R. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 555-61.
72. Theintz G, Buchs B, Slosman D, Rizzoli R., Clavien H, Sizonenko PC, Bonjour JP. Longitudinal monitoring of bone mass accumulations in healthy adolescents: Evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, 75: 1060-5.
73. Gravholt CH, Vestegaard P, Hermann AP, Mosekilde L, Brixen K, Chistiansen JS. Incresased fractures rates in Turner's syndrome: a nationwide questionnaire survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 89-96.
74. The WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: World Health Organization; 1994.
75. Garden AS, Diver M.J, Fraser WD. Undiagnosed morbidity in adult women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45 : 589 – 93.
76. Sylvén L, Hagenfeldt K, Ringertz H. Bone mineral density in middle – aged women with Turner's syndrome. *Eur J Endocrinol* 1995; 132 : 47-52.
77. Gravholt CH, Naeraa RW, Fisker S, Chistiansen JS. Body composition and physical fitness are major determinants of the growth hormone-insulin-like growth factor axis aberration in adult Turner's syndrome, with important modulations by treatment with 17-beta-estradiol. *J Clin endocrinol Metab* 1997; 82: 2570-77.

78. Wygoda MM, Filippo RB Jr, Gomes MAS, Clapauch R. Monitorizando a terapia de reposição estrogênica na menopausa. *Arqv Bras Endocrinol Metab* 1999;43: 336-43.
79. Figueiredo Alves ST, Gomes MAS, Clapauch R. 2000. Comparison of gel and patch estradiol replacement in Brazil, a tropical country. *Maturitas* 36: 69-74.
80. Reginster JY, Sarlet N, Deroisy R, Albert A, Gaspard U, Franchimont P. Minimal levels of serum estradiol prevent postmenopausal bone loss. *Calcif Tissue Int* 1992; 51: 340-3.
81. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous Pubertal development in Turner's syndrome. Italian study group for Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1810-3.
82. Guimarães MM. Estudo transversal do desenvolvimento puberal no sexo feminino no Estado do Rio de Janeiro. Tese de Doutorado. UFRJ, 1987
83. Zinn AR, Tonk VS, Chen Z, Flejter WL, Gardner A, Guerra R, Kushner H, Chwartz S, Sybert VP, Van Dyke DL, Toss JL. Evidence for a Turner syndrome locus or loci at Xp11.2-p22.1. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1757-66.
84. Shaw NJ, Rechan VK, Husain S, Marshall T, Smith CS. Bone mineral density in Turner's syndrome. *Calcif Tissue Int* 1982; 34: 519-22.
85. Gussinyé M, Terrades P, Yeste D, Vicens-Calvet E, Carrascosa A. Low areal bone mineral density values in adolescents and young adult Turner syndrome patients increase after long-term transdermal estradiol therapy. *Horm Res* 2000; 54: 131-5.
86. Slemenda CW, Reister TK, Hui SL, Miller JZ, Christian JC, Johnston CC. Influences on skeletal mineralization in children and adolescents: Evidence for varying effects of sexual maturation and physical activity. *J Pediatr* 1994;125:201-7.

87. De Luca F, Baron J. Skeletal maturation. *The endocrinologist* 1999; 9: 286-93.
88. Bakalov VK, Lauren A, Jeffrey B, Antón Lori, Nelson LM, Reynolds JC, Hill S, Troendle J, Bondy CA. Selective reduction in cortical bone mineral density in Turner syndrome independent of ovarian hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5717-22.
89. Carter DR, Bouxsein ML, Marcus R. New approaches for interpreting projected bone densitometry data. *J Bone Miner Res* 1992; 7; 137-45.
90. LU WP, Cowel CT, Llyod-Jones SA, Briody JN, Hownan-Giles R. volumetric bone mineral density in normal subjects, aged 5-27 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1586-9.
91. Silva, HGV. Influência da gestação no metabolismo ósseo em adolescentes. Tese de Doutorado. UFRJ, 2003.
92. Weaver CM, Peacock M, Martin BR, McCabe GP, Zhao J, Smith DL, Wastney ME. quantification of biochemical markers of bone turnover by kinetic measures of bone formation and resorption in young healthy females. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1714-19.
93. Audi L, Garcia-rÀmirez M, Carrascosa A .Genetic determinants of bone mass. *Horm Res* 1999; 51: 105-23.
94. Hanton L, Axelrod L, Bakalov V, Bondy CA. The importance of estrogen replacement in young women with Turner syndrome. *J Women Health* 2003; 12 : 971-7.

## 6. DISCUSSÃO

Redução da densidade mineral óssea areal (12,13,62) e volumétrica (28) e aumento do risco de fraturas (3,5,6,12,14,48) foram descritos na ST, tanto em pacientes adultas como em adolescentes e crianças (15, 16). A fisiopatogenia desta complicação ainda não é totalmente conhecida, podendo ser resultante de um defeito ósseo associado ao hipoestrogenismo. Um defeito intrínseco na mineralização óssea, que acompanha as várias anomalias esqueléticas descritas na ST pode estar envolvido, explicando a persistência da redução da BMD em algumas pacientes, mesmo após a reposição hormonal adequada (2,62,63). Apenas 20 % das pacientes com ST apresentam puberdade espontânea e apenas 10 % apresentam ciclos menstruais espontâneos e regulares (4). As pacientes com menarca espontânea costumam ter um ganho adequado de massa óssea durante a puberdade, quando comparadas a um grupo de pacientes com puberdade induzida (40, 64). A reposição estrogênica (11,3,20,22) e o uso do hormônio de crescimento são importantes na otimização da massa óssea em meninas com ST (14,26,31,64). A TRE em adolescentes com ST reduz o *turnover* ósseo (65) e previne a perda da massa óssea, porém pode não normalizar a BMC (11) e a BMD (66) se os valores pré-tratamento são baixos. Estes valores estarão diretamente relacionados à duração da reposição hormonal e a duração da amenorréia (11,13,16,20). Este dado demonstra a importância da TRH desde a adolescência para o ganho e manutenção da massa óssea. Pacientes jovens com uma BMD normal no início da puberdade, geralmente não alcançam um pico de massa óssea adequado apesar da TRH (66). Algumas explicações poderiam estar associadas: Primeiramente a estrogênização é protelada com o objetivo de retardar o fechamento da placas epifisárias. Este atraso no início da TRH pode levar a um atraso no ganho mineral ósseo (63). Em

segundo lugar, como os marcadores bioquímicos indicam um aumento da reabsorção óssea (17,20,29,33,52,56) que pode ser uma consequência do uso de doses baixas de E2. A grande maioria das pacientes com ST utiliza a dose correspondente de 2 mg 17 $\beta$  estradiol (10,44,67). Esta dose pode ser suficiente na pós-menopausa, mas não adequada para pacientes muito jovens com falência ovariana. Talvez estas pacientes necessitariam de uma dose mais elevada de E2 com o intuito de promover o pico de massa óssea. Dois estudos que realizaram biópsia óssea da crista ilíaca demonstrando um predomínio da reabsorção sobre a formação óssea tanto em meninas sem reposição hormonal (18) como em pacientes adultas (56). Este último estudo observou um efeito anabólico importante do estrogênio em pacientes que tinham baixa massa óssea antes do estudo após 3 anos do uso de implante subcutâneo de E2. (56). Além de um defeito ósseo intrínseco, pode ocorrer secundário ou não ao hipoestrogenismo, uma menor síntese de 1,25 vitamina D3, acompanhado de uma resposta anormal da 1 $\alpha$  hidroxilase renal ao PTH (12,14,53,68). A TRH e a reposição com cálcio oral são importantes, pois promovem uma elevação dos níveis de calcitonina, demonstrando uma função osteoblástica normal na ST (68,69). O estrogênio promove um efeito anabólico no osso. Este efeito foi bem documentado por Gutman e col (70) que observaram níveis aumentados de PTH e 1,25 vitamina D3 após a TRH, principalmente após o uso do anovulatório (30 mcg de etinilestradiol).

O período crítico para a aquisição da massa óssea é dos 11 aos 14 anos nas meninas saudáveis, coincidindo com o período puberal (25,71,72). Conseqüentemente a maior parte do ganho de massa óssea, principalmente no osso trabecular, ocorre aos 16 anos no sexo feminino. Este dado foi confirmado pelo nosso estudo publicado em 2004 (29) que demonstrou que as pacientes impúberes com ST apresentam níveis de BMD e vBMD mais

baixos, acompanhado de níveis mais elevados dos marcadores ósseos que as adolescentes e pacientes adultas em TRH. Como as pacientes com ST, têm um atraso na progressão da puberdade normal, o pico de massa óssea é mais tardio ou poderá não ocorrer (40,63). Provavelmente as pacientes que estão em reposição hormonal e tem uma progressão puberal mais lentificada, alcançarão o pico de massa óssea mais tardio.

No presente estudo as duas apresentações estrogênicas foram seguras. As pacientes referiram poucos efeitos colaterais como: mastalgia no início da reposição hormonal. Apenas uma paciente apresentou aumento da espessura do endométrio, avaliado pela medida do eco endometrial por ultra-sonografia pélvica, com os dois tipos de estrogênio utilizados. Não observamos a presença fraturas em sítios osteoporóticos provavelmente devido à faixa etária avaliada. Todas as fraturas relatadas pelas mães das pacientes ocorreram na infância, em sítios não osteoporóticos. Um estudo observou um risco aumentado de fraturas desde a infância (15), enquanto outros não observaram (3,6,8,19). Gravholt e col. relataram um risco aumentado de fraturas na infância (sítios não osteoporóticos) e na vida adulta (principalmente punho, fêmur, coluna vertebral, úmero e antebraço (6,48, 73). Outros dois estudos não observaram um risco aumentado de fraturas naquelas pacientes que utilizam a TRH adequadamente (12,14), porém este risco pode ser maior após os 45 anos de idade (14). A avaliação deste risco pela densitometria durante o crescimento ainda não foi determinada (61). A correlação inversa entre a quantidade de massa óssea e risco de fraturas também pode ser observada em crianças, mas os limites da BMD para prever fraturas ainda não foi estabelecido (61). Por este motivo é considerado incorreto a utilização dos termos osteoporose e osteopenia para indivíduos jovens, baseados nos mesmos critérios definidos pela OMS para mulheres na pós-menopausa (61,74).

A alteração cromossômica da ST poderia estar envolvida na redução da massa óssea, porém em vários estudos não foi observada uma correlação entre o cariótipo e a BMD (11,16,20,29,75). Apenas um estudo observou uma BMD maior no grupo dos mosaicos (76). No presente estudo a massa óssea não foi correlacionada com a análise cromossômica devido à variabilidade dos tipos cariótipos observados e o tamanho da casuística.

Os níveis de estradiol elevaram progressivamente ao longo do estudo. Foram observados níveis mais elevados nas pacientes em uso do E2 em gel, porque aproximadamente 90% dos estrogênios eqüinos conjugados são convertidos em estrona (67,79,80). A reposição com o E2 percutâneo ou transdérmico teria uma vantagem em relação ao uso dos EEC, pois este tipo de reposição permite a monitorização do tratamento com dosagens seriadas do estradiol. (80). Já está bem estabelecido na literatura a importância do TRH na preservação da massa óssea. Porém, este efeito é dose dependente e uma concentração sérica de E2 acima de 60 pg/mL parece ser adequada (81). Não há relato na literatura de qual seria o valor máximo permitido em pacientes adultas com ST. Piippo S e col. (44) induziram a puberdade utilizando o E2 percutâneo e observaram um valor de máximo de 162,2 pmol/L com a dose de 1,5 mg. Três pacientes apresentaram valores muito elevados do E2, principalmente como uso do gel. Uma dessas pacientes possui uma área corporal reduzida e provavelmente necessita de doses mais baixas de estrogênio. Este dado reforça as orientações dos *guidelines* de acompanhamento de pacientes com ST que orientam que a reposição hormonal na ST deve ser sempre individualizada. Em relação as pacientes com menarca espontânea, não observamos valores mais elevados do estradiol E2. Pasquino e col. referiram valores mais elevados de E2 em pacientes com ST e menarca

espontânea do que meninas com puberdade induzida provavelmente devido a um número maior de pacientes (522 pacientes avaliadas, sendo 16,1 % com menarca espontânea (82).

Quando se analisa a massa óssea de pacientes jovens com ST, a presença de puberdade espontânea ou induzida e o estágio puberal devem ser sempre avaliados. Pacientes com atraso na progressão da puberdade apesar da reposição estrogênica ou pacientes que iniciaram a reposição mais tardiamente por atraso no diagnóstico provavelmente não terão um pico de massa óssea adequado ou este ganho poderá ser mais atrasado em relação a indivíduos normais (25,13,41). A média da idade de início do estrogênio do nosso estudo foi tardia (sendo que três pacientes iniciaram a reposição após os 19 anos. Estas três pacientes tiveram um pequeno ganho de massa óssea ao nível da coluna lombar, caracterizado por uma elevação discreta na vBMD. Outro estudo com 32 pacientes adultas também observou um pequeno ganho nas pacientes que utilizaram a TRH mais tardiamente (75). A presença de puberdade espontânea é um dado que sempre deve ser avaliado nas pacientes com ST. As pacientes do nosso estudo que mesntruavam espontaneamente apresentaram uma vBMD e uma BMD mais elevada, tanto ao nível do osso trabecular como do cortical, em relação as pacientes com puberdade induzida. Além disso, apresentaram uma idade da menarca semelhante a meninas saudáveis no nosso país (83). A explicação para este resultado é a presença de uma função ovariana praticamente normal que é responsável por ganho adequado de massa óssea. Entretanto estas pacientes poderão evoluir precocemente para a falência ovariana devido a deleção da região Xp11.2-p22.1 do cromossomo X que está relacionada às alterações fenotípicas, doença auto-imune tireodeana e atresia folicular (84).

Existem poucos estudos longitudinais que avaliaram a TRH e a massa óssea em pacientes jovens com ST e muitos destes resultados são conflitantes. Além disso, não

existem estudos longitudinais com o uso do estrogênio percutâneo. A grande maioria dos ensaios avaliou a massa após o uso do GH associado ao estrogênio (14, 26,63). Um estudo recente induziu a puberdade de 23 meninas com ST com o uso do E2 gel, porém não avaliou o metabolismo ósseo (44). Mora e col. (11) utilizaram os EEC associado a MPA e avaliaram a BMC após 2 anos de utilização e observaram um ganho maior nas pacientes que iniciaram a reposição antes do 12 anos de idade. Shaw e col. (85) avaliaram a BMD por um período de 2 anos e meio e não observaram uma redução da massa óssea nas pacientes jovens que utilizaram GH e etinilestradiol. Nelly e col. (26) concluíram que não é necessário utilizar precocemente o E2 naquelas pacientes que utilizam o GH. Hogler col (63). avaliaram por 2 anos três grupos de pacientes com ST, agrupadas em: impúberes (em uso GH); em puberdade (em uso do  $17\beta$  estradiol ou EEC para indução da puberdade sem GH) e púberes após a menarca e observaram resultados parecidos ao nosso trabalho realizado em também com três grupos de pacientes: Impúberes, púberes e adultas (29,33). Após estes dois estudos, concluímos que o uso do estrogênio para a indução da puberdade é essencial para a elevação da massa óssea naquelas pacientes que não receberam GH. No presente estudo após 2 anos de avaliação, observamos um aumento significativo no peso, na estatura e na BMD tanto ao nível da coluna lombar como do corpo inteiro, porém não observamos um aumento significativo da vBMD. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois tipos de estrogênios. Quando avaliamos cada paciente em cada etapa, observamos que algumas pacientes ganharam mais com o EEC ou com o gel, confirmando que a reposição deve ser individualizada. Outro ensaio clínico que avaliou a BMD após 2 anos do uso do  $17\beta$  estradiol transdérmico (85) relatou que o grau

de ganho de massa também variou de uma paciente para outra. A causa para este resultado ainda permanece sem resposta e pode ser multifatorial.

O presente estudo observou uma baixa massa óssea (Z score menor que 2,0) nas pacientes com ST e puberdade induzida como em outros estudos na literatura (13,14,16, 17, 39,66, 75,76). Foi observada uma redução mais acentuada da massa óssea na coluna lombar do que no corpo inteiro. As diferenças destes resultados provavelmente estão relacionadas ao hipostrogenismo e as diferenças que ocorrem com a mineralização óssea ao nível do osso trabecular e cortical na puberdade de meninas saudáveis, que também devem ocorrer na ST (34). No início da puberdade, dos 11 aos 15 anos, ocorre um ganho importante na coluna e grande trocânter. Após esta idade até os 18 anos, o ganho é maior ao nível do osso cortical (71,86). Estes dados confirmam os achados do presente estudo, já que o estrogênio influencia diretamente o ganho ao nível do osso trabecular (87). Porém, outros dois estudos que avaliaram a BMD utilizando a tomografia computadorizada quantitativa, observaram uma perda maior ao nível do osso cortical do que no osso trabecular. Esta perda poderia estar relacionada à indução tardia da puberdade (32) ou relacionada a haploinsuficiência do cromossomo X (83).

A interpretação da massa óssea pelo DXA na adolescência e nos pacientes com baixa estatura é um desafio, pois a BMD aumenta com o crescimento e está diretamente relacionada à superfície corporal. Pacientes com volume ósseo reduzido terão uma superfície corporal reduzida e poderão apresentar uma BMD mais baixa que a real (24,25,30). Uma alternativa para aumentar a precisão do método seria a utilização da densidade mineral óssea volumétrica que é uma estimativa da medida volumétrica da massa óssea (26,27,29,38,89,90). Entretanto nossos dados não sugerem que a baixa estatura possa explicar a baixa massa observada na maioria das nossas pacientes, pois o grupo com

menarca espontânea também tem uma estatura reduzida e não apresentou redução da BMD ou da vBMD. Este achado também foi descrito por Carrascosa e col. (40) concluíram que os baixos níveis de estradiol desde a infância ocasionam uma redução da BMD. Estes dados demonstram a importância da secreção endógena do estradiol no pico de massa óssea. Provavelmente as pacientes que apresentam falência ovariana e baixa massa óssea durante e após a puberdade necessitariam de uma dose de estrogênio mais elevada com o intuito de mimetizar os valores mais elevados durante a puberdade de adolescentes saudáveis (56). A avaliação da vBMD no nosso estudo não demonstrou diferença estatisticamente significativa com os dois tipos de estrogênios utilizados. Foi observado um aumento da vBMD após 1 ano de uso do estrogênio e depois ocorreu a manutenção dos seus níveis. Podemos observar uma menor variabilidade nos valores da vBMD do que da BMD durante as três etapas do estudo. A principal explicação para este achado é que provavelmente a BMD sofre muito mais influência do tamanho corporal do que a vBMD, como foi confirmado por outros autores (28, 31,63).

Estudos prévios também demonstraram uma redução da BMD em relação ao grupo controle (12,14,26,28,88), porém nem todos os estudos avaliou a densidade mineral óssea volumétrica em relação a um grupo controle e/ou a pacientes com ST e puberdade espontânea. Um estudo clínico realizado em um serviço público no estado do Rio de Janeiro (91), que avaliou a BMD e os marcadores ósseos (FAO e NTX) de um grupo de gestantes e de 28 adolescentes saudáveis. O grupo controle deste estudo possuía uma idade cronológica três anos acima das nossas pacientes em reposição hormonal e apresentava valores mais elevados da BMD em L2-L4 ( $1,100 \times 0,820 \text{ g/cm}^2$ ). No corpo inteiro foram observados níveis mais semelhantes ( $1,090 \times 0,920 \text{ g/cm}^2$ ). A média da BMD de L2-L4 deste grupo de adolescentes foi semelhante ao grupo com menarca espontânea ( $1,007 \times$

1,010 g/cm<sup>2</sup>). Um outro ensaio com adolescentes com ST que calculou a vBMD com a mesma fórmula utilizada no nosso estudo observou valores próximos ao grupo controle (31). Gravholt e col. (28) avaliando a massa óssea e os marcadores ósseos em 60 pacientes adultas com ST observou uma redução discreta, porém significativa da vBMD da coluna em relação ao grupo controle pareado para a idade cronológica e níveis elevados do NTX em relação ao grupo controle estudado.

Os dados do nosso estudo indicam que a baixa massa óssea presente na maioria das pacientes pode estar relacionada a um aumento da reabsorção óssea (níveis mais elevados do NTX), que pode ser secundário a um defeito ósseo intrínseco. Pois, apesar da reposição hormonal adequada com dois tipos de apresentação de E2, observou um pequeno ganho de massa óssea na grande maioria das pacientes. Outro dado relevante, é que o fator que mais influenciou a BMD tanto da coluna lombar como do corpo inteiro foi o peso. Este dado foi confirmado clinicamente no nosso estudo, pois a única paciente com obesidade tinha uma BMD e uma v BMD adequadas, semelhante a uma adolescente saudável e as pacientes com ST com puberdade espontânea. Porém não é o único fator correlacionado a baixa óssea observada, porque a pacientes avaliadas, tanto do grupo 1 como 2 tinham um baixo peso. Este achado necessita de maior investigação, pois existem poucos relatos na literatura a respeito da correlação do peso e do IMC com a BMD na ST. Outro estudo, mais antigo, observou uma redução do peso e da massa magra nas pacientes com ST e sugeriu que este poderia também contribuir para ao risco de osteoporose e fraturas. A maioria dos trabalhos observou uma correlação da BMC e da BMD com a altura e o estágio puberal (11, 16, 20,29, 36).

A deficiência estrogênica ocasiona um aumento do remodelamento ósseo que é caracterizado por uma elevação acima de 80% nos marcadores ósseos. A TRH promove

uma rápida redução destes marcadores. A redução dos marcadores de reabsorção pode ser precocemente observada após 2 semanas de tratamento, com um platô em torno de 3 a 6 meses. A redução dos marcadores de formação é mais retardada; com um platô que pode ocorrer em torno de 6 a 12 meses. As pacientes que não respondem a TRH geralmente apresentam uma pequena ou nenhuma mudança nos seus valores. (57). No nosso estudo, os marcadores ósseos não foram utilizados para monitorizar o tratamento, pois as pacientes já utilizavam o estrogênio em dose plena (0,625 mg dos EEC associado a MPA) pelo menos 6 meses antes do estudo e a TRH não foi suspensa para avaliar a elevação e depois o declínio destes marcadores. A dosagem da FAO e do NTX foi utilizada para avaliar se as pacientes com ST apresentariam elevada remodelação óssea e se haveriam diferenças entre os dois tipos de estrogênio utilizados. Os marcadores estudados: FAO e NTX apresentaram uma correlação negativa da BMD tanto da coluna lombar como do corpo inteiro, como também da vBMD, indicando um alto *turnover* ósseo. Naeraa e col. (20) também observaram uma correlação negativa da osteocalcina com a BMC da coluna lombar e do fêmur de 25 pacientes adultas em TRH. Estes autores não observaram nenhuma correlação com o marcador de reabsorção utilizado. Outro estudo (66) que comparou os valores dos marcadores ósseos utilizados (PICP e ICTP) com um grupo controle relatou valores mais elevados destes marcadores na pacientes com ST durante a reposição hormonal (EEC 0,625 mg contínuo e 5 mg de MPA seqüencial). Durante o nosso estudo observamos uma redução significativa dos marcadores ósseos, principalmente do NTX após 1 ano do uso dos EEC, após este período este declínio foi menor, porém os níveis se mantiveram elevados. Não foram observadas diferenças entre os dois tipos de estrogênio, pois as pacientes utilizaram continuamente a medicação sem o período de *washout*. As pacientes que apresentaram valores mais elevados do NTX eram as mais jovens devido ao efeito da

puberdade sobre este marcador. Weaver e col. (92) e Bolle. e col. (60) concluíram que a mudança nos valores deste marcador acompanha a curva de crescimento e o ganho ósseo. Além disso, os valores da FAO e do NTX são muito mais elevados na pacientes impúberes (33). Este achado foi confirmado no nosso estudo, pois quando foi realizada a análise de regressão linear o fator que mais influenciou a FAO foi à idade cronológica. Em relação ao grupo que menstruava espontaneamente, observamos níveis menores destes marcadores, principalmente da FAO. Os valores do NTX foram menores, porém ainda elevados, indicando uma reabsorção elevada mesmo com uma secreção endógena de estradiol. Este dado confirma os achados descritos por Khastgir e col. (56) e Brown e col. (18) que avaliaram a histomorfometria obtida por biópsia de crista ilíaca de pacientes adultas em reposição hormonal (uso de implantes subcutâneos de estradiol) e meninas sem reposição, respectivamente. Estes autores observaram achados semelhantes da histomorfometria em relação ao grupo de mosaicos e com cariótipo 45, X. O primeiro estudo descreveu um aumento do osso trabecular, redução da superfície osteóide e aumento da superfície de mineralização óssea com a TRH, demonstrando a importância da reposição hormonal na ST. Brown e col.(18) relataram uma alta taxa de reabsorção óssea tanto no osso trabecular quanto no cortical devido ao hipoestrogenismo presente desde a infância. Outro estudo também observou um alto turnover ósseo com elevação da osteocalcina e da deoxipiridinolina (DPD) antes do tratamento e uma redução nos níveis de osteocalcina com manutenção dos níveis da DPD após 6 meses de uso tanto do etinilestradiol como dos estrogênios equinos conjugados (70). Este estudo também não observou diferenças com os dois tipos de estrogênios utilizados, demonstrando a importância da TRE independente do tipo de estrogênio ou da via de administração utilizada.

A causa da redução da massa óssea na ST é multifatorial. Um conjunto de fatores deve ser levado em consideração como: um defeito ósseo intrínseco (63), a presença de mutações funcionais em genes ainda não identificados relacionados a fatores que regulam a aquisição de massa óssea (93), o sedentarismo (16), o hipoestrogenismo desde a infância (15) a indução tardia da puberdade, doses inadequadas da TRH, não adesão ao tratamento (66,94), distúrbios do metabolismo do cálcio (28,53,68,69) e o predomínio da reabsorção sobre a formação óssea (17, 18, 29,56). Assim as pacientes com ST necessitam de acompanhamento clínico freqüente com o intuito de diagnosticar e tratar a redução da massa óssea e prevenir o risco de osteoporose no futuro. Os critérios para diagnóstico são os mesmos para a população saudável antes da menopausa (61). A densitometria óssea deve ser realizada com intervalo de 2 anos ou anual (à critério médico) e a TRH deve ser acompanhada com avaliações seriadas da função hepática, da função tireodeana, do nível sérico de estradiol. Os marcadores ósseos devem ser solicitados de acordo com a resposta a reposição hormonal. A critério clínico, as pacientes perdedoras rápidas devem acompanhar os macadores ósseos com maior freqüência com o intuito de avaliar a dose ideal e o tipo de reposição adequada. Em relação ao nosso estudo, as duas formas de apresentações do estrogênio utilizadas foram seguras, com poucos efeitos colaterais. Não foi possível avaliar o impacto de cada tipo de reposição no metabolismo ósseo porque a TRH não foi suspensa antes da troca do tipo de E2. Entretanto confirmamos que estas pacientes têm um predomínio da reabsorção óssea. Uma alternativa para tentar reduzir os marcadores de reabsorção sem aumentar a dose do E2, seria utilizar continuamente o E2, mantendo a reposição cíclica com a progesterona. Outro fator que deve ser sempre levado em consideração é que a escolha do tipo de estrogênio deve ser individualizada, pois algumas pacientes do nosso estudo obtiveram uma resposta mais satisfatória com o uso do E2 gel,

tanto psicológica como em relação ao ganho de massa óssea, principalmente ao nível da coluna lombar.

## **7. CONCLUSÕES**

1. A dose de 0,625 mg dos estrogênios eqüinos conjugados e 1,5 mg do 17 beta estradiol percutâneo é segura e efetiva no ganho de massa óssea. A TRH deve ser iniciada e ajustada de acordo com as necessidades da paciente. A dose e a via de administração também deve ser individualizada.

2. As pacientes com puberdade espontânea apresentam maior densidade mineral óssea e níveis mais baixos do NTX que as pacientes em reposição hormonal, confirmando a importância da secreção endógena do estrogênio no ganho de massa óssea.

3. Algumas pacientes jovens em reposição provavelmente não alcançam um pico de massa óssea adequado apesar da reposição estrogênica iniciada durante a adolescência que pode ser secundário ao um aumento da reabsorção óssea, a um defeito ósseo intrínseco, a doses baixas de estrogênio, ao atraso na progressão da puberdade ou ao baixo peso.

4. A baixa estatura não foi o principal determinante para da BMD, pois as pacientes com menarca espontânea têm uma BMD e uma vBMD adequadas para a faixa etária.

5. A correlação negativa com os marcadores ósseos sugere elevada remodelação óssea, mesmo após o uso prolongado do estrogênio.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

3. Turner HH. A syndrome of infantilism congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinology* 1938; 23: 566-74.
4. Hall J, Gilchrist DM. Turner syndrome and its variants. *Pediatric Clin North Am* 1990; 36: 1421-37.
3. Elsheikh M, Conway GS, Wass JH. Medical problems in adult women with Turner's syndrome. *Ann Med* 1999;31: 99-105.
11. Lippe BM. Turner Syndrome. In: Sperling M.A, ed: *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996. 387-421.
12. Price WH, Clayton JF, Collyer S, Del Mey R, Wilson J. Mortality ratios, life expectancy, and causes of death in patients with Turner syndrome. *J Epidemiol Comm Health* 1986; 40: 97-102.
13. Gravholt CH, Jull S, Naeraa RW. Morbidity in Turner's syndrome. *J epidemiol* 1998; 51:147-58.
14. Elsheikh M, Conway GS. The impact of obesity on cardiovascular risk factors in Turner's syndrome. *Clinical Endocrinology* 1998; 49: 447 - 50.

15. Guimarães MM, Gallicchio-Guerra CT, Alves STF, Cunha MCSA e al. Intercorrências clínicas na Síndrome de Turner. *Arqv Bras Endocrinol Metab* 2001; 45:331-38.
16. Alves STF, Gallicchio-Guerra CT Guimarães M.M. Caso 34 In: Vaisman M., Lacativa PGS. *Casos clínicos de Endocrinologia* Ed, Atheneu São Paulo, 2004, 250-258.
17. Alves STF, Gallicchio CT, Guimarães MM, Santos M. Gonadotropin levels in Turner's syndrome: correlation with breast development and hormone replacement therapy. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17:295-301.
11. Mora, S.; Weber, G.; Guarneri, MP.; Nizzoli, G.; Pasoloni D.; Chiumello, G. Effect of estrogen replacement therapy on bone mineral content in girls with Turner syndrome. *Obstet Gynecol* 1992; 79 : 747 -7.
12. Bakalov VK, Chen ML, Baron J, Hanton LB, Reynolds JC, Stratakis CA, Axerold LE, Bondy CA. Bone mineral density and fractures in Turner syndrome. *Am J Med* 2003; 115: 259-64.
13. Davies MC, Gulekli B, Jacobs HS. Osteoporosis in Turner's syndrome and other forms of primary amenorrhoea. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995; 43(6):741-6.
14. Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Windh M, Wilhelmsen L. Osteoporosis and fractures in Turner syndrome-importance of growth promoting and oestrogen therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999; 51: 497-502.
16. Ross JL, Long LM, Feuillean P, Cassorla F, Cutler GB, Jr. Normal bone density of the wrist and spine and increased wrist fractures in girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991; 73:355-9.

16. Shore RM, Chesney RW, Mazess RB, Rose PG, Bargman GJ: Skeletal demineralization in Turner's syndrome. *Calcif Tissue Int* 1982; 34: 519 -22.
24. Stepan JJ, Musilova J, Pacovsky V: Bone desmineralization, biochemical indices of bone remodeling and strogen replacement therapy in adults with Turner's syndrome. *J Bone Miner Res* 1989; 4:193-198.
25. Brown DM, Jowsey J, Phil D, Bradford DS. Osteoprosis in ovarian dysgenesis. *J Pediatr* 1974; 84: 816 - 20.
26. Smith MA, Wilson J, Prince WH. Bone demineralization in patients with Turner's syndrome. *J Med Genet* 1982; 19: 100 – 3.
27. Naeraa R W, Brixen K, Hansen RM, Hasling C, Mosekilde L, Andresen JH, Charles P, Nielsen J. Skeletal size and bone mineral content in Turner's syndrome: Relation to karyotype, estrogen treatment, physical fitness, and bone turnover. *Calcif Tissue Int* 1991; 49: 77-83.
28. Bercu BB, Kramer SS, Bode HH. A useful radiologic sign for the diagnosis of Turner's syndrome. *Pediatrics* 1976; 58: 737 – 9.
29. Emans SJ, grace E, Hoffer FA, Gunberg C, Ranvnikar V. Estrogen deficiency in adolescents and and young adults: impact on bone mineral content and effects of estrogen replacment therapy. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 585-92.
30. Mora S, Prinster C, Proverbio MC, Bellinina, Poli SCL, Weber G, Abbiati G, Chiumello G. Urinary markers of bone turnover in healthy children and adolescents age-related changes and effect of puberty. *Calcif Tissue Int* 1998; 63:369-74.
24. Bacarach, LK. Osteopenia in Turner girls in: proceedings of 4 th International Symposium on Turner syndrome Gothemburg, Swedem. Turner syndrome in a life-

- span perspectives research and clinical aspects. Wilkland, KA; Ranke M.B ed., 1995, p. 233-40.
27. Bacarach, LK. Bone mineralization in childhood and adolescents. *Curr Opin Pediatr* 1993; 5: 467-73.
28. Neely EK, Marcus R, Rosenfeld RG, Bacharach LK. Turner syndrome adolescents receiving growth hormone are not osteopenic. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 861-7.
27. Baroncelli GI, Baroncelli GI, Bertelloni S, Ceccarelli C, Saggese G. Measurement of volumetric bone mineral density accurately determines degree of lumbar undermineralization in children with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3150-54.
31. Gravholt CH; Lauridsen AL; Brixen K; Mosekilde L; Heickendorff L; Christiansen JS. Marked disproportionality in bone size and mineral, and distinct abnormalities in bone markers and calcitropic hormones in adult Turner syndrome: a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2798-808.
32. Gallicchio CT, Figueiredo-Alves ST, Tórtora RP, Mendonça LM, Farias MLF, Guimarães MM. Effect of puberty on the relationship between bone markers of turnover and bone mineral density in Turner's syndrome. *Horm Res* 2004;61:193-9.
33. Lage A, Brandão CM, Verreschi IT, Mendes J, Huayallas M, Liberman B. Comparação entre as medidas de densidade mineral óssea areal e volumétrica na síndrome de Turner. *Arqv bras Endocrinol Metab* 2001; 45 (suppl 2):S205.
31. Bertelloni S, Cinquanta L, Baroncelli GI, Simi P, Rossi S, Saggese G. Volumetric bone mineral density in young women with Turner syndrome treated with estrogens or estrogens plus growth hormone. 2000 *Horm Res* 53:72-76.

33. Bechtold S, Rauch F, Noelle V, Donhauser S, Neu CM, Schoenau E, Schwarz HP. Musculoskeletal analyses of the forearm in young women with Turner syndrome: a study using peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5819-23.
33. Guerra, C.T.G. Estudos dos marcadores bioquímicos e da densidade mineral óssea na síndrome de Turner, Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, 2000.
35. Nanao K, Tsuchiya Y, Kotoh S, Hasegawa Y. Low vertebral cancellous bone density in peripubertal girls with Turner's syndrome and boys with hypogonadism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 1537- 42.
35. Kroger H, Kotaniemia A, Vaino P, Alhava E: Bone densitometry of the spine and femur in children by dual-energy X-Ray absorptiometry. *J Bone Miner Res* 1992; 17:75-85.
39. Benneti-Pinto CL, Bedone A, Magna LA, Marques-Neto JF. Factors associated with the reduction of bone density in patients with gonadal dysgenesis. *Fertil Steril* 2002; 77: 571-5.
40. Sylvén L, Hagenfeldt K, Ringertz H: Impact of hormonal replacement therapy on bone mineral density in women with Turner syndrome. In Albertsson-Wikland K, Ranke MB (eds): *Turner Syndrome in a Life-Span Perspective Research and Clinical Aspects*. Amsterdam, Elsevier, 1995, pp 241 -7.
41. Katzman DK, Bachrach LK, Carter DR, Marcus R: Clinical and anthropometric correlates of bone mineral acquisition in healthy adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1332 -9.

39. Costa AM; Lemos-Marini SH; Baptista MT; Morcillo AM; Maciel-Guerra AT; Guerra G. Bone mineralization in Turner syndrome: a transverse study of the determinant factors in 58 patients. *J Bone Miner Metab* 2002; 20: 294-297.
40. Carrascosa A, Gussinyé M, Terradae P, Yeste D, Audi E, Vicens-Calvet E. Spontaneous, but not induced, puberty permits adequate bone mass acquisition in adolescent Turner syndrome patients. *J Bone Miner Res* 2000; 15:2005-2010.
41. Holl RW, Kunze D, Etzrodt H, Teller W, Heinze E. Turner syndrome: final height, glucose tolerance, bone density and psychosocial status in 25 adult patients. *Eur J Pediatr* 1994, 153: 11-16.
42. Rosenfeld RG, Tesch LG, Rigau LJR, MC Cauley E, Albertsson Wikland K, Arch R, Cara J, Conte F, Hall JG, Lippe B, Nagel TC, Neely, EK, Page DC, Ranke MB, Saenger P, Watkins JM, Wilson DM: Recommendations for diagnosis, treatment and management of individuals with Turner Syndrome. *The Endocrinologist* 1994; 4: 351-8.
43. Saenger P, Albertsson Wikland K, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, Hovatta O, Hulcrantz M. Landin-Wilhelmsen K, Lin A, Lippe B, Pasquino AM, Ranke MB, Rosenfeld RG Silberbach M. Recommendations for diagnosis, treatment, and management of individuals with Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3061-9.
44. Piippo S, Lenko H, Kainulainen P, Sipila I. Use of percutaneous estrogen gel for induction puberty in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3241-7.
45. Van Vliet G. Hormonal changes during development in Turner's syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1988; Suppl 343 : 31-7.

46. Larizza D, Locatelli M, Vitali L, Viganò C. Serum liver enzymes in Turner syndrome. *Eur J Pediatr* 2000; 159:143-8.
47. Elsheikh M, Hodgson HJF, Wass JAH, Conway GS. Hormone replacement therapy may improve hepatic function in women with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 227-31.
48. Gravholt CH. Epidemiological, endocrine, metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Pediatr* 2004; 151: 657-87.
49. Cadogan J, Blumsohn A, Barker ME, Eastell R: A longitudinal study of bone gain in pubertal girls: anthropometric and biochemical correlates. *J. Bone Miner Res* 1998; 13: 1602 - 1612.
50. Crofton PM, Stirling HF, Schonau E, Kelnar CJ: Bone alkaline phosphatase and collagen markers as early predictors of height velocity response to growth promoting treatments in short normal children. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 44: 393-45.
79. Crofton PM, Stirling HF, Schonau E, Ahmed SF, Wallace WWHB, Wasw JC, Magowan R, Shisvastana A, Lyon AJ, Macintosh N, Kelnar CJH: Biochemical markers of bone turnover. *Horm Res* 1996; 45 (suppl 1): 55-58.
80. Rauch F, Seibel M, Woitge H, Kruse K, Schonau E. Increased urinary excretion of collagen crosslinks in girls with Ullrich–Turner syndrome. *Acta Paediatr* 1995, 84: 66-9.
81. Bergmann P, Valsamis J, Perborgh JV, Schepper J, Vliet GV, Comparative study of the changes in insulin-like growth factor-I, Procollagen-III N terminal extension peptide, bone gla-protein, and bone mineral content in children with Turner's

- syndrome treated with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1461-7.
82. Garnero P, Delmas PD. Osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26:913-35.
83. Zsélin J, Bosze P, Laszlo J, Lakatos P, Vargha P, Tarján G, Kolin E, Horváth C, Lászlo J, Hollo I: Serum bone GLA protein in streak gonad syndrome. *Calcif Tissue Int* 1991; 48: 387-391.
84. Khastgir G, Studd JWW, Foz SW, Jones J, Alaghband-Zadeh J, Chow JWM. A longitudinal study of the effect of subcutaneous estrogen replacment on bone in young womem with turner syndrome. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 925-32.
85. Delmas PD, Hardy P, Garnero P, Dain MP. Monitoring individual reponse to hormone replacement therapy with bone markers. *Bone* 2000; 26: 553-60.
86. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44: 291-303.
87. Greulich WW, Pyle SI Radiographic atlas of skeletal development of the the hand and wrist, 2<sup>nd</sup> ed. Stanford 1959: Stanford: Stanford University Press.
88. Bollen AM, Eyre DR. Bone resorption rates in children monitored by the urinary assay of collagen type I cross-linked peptides. *Bone* 1994; 15:31-4.
89. Writing Group for the ISCD Position Development Conference. Diagnosis of osteoporosis in mem, premenopausal womem and children. *J Clin Densitom* 2004; 7: 17-26.
90. Rubin K. Turner syndrome and osteoporosis: mechanism and prognosis. *Pediatrics* 1998; 102 (suppl 3): 481-5.

91. Hogler W, Briody J, Moore B, Garnett S, Lu PW, Cowell CT. Importance of estrogen on bone health in Turner syndrome: a cross-sectional and longitudinal study using Dual-Energy X-ray Absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 193-199.
92. Sas TCJ, Sabine MPF, de Muinck Keizer-Schrama, Stunen T et al. Bone mineral density assessed by phalangeal radiographic absorptiometry before and during long-term growth hormone treatment in girls with Turner syndrome participating in a randomised dose-response study. *Pediatr Res* 2001; 50: 417-22.
93. Mauras N, Vieira NE, Yergey AL. Estrogen therapy enhances calcium absorption and retention and diminishes bone turnover in young girls with Turner's syndrome: A calcium kinetic study. *Metabolism* 1997; 46: 908-13.
94. Lanes R, Gunczler P, Esaa S, Martinis R, Villaroel O, Weisinger JR. Decreased bone mass despite long-term estrogen replacement therapy in young women with Turner's syndrome and previously normal density. *Fertil Steril* 1999; 72: 896-9.
95. Powers MS, Schenkel L, Darley PE, Good WR, Balestra JC, Place VA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dosage forms of 17 $\beta$  estradiol: comparison with conventional oral estrogens used for hormone replacement. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 1099-1106.
96. Saggese G, Frederico G, Bertelloni S, Baroncelli GI. Mineral metabolism in Turner's syndrome: Evidence for impaired renal vitamin D metabolism and normal osteoblast function. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 998 – 1001.

97. Zseli J, Bosze P, Szalay F, Szucs J, Horvath C, Kollin E, Szarthmari M, Lazlo J, Hollo I. Calcitonin secretion in streak gonad syndrome (Turner's syndrome). *Calcif Tissue Int* 1986; 39: 297 –9.
98. Gutmann H, Weiner Z, niolski E, Ish-Shalom S, Itskovitz-Eldor J, Aviram M, reisner S & Hochberg Z. Choosing an estrogen replacment therapy in young adult women with Turner syndrome. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 159-64.
99. Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, Slosman D, Rizzoli R. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 555-61.
100. Theintz G, Buchs B, Slosman D, Rizzoli R., Clavien H, Sizonenko PC, Bonjour JP. Longitudinal monitoring of bone mass accumulations in healthy adolescents: Evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, 75: 1060-5.
101. Gravholt CH, Vestegaard P, Hermann AP, Mosekilde L, Brixen K, Chistiansen JS. Incresased fractures rates in Turner's syndrome: a nationwide questionnaire survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 89-96.
102. The WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: World Health Organization; 1994.
103. Garden AS, Diver M.J, Fraser WD. Undiagnosed morbidity in adult women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45 : 589 – 93.
104. Sylvén L, Hagenfeldt K, Ringertz H. Bone mineral density in middle – aged women with Turner's syndrome. *Eur J Endocrinol* 1995; 132 : 47-52.

105. Gravholt CH, Naeraa RW, Fisker S, Chistiansen JS. Body composition and physical fitness are major determinants of the growth hormone-insulin-like growth factor axis aberration in adult Turner's syndrome, with important modulations by treatment with 17-beta-estradiol. *J Clin endocrinol Metab* 1997; 82: 2570-77.
106. Wygoda MM, Filippo RB Jr, Gomes MAS, Clapauch R. Monitorizando a terapia de reposição estrogênica na menopausa. *Arqv Bras Endocrinol Metab* 1999;43: 336-43.
79. Figueiredo Alves ST, Gomes MAS, Clapauch R. 2000. Comparison of gel and patch estradiol replacement in Brazil, a tropical country. *Maturitas* 36: 69-74.
80. Reginster JY, Sarlet N, Deroisy R, Albert A, Gaspard U, Franchimont P. Minimal levels of serum estradiol prevent postmenopausal bone loss. *Calcif Tissue Int* 1992; 51: 340-3.
81. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous Pubertal development in Turner's syndrome. Italian study group for Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1810-3.
82. Guimarães MM. Estudo transversal do desenvolvimento puberal no sexo feminino no Estado do Rio de Janeiro. Tese de Doutorado. UFRJ, 1987
83. Zinn AR, Tonk VS, Chen Z, Flejter WL, gardner A, Guerra R, Kushner H, Chwartz S, Sybert VP, Van Dyke DL, Toss JL. Evidence for a Turner syndrome locus or loci at Xp11.2-p22.1. *Am J Hum genet* 1998; 63: 1757-66.
84. Shaw NJ, Rechan VK, Husain S, Marshall T, Smith CS. Bone mineral density in Turner's syndrome. *Calcif Tissue Int* 1982; 34: 519-22.

85. Gussinyé M, Terrades P, Yeste D, Vicens-Calvet E, Carrascosa A. Low areal bone mineral density values in adolescents and young adult Turner syndrome patients increase after long-term transdermal estradiol therapy. *Horm Res* 2000; 54: 131-5.
86. Slemenda CW, Reister TK, Hui SL, Miller JZ, Christian JC, Johnston CC. Influences on skeletal mineralization in children and adolescents: Evidence for varying effects of sexual maturation and physical activity. *J Pediatr* 1994;125:201-7.
87. De Luca F, Baron J. Skeletal maturation. *The endocrinologist* 1999; 9: 286-93.
88. Bakalov VK, Lauren A, Jeffrey B, Antón Lori, Nelson LM, Reynolds JC, Hill S, Troendle J, Bondy CA. Selective reduction in cortical bone mineral density in Turner syndrome independent of ovarian hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5717-22.
89. Carter DR, Bouxsein ML, Marcus R. New approaches for interpreting projected bone densitometry data. *J Bone Miner Res* 1992; 7; 137-45.
90. LU WP, Cowell CT, Lloyd-Jones SA, Briody JN, Howman-Giles R. Volumetric bone mineral density in normal subjects, aged 5-27 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1586-9.
91. Silva, HGV. Influência da gestação no metabolismo ósseo em adolescentes. Tese de Doutorado. UFRJ, 2003.
92. Weaver CM, Peacock M, Martin BR, McCabe GP, Zhao J, Smith DL, Wastney ME. Quantification of biochemical markers of bone turnover by kinetic measures of bone formation and resorption in young healthy females. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1714-19.
93. Audi L, Garcia-Amirez M, Carrascosa A. Genetic determinants of bone mass. *Horm Res* 1999; 51: 105-23.

94, Bondy CA. The importance of estrogen replacement in young women with Turner syndrome. *J Women Health* 2003; 12: 971-7.

**Anexo 1.** Distribuição dos valores do N-telopeptídeo do colágeno tipo I (NTx) em 1076 crianças e adolescentes do sexo feminino pela faixa etária, normalizado para a creatinina urinária, de acordo com Bollen e Eyre (1995)

Idade (anos)	n	Min-Máx	25%	75%	50%
< 1	36	872-5702	1488	2896	2218
1	21	477-2752	816	1550	1207
2	32	266-2010	623	1387	953
3	50	292-1705	619	975	760
4	44	159-1662	537	910	704
5	40	335-1615	646	93	728
6	42	189-1404	404	760	569
7	33	159-970	464	666	541
8	42	176-1619	447	824	560
9	37	185-1241	382	605	459
10	44	116-1241	374	664	515
11	33	236-1889	399	109	588
12	18	296-2430	450	876	543
13	28	112-1331	185	367	298
14	25	47-1018	167	326	223
15	26	107-653	163	258	217
16	18	60-429	107	180	148
17	12	94-399	127	204	163
18	10	47-459	86	176	116
19	7	52-352	56	245	112
> 20	12	13-137	53	100	67

Valores do NTX expressos como nM BCE/nm Cr

**Anexo 2.** Distribuição dos cariótipos, do estágio puberal, da idades: cronológica, estatural, óssea e idade da menarca e tempo de utilização do estrogênio nas pacientes com síndrome de Turner

	Iniciais	Cariótipo	Estágio puberal	IC anos	IE anos	IO anos	Idade menarca	*Tempo de E2
1	ACV	45,X/46,XY	M5	26	12,6	18		4
2	AVL	45,X	M5	17	12	16	17	3
3	AM	46,X,i(Xq)	M5	22	11,9	18	17	2
4	CCS	45,X	M5	22	12,6	18	18	5
5	CAF	45,X	M5	26	11	18	18	5
6	DSL	45,X	M3	17	11,2	15	16	1,5
7	DCS	46X,i(Xq)	M3	19	11,2	16	18	2
8	FM	45,X	M5	24	10,4	18	21	12
9	GM	45,X	M3	18	12	16	14	5
10	JSB	46,XX/46,Xdel(Xp)	M3	16	12,4	14	16	1
11	JRS	45,X/46,XX	M3	14	9,4	14	14	1,5
12	LLS	45,X/46,XX	M5	18	10,6	16	18	3
13	KA	45,X	M3	15	11,2	14	15	1
14	MSN	45,X/46,X,i(Xq)	M5	21	11	17	20	4
15	MA	45,X	M3	18	11	16	17	1,5
16	RSS	45,X	M5	25	10,6	18	16	8
17	RS	45,X	M2	14	9,4	14	14	2
18	RGS	45X,46,XX	M5	16	12,4	15	15	4
19	VSG	45,XX	M3	17	11,4	15	17	1

\* Tempo do uso estrogênio em anos

**Anexo 3.** Distribuição da idade cronológica e dos achados antropométricos nas pacientes com síndrome de Turner com puberdade induzida (grupo 1)

	Iniciais	IC anos	IE anos	Altura m	Peso Kg	IMC kg/m <sup>2</sup>
1	ACV	26	12,6	1,52	43	18,6
2	AVL	17	12	1,48	63	36,2
3	AM	22	11,9	1,47	44	20,3
4	CCS	22	12,6	1,52	46	19,9
5	CAF	26	11	1,41	43	21,7
6	DSL	17	11,2	1,42	39	19,4
7	DCS	19	11,2	1,42	38	18,9
8	FM	24	10,4	1,36	49	26,6
9	GM	18	12	1,47	51	23,6
10	JSB	16	12,4	1,51	53	23,2
11	JRS	14	9,4	1,32	34	25,7
12	LLS	18	10,6	1,38	39	20,5
13	KA	15	11,2	1,43	42	20,5
14	MSN	21	11	1,40	45	21,4
15	MA	18	11	1,40	46	23,4
16	RSS	25	10,6	1,37	32	17,1
17	RS	14	9,4	1,32	28	16
18	RGS	16	12,4	1,51	49	21,4
19	VSG	17	17	1,44	43	20,7

**Anexo 4.** Distribuição dos cariótipos, das idades: cronológica, estatural, óssea e idade da menarca e achados antropométricos nas pacientes com síndrome de Turner com menarca espontânea (grupo 2)

Iniciais	Cariótipo	Estagio puberal	IC anos	IE anos	IO anos	Idade menarca	Altura m	Peso Kg	IMC kg/m <sup>2</sup>
1 ASCB	45,X	M5	17	11,4	14	12	1,44	44	21,1
2 JH	45,X/46,XX	M5	22	11,0	18	14	1,41	38	19,8
3 LFL	45,X/46,XX/47,XX+13	M5	17	11,6	15	12	1,45	447	22,3
4 RP	45,X/46,XX/47,XX	M4	13	10,6	12	11	1,37	53	28,3
5 PPL	45,X/46,XX	M5	23	12,0	18	13	1,49	51	22,9

**Anexo 5.** Distribuição da idade cronológica e dos achados laboratoriais nas pacientes com síndrome de Turner com puberdade induzida na primeira etapa do estudo

	Iniciais	IC Anos	E2 pg/mL	FAO U/L	NTX NmBCE/Mmcr
1	ACV	26	27,8	44,5	171,1
2	AVL	17	47,5	90	44
3	AM	22	20,9	33	101
4	CCS	22	52,6	34,4	52,1
5	CAF	26	56,8	38	307
6	DSL	17	46,1	70,2	294
7	DCS	19	20	43	340
8	FM	24	20	27,9	75
9	GM	18	15	222	127
10	JSB	16	22,6	79	350
11	JRS	14	41,3	125	841
12	LLS	18	33	58,4	215
13	KA	15	57,1	89,5	136,9
14	MSN	21	20	44,6	191
15	MA	18	20	69	340
16	RSS	25	163	39	156
17	RS	14	22	140	232
18	RGS	16	41,6	74,5	384
19	VSG	17	20	45,5	371

**Anexo 6.** Distribuição da densidade mineral óssea, da densidade mineral óssea volumétrica e do Z score da coluna lombar e da densidade mineral óssea e do Z score do corpo inteiro do grupo 1 da primeira etapa do estudo

	Iniciais	BMD1 L2-L4 g/cm <sup>2</sup>	VBMD1 g/cm <sup>3</sup>	Zscore1 L2-L4 g/cm <sup>2</sup>	BMD1 corpo g/cm <sup>2</sup>	Z score 1 Corpo
1	ACV	0,793	0,277	-2,70	0,893	-2,0
2	AVL	1,138	0,409	-0,62	1,093	-0,40
3	AM	0,781	0,277	-2,80	0,871	-2,30
4	CCS	0,845	0,297	-2,30	0,971	-1,10
5	CAF	0,854	0,311	-2,10	0,900	-1,90
6	DSL	0,673	0,271	-5,30	0,860	-3,30
7	DCS	0,807	0,295	-3,10	0,873	-3,0
8	FM	0,827	0,341	-2,60	0,991	-1,10
9	GM	0,805	0,308	-3,90	0,847	-3,50
10	JSB	0,747	0,271	-3,80	0,972	-1,90
11	JRS	0,671	0,256	-3,90	0,800	-3,10
12	LLS	0,825	0,300	-0,80	0,979	+0,2
13	KA	0,906	0,355	-2,30	0,965	-1,50
14	MSN	0,818	0,322	-2,60	0,980	-1,0
15	MA	0,940	0,349	-3,0	0,967	-2,60
16	RSS	0,844	0,359	-1,90	0,821	-2,40
17	RS	0,685	0,272	-3,5	0,849	-2,50
18	RGS	0,929	0,326	-2,20	1,030	-0,18
19	VSG	0,729	0,267	-5,10	0,920	-3,2

**Anexo 7.** Distribuição da densidade mineral óssea, da densidade mineral óssea volumétrica e do Z score da coluna lombar e da densidade mineral óssea e do Z score do corpo inteiro das pacientes com síndrome de Turner com menarca espontânea (grupo 2)

	Iniciais	BMD1 L2-L4 g/cm <sup>2</sup>	VBMD1 g/cm <sup>3</sup>	Zscore1 L2-L4 g/cm <sup>2</sup>	BMD1 corpo g/cm <sup>2</sup>	Z score 1 Corpo
1	ASCB	1,046	0,408	-1,50	1,040	-1,10
2	JH	0,939	0,348	-1,27		
3	LFL	1,072	0,353	-1,10	1,139	+0,20
4	RP	0,952	0,357	+0,90	0,979	+0,70
5	PPL	1,026	0,400	-0,99	1,077	+0,01

**Anexo 8.** Percentual do ganho de massa óssea na coluna lombar e no corpo inteiro nas três etapas do estudo

	Iniciais	Coluna etapa 1/2	Lombar etapa 2/3	Corpo etapa 1/2	Inteiro etapa 2/3
1	ACV	3,78	4,43	1,11	4,26
2	AVL	0,17	3,50	0,10	1,82
3	AM	0,38	3,21	3,67	Mantido
4	CCS	5,79	0,78	1,95	3,33
5	CAF	4,60	3,58	1,88	13,0
6	DSL	3,75	7,24	0,30	5,08
7	DCS	6,34	3,75	3,0	-6,74
8	FM	4,77	1,81	3,93	0,67
9	GM	5,21	13,8	9,44	10,67
10	JSB	25,1	11,76	10,90	1,06
11	JRS	13,8	6,81	7,50	5,58
12	LLS	0,85	19,1	0,20	Mantido
13	KA	6,84	10,3	1,76	1,12
14	MSN	6,35	7,47		
15	MA	4,14	3,47	6,10	1,46
16	RSS	2,96	2,64	3,61	6,35
17	RS	12,8	9,05	7,89	6,65
18	RGS	0,20	4,64	0,67	1,58
19	VSG	9,6	1,00	6,19	0,61

Ganho significativo acima de 2 % do erro de precisão do método

**Anexo 9.** Distribuição dos achados laboratoriais nas pacientes com síndrome de Turner com puberdade induzida **na segunda etapa do estudo**

	Iniciais	E2 pg/mL	FAO 2 U/L	NTX2 NmBCE/Mmcr
1	ACV	130	37	156,8
2	AVL	366	40	52
3	AM	258	35	49,7
4	CCS	122	36	78
5	CAF	68,3	41	106
6	DSL	221	60	188
7	DCS	62,6	60	114,8
8	FM	64,5	105	270
9	GM	20,4	57	291
10	JSB	33	76	260
11	JRS	20	62,3	278
12	LLS	17	44,6	149
13	KA	20	78,6	125,8
14	MSN	20	28	147
15	MA	22	79	136
16	RSS	163	42	137
17	RS	86,7	88,9	184
18	RGS	120	63	259
19	VSG	33,5	32,1	276,7

**Anexo 10.** Distribuição da densidade mineral óssea, da densidade mineral óssea volumétrica e do Z score da coluna lombar e da densidade mineral óssea e do Z score do corpo inteiro do grupo 1 **na segunda etapa do estudo**

	Iniciais	BMD2 L2-L4	VBMD2	Zscore2 L2-L4	BMD2 corpo	Z score 2 Corpo
1	ACV	0,823	0,293	-2,80	0,903	-2,0
2	AVL	1,140	0,405	-0,60	1,093	-1,00
3	AM	0,778	0,275	-2,80	0,903	-1,80
4	CCS	0,894	0,306	-2,00	0,990	-0,90
5	CAF	0,864	0,311	-2,10	0,917	-1,60
6	DSL	0,704	0,274	-5,00	0,885	-3,00
7	DCS	0,800	0,291	-3,10	0,890	-3,00
8	FM	0,883	0,370	-2,10	1,033	-0,50
9	GM	0,847	0,327	-3,00	0,927	-2,50
10	JSB	0,935	0,333	-3,10	1,033	-1,70
11	JRS	0,763	0,282	-3,70	0,860	-2,80
12	LLS	0,818	0,322	-1,00	0,980	-2,0
13	KA	0,968	0,369	-2,30	0,982	-1,80
14	MSN	0,870	0,336	-2,10		
15	MA	0,979	0,357	-2,60	1,026	-1,80
16	RSS	0,869	0,364	-1,70	0,865	-1,80
17	RS	0,773	0,286	-4,10	0,916	-2,70
18	RGS	0,968	0,336	-2,10	1,073	-0,60
19	VSG	0,799	0,274	-4,40	0,977	-2,50

**Anexo 11.** Distribuição dos achados laboratoriais nas pacientes com síndrome de Turner com puberdade induzida **na terceira etapa do estudo**

	Iniciais	E2 3 pg/mL	FAO 3 U/L	NTX3 NmBCE/Mmcr
1	ACV	272	45	124,8
2	AVL	92	40	56
3	AM	212	24,6	56
4	CCS	77,1	33,1	82,3
5	CAF	65,3	45	90
6	DSL	368	71,2	178
7	DCS		44	225
8	FM	42,6	79	350
9	GM	41,3	26,6	455
10	JSB	33	58,4	41,5
11	JRS	34	45,8	321
12	LLS	34,7	44,6	191
13	KA	51	45,6	124
14	MSN	142	39	156
15	MA	22	140	232
16	RSS	186	45,5	371
17	RS	95,9	78,6	128,6
18	RGS	147	44,2	96,6
19	VSG	60	40	107,8

**Anexo 12.** Distribuição da densidade mineral óssea, da densidade mineral óssea volumétrica e do Z score da coluna lombar e da densidade mineral óssea e do Z score do corpo inteiro do grupo 1 na **terceira etapa do estudo**

	Iniciais	BMD3 L2-L4	VBMD3	Zscore3 L2-L4	BMD3 corpo	Z score3 Corpo
1	ACV	0,858	0,289	-2,70	0,951	-1,40
2	AVL	1,180	0,421	-0,40	1,113	-0,50
3	AM	0,803	0,282	-2,60	0,903	-1,90
4	CCS	0,901	0,309	-2,00	1,023	-0,60
5	CAF	0,895	0,322	-1,80	0,929	-1,50
6	DSL	0,755	0,288	-3,20	0,930	-1,70
7	DCS	0,830	0,290	-3,00	0,830	-2,50
8	FM	0,899	0,357	-2,10	1,040	-0,50
9	GM	0,964	0,369	-2,60		
10	JSB	0,946	0,337	-1,70	1,040	-1,90
11	JRS	0,815	0,294	-3,70	0,908	-2,70
12	LLS	0,975	0,354	-1,20	0,963	-1,20
13	KA	0,978	0,372	-2,20	0,993	-1,60
14	MSN	0,818	0,352	-1,60	1,026	-0,50
15	MA	1,013	0,357	-1,60	1,041	-1,20
16	RSS	0,892	0,369	-1,50	0,877	-1,70
17	RS	0,843	0,319	-4,0	0,849	-2,40
18	RGS	1,013	0,346	-1,60	1,090	-0,40
19	VSG	0,807	0,280	-4,30	0,983	-2,40

**Anexo 13.** Análise longitudinal das variáveis antropométricas, da avaliação laboratorial e densitométrica

	<b>Média</b>	<b>D.P.</b>	<b>Mín</b>	<b>Máx</b>	<b>p valor</b>	<b>*≠etapas</b>
Peso 1	43,53	7,95	28	63	<b>0,0001</b>	<b>1 # 2</b>
Peso 2	46,16	9,26	32	70		<b>1 # 3</b>
Peso 3	48,18	9,01	33	72		<b>2 # 3</b>
Altura 1	1,429	0,06	1,32	1,52	<b>0,004</b>	<b>1 # 2</b>
Altura 2	1,449	0,06	1,36	1,56		<b>1 # 3</b>
Altura 3	1,445	0,07	1,30	1,56		
IMC 1	21,85	4,37	16	36,2	0,11	
IMC 2	22,62	5,13	17,1	40,2		
IMC 3	22,86	3,26	18,9	32,4		
E2 1	39,33	33,14	15	163	<b>0,01</b>	<b>1 # 2</b>
E2 2	105,31	94,91	22	368		<b>1 # 3</b>
E2 3	96,03	96,23	17	366		
FAO 1	71,97	47,72	27,9	222	0,15	
FAO 2	56,08	21,61	28	105		
FAO 3	52,28	25,87	24,6	140		
NTX 1	248,8	181,9	44	841	0,08	
NTX 2	171,5	79,4	49,7	291		
NTX 3	178,2	118,9	41,5	455		
BMD L2-L4 1	0,822	0,109	0,671	1,138	<b>0,015</b>	<b>1 # 2</b>
BMD L2-L4 2	0,867	0,100	0,704	1,140		<b>1 # 3</b>
BMD L2-L4 3	0,877	0,114	0,685	1,180		
VBMD 1	0,309	0,040	0,256	0,409	0,122	
VBMD 2	0,322	0,039	0,274	0,405		
VBMD 3	0,321	0,041	0,272	0,421		
BMD corpo 1	0,922	0,078	0,800	1,093	<b>0,0008</b>	<b>1 # 2</b>
BMD corpo 2	0,959	0,072	0,860	1,093		<b>1 # 3</b>
BMD corpo 3	0,969	0,076	0,830	1,113		

\* Diferenças significativas entre a primeira, segunda e terceira avaliações

**Abreviações:** IMC: índice de massa corpórea; E2: estradiol; FAO: fosfatase alcalina óssea; NTX: N-telopeptídeo do colágeno, BMD:densidade mineral óssea, vBMD: densidade mineral óssea volumétrica.

## Índice de trabalhos publicados

1. Figueiredo- Alves ST, **Gallicchio CT**, Pellegrine SAP, Monteiro CA, Gomes VG, Oliveira HP, , Ghiaroni J, Carakusshansky G, Guimarães MM. Desenvolvimento puberal espontâneo na síndrome de Turner. Revista Argentina de Endocrinologia y Metabolismo 2000; 37 (suppl): S51. Trabalho apresentado como pôster (nº 63) no XV Congresso Panamericano de Endocrinologia (COPAEN), Bariloche, 2000.
2. **Guerra CTG**, Alves STF, Tórtora RP, Guimarães MM. Avaliação dos níveis séricos de fosfatase alcalina óssea na síndrome de Turner. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia 2000; 44 (suppl 1): S183. Trabalho apresentado como tema livre (nº 38) no 24ª Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia , Rio de Janeiro, 2000.
3. **Guerra CTG**, Alves STF, Mendonça LMC, Farias MLF, Guimarães MM. Avaliação da densidade mineral óssea síndrome de Turner. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia 2000; 44 (suppl 1): S201. Trabalho apresentado como tema livre (nº 93) no 24ª Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia, Rio de Janeiro, 2000.
4. Guimarães MM, **Gallicchio-Guerra CT**, Alves STF, Cunha MCSA e al. Intercorrências clínicas na Síndrome de Turner. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia 2001; 45:331-38.
5. Alves, STF, **Gallicchio CT**, Guimarães MM, Santos M. Gonadotropin levels in Turner's syndrome: correlation with breast development and hormone replacement therapy; Gynecol Endocrinol 2003; 17; 295-301.

6. **Galicchio CT**, Figueiredo-Alves ST, Tórtora RP, Mendonça LM, Farias MLF, Guimarães MM. Effect of puberty on the relationship between bone markers of turnover and bone mineral density in Turner's syndrome. *Hormone Research* 2004;61:193-9.
7. **Galicchio CT**, Alves ST, Guimarães MM. Evaluation of estrogen hormone therapy in relation to bone mineral density and bone markers in a group of adolescents with Turner's syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2004; 17 (suppl 5): S1352. Trabalho apresentado como pôster (nº 30) no: XVII Annual Meeting of the Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica (SLEP), Angra dos Reis, 2004.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)