

ANA VLÁDIA RAMOS FONTELES

USO DE GH E ESTERÓIDES ANABOLIZANTES NA SÍNDROME DE TURNER

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração em Endocrinologia Pediátrica.

Orientador: Prof. Dr. Romolo Sandrini Neto

Co-Orientador: Prof. Dr. Luiz de Lacerda Filho

CURITIBA

2007

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

*À minha mãe, Tereza, pela dádiva da vida
e por ensinar a seus filhos a fé incondicional
na realização dos sonhos.*

*Aos meus irmãos, Dinorá e João Afrânio,
pelo apoio e confiança em mim depositados.*

*À minha segunda mãe, Lúcia, por todo o amor e
doces escondidos durante minha infância.*

*Ao Vinícius, pelo amor, paciência e
compreensão dispensados durante a realização deste trabalho.
E, principalmente, ao meu pai, Afrânio, pela vida dedicada aos filhos,
pelo apoio de todas as horas e pelos exemplos de honestidade,
humildade e amor inquestionavelmente, perfeitos.*

AGRADECIMENTOS

"Cada um que passa em nossa vida, passa sozinho, pois cada pessoa é única e nenhuma substitui outra. Cada um que passa em nossa vida, passa sozinho, mas não vai só nem nos deixa só. Leva um pouco de nós mesmos, deixa um pouco de si mesmo. Há os que levam muito, mas há os que não levam nada. Essa é a maior responsabilidade de nossa vida, é a prova de que duas almas não se encontram ao acaso".

(Saint-Exupéry)

Hoje este trabalho não estaria completo sem a colaboração de muitas pessoas. Gostaria de ter espaço suficiente para lhes agradecer nominalmente, mas isto é inviável. Pacientes, professores, colegas de trabalho, amigos e familiares, todos eles têm uma parcela de contribuição na realização desta dissertação.

Ao Professor Dr. Romolo Sandrini Neto, Chefe da Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) e orientador deste trabalho, pelos ensinamentos e conselhos na elaboração desta pesquisa.

Ao Professor Dr. Luiz de Lacerda Filho, por compartilhar sua sabedoria e experiência com seus eternos alunos (e fãs), pela mão amiga, sempre estendida nos momentos difíceis que este trabalho impôs.

À Professora Dr^a Margaret Boguszewski, pela idéia inicial desta dissertação, por suas valiosas orientações com o protocolo e interpretações dos resultados e por dividir conosco sua experiência profissional com tanta simplicidade e humildade.

À Professora Dr^a Mônica Nunes Lima Cat, pela análise estatística, pela qualificação e pela ajuda fraterna nos momentos críticos.

À Professora Dr^a Suzana Nesi França, pelas sugestões abalizadas na qualificação desta dissertação.

À amiga e secretária da UEP Neusa Luz, pelo sorriso sempre presente e pelo coração enorme com que me acolheu.

Às secretárias Vera Lúcia Dias e Marília Cortez, pelos préstimos durante estes anos de convivência.

À equipe de enfermagem Maria de Lourdes Petry, Dirce Yoshiko, Mariângela Reis e Terezinha Oliveira pelo carinho e apoio.

Às minhas colegas de Mestrado e amigas pessoais Dr^a Suely Keiko Kohara e Dr^a. Mariana Schmitt pelo companheirismo e cumplicidade de todas as horas.

Às minhas irmãs de coração Dr^a Lúcia Gisele Camilo, Dr^a Roberta Savaris Dondoni, Dr^a Mariana Gadelha, Dr^a Flavianna Dela Vechia, Dr^a. Lethusa Fortes, Dr^a. Mariko Nakagiri e Dr^a Renata Staut por se fazerem presentes em cada momento deste caminho, apesar dos muitos quilômetros que me separam de algumas delas.

Aos meus pais, Tereza e Afrânio, pelo amor incondicional e pela certeza de não estar sozinha, presentes desde os primeiros segundos de minha vida.

Aos meus irmãos e cunhados (eleitos irmãos), Dinorá, Josué, Karina e Afrânio, por compreenderem a minha ausência “física” em momentos importantes de suas vidas e pelo incentivo, mesmo que à distância, para a realização de meus sonhos.

Aos meus sobrinhos, Luís Eduardo e Pedro Henrique, pelos gestos puros e carinho verdadeiro que apenas as crianças podem ter e que alegam a vida de toda a minha família.

À minha eterna babá Lúcia Rodrigues, pelo amor de mãe, pelas guloseimas via sedex e pelo carinho com que me acolhe nas chegadas em minha verdadeira casa.

Ao meu namorado Vinícius, pelo amor, carinho e enorme paciência nos momentos difíceis.

A Deus, por ter me concedido a família, o companheiro e os amigos perfeitos e pelas bênçãos durante toda minha vida, mesmo aquelas em que eu não fui capaz de reconhecer a bondade divina.

A todos aqueles que deixaram um pouco de si em minha alma, o meu mais sincero agradecimento.

*"Sede como os pássaros que,
ao pousarem um instante sobre ramos muito leves,
sentem-nos ceder, mas cantam!
Eles sabem que possuem asas".
(Victor Hugo)*

SUMARIO

LISTA DE TABELAS	ix
LISTA DE GRÁFICOS	x
LISTA DE QUADROS	xi
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xii
RESUMO	xiv
ABSTRACT	xv
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 OBJETIVOS	3
2 REVISÃO DE LITERATURA	4
2.1 HISTÓRICO.....	4
2.2 GENÉTICA DA SÍNDROME DE TURNER.....	5
2.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	8
2.3.1 Alterações Cardiovasculares.....	11
2.3.2 Alterações Renais.....	12
2.3.3 Doenças Auto-imunes.....	14
2.3.4 Alterações Auditivas.....	17
2.3.5 Osteopenia e Osteoporose	18
2.3.6 Alterações Cognitivas, Psicológicas e Sociais.....	21
2.4 DIAGNÓSTICO	23
2.5 PUBERDADE E ESTATURA FINAL	28
2.6 TRATAMENTO.....	31
2.6.1 Estrogênio.....	31
2.6.2 Oxandrolona	34
2.6.3 Hormônio de Crescimento.....	36
3 MATERIAL E MÉTODOS	44
3.1 CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO	44
3.2 POPULAÇÃO ESTUDADA.....	44
3.2.1 Critérios de Inclusão	44
3.2.2 Critérios de Exclusão	45

3.3	PROTOCOLO DE ESTUDO	45
3.4	AVALIAÇÃO CLÍNICA	47
3.5	AVALIAÇÃO LABORATORIAL	48
3.5.1	Pesquisa de Doenças Auto-imunes.....	48
3.5.2	Exames de Imagem	49
3.5.3	Audiometria.....	50
3.5.4	Exames de Controle Durante Uso de GH.....	50
3.5.5	Encaminhamento à Cirurgia Pediátrica	50
3.5.6	Densitometria Óssea.....	50
3.6	PROTOCOLOS DE TRATAMENTO HORMONAL.....	51
3.6.1	Reposição de Estrógenos/Progestágenos.....	51
3.6.2	Oxandrolona	51
3.6.3	Hormônio de Crescimento.....	52
3.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	52
4	RESULTADOS	54
4.1	CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA.....	54
4.2	CARACTERÍSTICAS DO GRUPO A.....	54
4.3	CARACTERÍSTICAS DO GRUPO B.....	60
4.4	CARACTERÍSTICAS DO GRUPO C	66
4.5	COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS	72
4.6	ANÁLISE MULTIVARIADA	77
5	DISCUSSÃO	80
6	CONCLUSÕES	91
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	92
	APÊNDICES	
	APÊNDICE 1 - PROTOCOLO PARA OBTENÇÃO DE DADOS	105
	ANEXOS	
	ANEXO 1 - TERMO DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS/UFPR	113

ANEXO 2 -PROTOCOLO DE ATENDIMENTO PARA PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER.....	115
---	------------

LISTA DE TABELAS

1	MÉDIA DA ALTURA FINAL EM SÍNDROME DE TURNER EM DIFERENTES POPULAÇÕES.....	29
2	IDADE GESTACIONAL E TIPO DE PARTO NO GRUPO A	55
3	ESTATURAS DOS PAIS E ESTATURA ALVO DO GRUPO A	55
4	IDADE E DADOS ANTOPOMÉTRICOS NO INÍCIO DO TRATAMENTO COM ESTROGÊNIO NO GRUPO A	56
5	ALTERAÇÕES DA ECOGRAFIA NO GRUPO A	57
6	DADOS ANTROPOMÉTRICOS EVOLUTIVOS NO GRUPO A.....	59
7	IDADE GESTACIONAL E TIPO DE PARTO NO GRUPO B	61
8	ESTATURAS DOS PAIS E ESTATURA ALVO NO GRUPO B	61
9	IDADE E DADOS ANTOPOMÉTRICOS NO INÍCIO DA OXANDROLONA NO GRUPO B.....	62
10	ALTERAÇÕES DA ECOGRAFIA PÉLVICA NO GRUPO B	63
11	DADOS ANTROPOMÉTRICOS EVOLUTIVOS NO GRUPO B.....	65
12	IDADE GESTACIONAL E TIPO DE PARTO NO GRUPO C	67
13	ESTATURAS DOS PAIS E ESTATURA ALVO NO GRUPO C	68
14	IDADE E DADOS ANTOPOMÉTRICOS NO INÍCIO DO TRATAMENTO NO GRUPO C.....	68
15	ALTERAÇÕES DA ECOGRAFIA PÉLVICA NO GRUPO C	69
16	DADOS ANTROPOMÉTRICOS EVOLUTIVOS NO GRUPO C	71
17	IDADE CRONOLÓGICA NOS GRUPOS DE ESTUDO.....	72
18	ESTATURA E PESO AO NASCIMENTO EM CM E ESCORE Z NOS TRÊS GRUPOS.....	74
19	ESCORES Z/NCHS AO NASCIMENTO NOS GRUPOS DE ESTUDO.....	74
20	DADOS NO INÍCIO DO TRATAMENTO NOS GRUPOS DE ESTUDO.....	75
21	DADOS AO FINAL DO TRATAMENTO NOS GRUPOS DE ESTUDO.....	75
22	ANÁLISE MULTIVARIADA PARA A VARIÁVEL DEPENDENTE ESCORE Z DA ESTATURA FINAL.....	77
23	ANÁLISE MULTIVARIADA (REGRESSÃO MÚLTIPLA) AJUSTADA PARA A VARIÁVEL DEPENDENTE ESCORE Z DA ESTATURA FINAL	77
24	VALOR DE p PARA ESTATURA FINAL VS. TIPO DE PUBERDADE DOS GRUPOS.....	78

LISTA DE GRÁFICOS

1	TIPOS DE CARIÓTIPO NO GRUPO A	55
2	ESCORE Z/NCHS DA ESTATURA NO GRUPO A	58
3	ESCORE Z/NCHS DO PESO NO GRUPO A.....	58
4	ESTATURA FINAL VS. EA NO GRUPO A.....	60
5	TIPOS DE CARIÓTIPO NO GRUPO B	61
6	ESCORE Z/NCHS DA ESTATURA NO GRUPO B	64
7	ESCORE Z/NCHS DO PESO NO GRUPO B.....	65
8	ESTATURA FINAL VS. EA NO GRUPO B.....	66
9	TIPOS DE CARIÓTIPO NO GRUPO C	67
10	ESCORE Z/NCHS DA ESTATURA NO GRUPO C.....	70
11	ESCORE Z/NCHS DO PESO NO GRUPO C.....	71
12	ESTATURA FINAL VS. EA NO GRUPO C.....	72
13	TIPO DE PARTO NOS GRUPOS DE ESTUDO.....	73
14	COMPARAÇÃO DOS TIPOS DE CARIÓTIPO ENTRE OS GRUPOS DE ESTUDO.....	73
15	VARIAÇÃO DA ESTATURA EM CM - GRUPO A.....	75
16	VARIAÇÃO DA ESTATURA EM CM - GRUPO B.....	76
17	VARIAÇÃO DA ESTATURA EM CM - GRUPO C.....	76
18	ESTATURA FINAL VS. TIPO DE PUBERDADE NO GRUPO A	78
19	ESTATURA FINAL VS. TIPO DE PUBERDADE NO GRUPO B	79
20	ESTATURA FINAL VS. TIPO DE PUBERDADE NO GRUPO C	79

LISTA DE QUADROS

1	INDICAÇÕES DE <i>SCREENING</i> PARA SÍNDROME DE TURNER	27
2	VALORES DE REFERÊNCIA DOS EXAMES LABORATORIAIS	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

¹³¹ I	- Radioiodo isótopo 131
γ-GT	- Gama-glutamiltanspeptidase
AATg	- Anticorpo antitireoglobulina
AATPO	- Anticorpo antiperoxidase
ALT	- Alanino-aminotransferase
AST	- Aspartato-aminotransferase
BE	- Baixa estatura
CDC	- <i>Center for Disease Control</i> (Centro de Controle de Doenças)
CID	- Código Internacional de doenças
CIV	- Comunicação interventricular
DEXA	- <i>Dual-energy X-ray absorptiometry</i> (absorimetria por dupla emissão de raios X)
DFRX	- <i>Drosophila Fat Facets Related X</i>
DII	- Doença inflamatória intestinal
DM 1	- Diabetes mellitus tipo 1
DM 2	- Diabetes mellitus tipo 2
DMO	- Densidade mineral óssea
DP	- Desvio(s)-padrão
E	- Estrogênio
EA	- Estatura alvo
EmA	- Anticorpo antiendomísio
FA	- Fosfatase alcalina
FDA	- <i>Food & Drugs Administration</i> (Administração de alimentos e drogas)
FSH	- Hormônio folículo estimulante
GH	- <i>Growth hormone</i> (hormônio do crescimento)
HbA1c	- Hemoglobina glicosilada fração A1c
HC	- Hospital de Clínicas
hCG	- Gonadotrofina coriônica
IGF-1	- <i>Insulin-like growth factor 1</i> (fator de crescimento insulina-símile 1)
IMC	- Índice de massa corporal
IC	- Idade cronológica
IO	- Idade óssea
ITU	- Infecção do trato urinário
LH	- Hormônio luteinizante

- NCHS - *National Center for Health Statistics* (Centro Nacional para Estatísticas de Saúde)
- OMA - Otite média aguda
- P - Progestágenos
- PEF - Previsão de estatura final
- PTH - Paratormônio
- PVM - Prolapso de válvula mitral
- RCIU - Retardo do crescimento intra-útero
- SDS - *Standard deviation score* (escore de desvio padrão ou escore Z)
- SHOX - *Short-Stature-Homeobox Gene* (*Gene homeobox da baixa estatura*)
- ST - Síndrome de Turner
- TRAb - Anticorpo anti-receptor do TSH
- UEP - Unidade de Endocrinologia Pediátrica
- UFPR - Universidade Federal do Paraná
- UI - Unidade internacional
- US - Ultra-sonografia
- VC - Velocidade de crescimento
- vDMO - Volume mineral ósseo
- vs - Versus
- Z/ Lyon - Desvio(s)-padrão para curvas de Lyon para Síndrome de Turner
- Z/ NCHS - Desvio(s)-padrão para curvas do NCHS-CDC 2000

RESUMO

A síndrome de Turner (ST) ocorre em um de cada 2.000 – 5.000 recém-nascidos do sexo feminino e é a alteração cromossômica mais comum em meninas. As pacientes afetadas apresentam deleção parcial ou total de um cromossomo X e suas principais manifestações clínicas são baixa estatura e disgenesia gonadal. O principal objetivo deste estudo foi avaliar a experiência da Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR) com respeito à estatura final (EF) destas pacientes em relação aos diferentes protocolos. De uma coorte de 174 pacientes acompanhadas na UEP, a EF obtida foi de 76 pacientes divididas em 3 grupos: Grupo A (n = 16) composto de pacientes que não receberam qualquer tratamento para promover ganho de EF; Grupo B (n = 21), pacientes tratadas com oxandrolona (OX) na dose de 0,0625 mg/kg/dia e Grupo C (n = 39), pacientes tratadas com hormônio de crescimento sintético (GH), 1UI/kg/sem, por via subcutânea, à noite, associada à oxandrolona na dose de 0,0625 mg/kg/dia. O escore Z da estatura foi calculado de acordo com CDC/2000 e com as curvas de crescimento de Lyon. Aplicando-se o modelo de análise multivariada (regressão múltipla) observa-se que as principais variáveis selecionadas como determinantes da estatura final foram o tipo de tratamento ($r = 0,61$; $p < 0,001$) e escore Z/NCHS da estatura materna ($r = 0,61$; $p < 0,001$). A EF do Grupo A ($143,98 \pm 6,4$ cm; escore Z/NCHS: -3,03) não foi significativamente diferente da EF do Grupo B ($141,46 \pm 6,4$ cm; escore Z/NCHS: -3,63; $p = 0,29$), embora escore Z inicial do Grupo B fosse -4,11 vs. -3,19 do Grupo A. A EF no Grupo C ($150 \pm 5,32$ cm, escore Z/NCHS: -2,02) foi significativamente maior do que nos grupos A e B ($p < 0,001$). A análise de regressão múltipla mostrou uma significativa correlação entre EF e tipo de tratamento ($r = 0,61$; $p < 0,001$) e escore Z/NCHS da estatura materna ($r = 0,52$; $p = 0,001$). Este é o maior estudo de coorte brasileiro de meninas com ST tratadas com a combinação de GH e OX e seus resultados de ganho em EF estão de acordo com aqueles reportados na literatura.

Palavras-chave: Síndrome de Turner, hormônio de crescimento, oxandrolona estatura final.

ABSTRACT

Turner syndrome (TS) occurs in 1 of 2,000 to 5,000 female live births, and is the most frequent chromosomal disorder in girls. Affected patients have a partial or total missing X chromosome and main features are short stature and gonadal dysgenesis. The main objective of this study was to evaluate the experience of the Pediatric Endocrinology Unit (UEP) of the Department of Pediatrics of the University School Hospital of the Federal University of Paraná, Brazil, regarding final height (FH) of TS patients in relation to different treatment protocols. Of a cohort of 174 patients followed at UEP, FH was obtained of 76 patients divided in 3 groups: Group A (n = 16) composed of subjects to whom any treatment was given in order to promote greater FH; Group B (n = 21), patients treated with oxandrolone (OX) in the dose of 0.0625 mg/kg/day, and Group C (n = 39), patients treated with synthetic human growth hormone (GH), 1 IU/kg/week, subcutaneous, at bedtime, plus OX (0.0625 mg/kg/d). Height Z-score (H-SDS) was calculated according to CDC/2000 and Lyon's growth chart. Applying the model of multivariate analysis (regression analysis) showed that the main determinants of the final height were the type of treatment ($r = 0,61$; $p < 0,001$) and the mother's height Z-score ($r = 0,52$; $p < 0,001$). FH of Group A ($143.98 \pm 7.6\text{cm}$, H-SDS $- 3.03$) was not significantly different of FH of Group B ($141.46 \pm 6.4\text{cm}$; H-SDS $- 3.63$; $p = 0.29$) although basal H-SDS of Group B was $- 4.11$ vs -3.19 of Group A. FH of Group C ($150.00 \pm 5.32\text{cm}$, H-SDS -2.02) was significantly greater than those of both Groups A and B ($p < 0.001$). Multiple regression analysis showed a significant correlation between FH with type of treatment ($r = 0.61$; $p < 0.001$) and mother's H-SDS ($r = 0.52$; $p = 0.001$). This is the bigger Brazilian cohort of TS girls treated with the combination of GH and OX and the results of height gain in FH in this study is in agreement with those reported in the literature.

Key words: Turner syndrome, growth hormone, oxandrolone, final height.

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Turner (ST) é uma desordem congênita caracterizada por um fenótipo de baixa estatura e infantilismo sexual (HOOK, 1983; NEELY, 1996). É uma das alterações cromossômicas mais comuns, acometendo 1 em cada 2.000 - 5.000 meninas nascidas vivas (JACOBS, 1974¹, citado por STOCHHOLM et al., 2006; STRATAKIS, 1994; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON GENETICS, 1995; NEELY, 1996). Estima-se que 1 a 2% de todos os fetos sejam portadores desta alteração e que até 99% deles, são abortados espontaneamente, antes do terceiro mês de gestação (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON GENETICS, 1995). A prevalência da ST ainda não foi estabelecida, mas vários estudos citogenéticos estimam que alcance 25-210:100.000 meninas (JACOBS, 1974¹, citado por STOCHHOLM et al., 2006; HOOK, 1983; NIELSEN, 1991).

As meninas que ultrapassam o período de vida fetal e chegam ao nascimento não estão livres de complicações. Geralmente nascem com peso e estatura nos limites inferiores da normalidade e já nos primeiros anos de vida começam a apresentar uma baixa velocidade de crescimento (VC). O ápice desta deficiência de crescimento ocorre durante a puberdade devido à ausência do estirão puberal, com prejuízo na estatura final de, em média, 20cm em relação à população étnica normal (NEELY, 1996).

Associada a esta baixa estatura (BE), ocorre ausência ou não progressão dos caracteres sexuais secundários. Em alguns casos, as pacientes até desenvolvem alguns sinais puberais, todavia, estes involuem. Apenas 10% das pacientes apresentam menarca, porém ainda podem apresentar, posteriormente, amenorréia secundária (SAENGER et al., 2001).

¹ JACOBS, P.A. et al. A cytogenetic survey of 11.680 newborn infants. **Ann Hum Genet**, v.37, p.359-76, 1974.

A BE e a disgenesia gonadal são importantes e responsáveis pelas alterações psicológicas encontradas nestas meninas. Somando-se a isto há muitas alterações, envolvendo outros sistemas: cardiovascular, renal, auditivo, doenças auto-imunes e alterações ósseas (ALLEN, 1983; MILLER et al., 1983; LIN, 1986; LIPPE, 1988; WATKIN, 1989; SAENGER et al., 2001; DAVENPORT, 2003; WERTHER, 2003).

Perante tantas ocorrências clínicas, com grandes possibilidades de cronificação, reunidas em uma só síndrome, entende-se como necessária a implantação de um tratamento multidisciplinar na tentativa de melhorar a qualidade de vida, prevenindo futuras complicações, onerosas para as pacientes e seus familiares.

O uso do hormônio de crescimento sintético (GH) foi liberado pelo *Food & Drugs Administration* (FDA) para tratamento da BE nesta síndrome, associado ou não a oxandrolona (esteróide anabolizante), desde o ano de 1996. Inicialmente, por ainda não haver protocolo para uso do GH, os mais variados resultados foram publicados, desde a não melhora da estatura até grandes êxitos (CAREL, 1998; PLOTNICK et al., 1998; ROSENFELD, 1998; CHERNAUSEK et al., 2000; REITER et al., 2001; RANKE, 2002; QUIGLEY et al., 2002; MASSA et al., 2003; PAREREN et al., 2003).

A reposição de hormônios femininos promove o desenvolvimento e manutenção dos caracteres sexuais secundários, além dos ciclos menstruais (PASQUINO et al., 1996). Desse modo, a adolescente diminui a sensação de anormalidade em relação às colegas de escola, tão comum quando sem tratamento (MCCAULEY et al., 2001; BOMAN et al., 2006).

Assim, o conhecimento sobre as condições físicas e psicológicas associadas à síndrome e sobre os tratamentos disponíveis para amenizá-las e/ou controlá-las, possibilita a minimização dos efeitos deletérios, melhorando, em muito, a qualidade de vida destas pacientes.

1.1 OBJETIVOS

O presente trabalho visa fazer uma avaliação das pacientes diagnosticadas como portadoras de ST na Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) que permaneceram em acompanhamento até o término do crescimento. Por meio desta avaliação pretende-se atingir os seguintes objetivos:

1. Avaliar a experiência da UEP no diagnóstico e manejo destas pacientes;
2. Avaliar os benefícios do tratamento com GH e oxandrolona em termos de estatura final e escore Z;
3. Comparar estes benefícios com grupo de pacientes acompanhadas antes da utilização destas medicações promotoras de crescimento.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 HISTÓRICO

A ST foi descrita pela primeira vez em 1930, por Otto Ullrich (ULRICH, 1930², citado por BONDY, 2007). Em 1938, Henry Turner descreveu sete pacientes do sexo feminino com infantilismo sexual, pescoço alado e cúbito valgo, constatando que tinham a mesma síndrome descrita anteriormente por Ullrich (TURNER, 1938³, citado por SAENGER, 1996). A síndrome passou, então, a ser denominada Síndrome de Ullrich-Turner, porém, mundialmente conhecida como Síndrome de Turner.

A presença de gônadas em estria ou *streak* gônadas foi relacionada como causa do infantilismo sexual, em 1944, por Wilkins e Fleishman (WILKINS e FLEISHMAN, 1944⁴; citado por RANKE et al., 1983).

Em 1954, Polani et al., constataram a ausência de cromatina sexual em células do esfregaço bucal destas pacientes (POLANI, 1954⁵, citado em VIGUETTI-CAMPOS, 1997). Em 1959, FORD et al. encontraram a presença de apenas um cromossomo X no cariótipo de pacientes com ST (FORD, 1959⁶, citado em VIGUETTI-CAMPOS, 1997).

² Ulrich, O. Über typische Kombinationsbilder multipler Abartung. **Z Kinderheilk**, p.271-276, 1930.

³Turner, H.H. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. **Endocrinology**, v.23, p.566, 1938.

⁴WILKINS, L.; FLEISCHMANN, W. Ovarian agenesis: pathology, association with clinical symptoms, and their bearing on the theories of sex differentiation. **J Clin Endocrinol Metab**, v.4, p.357-368, 1944.

⁵ POLANI, P.E.; HUNTER, W.F.; LENOX, B. Chromosomal sex in Turner's Syndrome with aorta coarctation. **Lancet**, v.2, p.120-121, 1954.

⁶ FORD, C.E. et al. A sex chromosome anomaly in case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). **Lancet**, v.1, p. 711-713, 1959.

Desde a utilização do hormônio de crescimento sintético na terapia destas pacientes, vários avanços foram obtidos no tratamento, mas ainda há lacunas a serem preenchidas para o pleno conhecimento do tratamento desta síndrome (ROSENFELD et al., 1998; HOCHBERG et al., 1999; RANKE et al., 2002; PAREREN et al., 2003; MASSA et al., 2003).

2.2 GENÉTICA NA SÍNDROME DE TURNER

Vários estudos sobre a ST têm sido realizados na tentativa de aprimorar o diagnóstico e tornar mais precoce o tratamento destas pacientes (SAENGER et al., 2001; BATCH, 2002; WERTHER, 2003). Para Batch e Werther, a análise do cariótipo em, no mínimo, 50 células, está indicada em todas as meninas que estejam em investigação para baixa estatura com a finalidade de excluir o diagnóstico de ST (BATCH, 2002; WERTHER, 2003). Todavia, para o *American College of Medical Genetics*, o cariótipo feito com 30 células identifica, pelo menos, 10% dos mosaicismos com 95% de confiança e só se deve utilizar mais células ou dois tecidos diferentes em casos de forte suspeita de mosaicismo (BONDY, 2007).

Aproximadamente 50% das pacientes têm cariótipo (baseado em análise de linfócitos periféricos) 45,X0 (45,X); as demais apresentam alterações estruturais como deleções parciais do braço curto, isocromossomo do braço longo do cromossomo X e cromossomo X em anel ou mosaicismos (45,X/46,XX, 45,X/46,Xi (Xq) e 45,X/46,XY, etc) (STRATAKIS, 1994; RANKE, 2001; STRATAKIS, 2005).

Questiona-se por que, mesmo com a alta letalidade de fetos 45,X (99% são abortados no primeiro trimestre de gestação), uma percentagem tão alta de nascidas vivas possui tal cariótipo (HELD et al., 1991). Acredita-se que esta letalidade na vida fetal seja decorrente de uma disfunção placentária (EPSTEIN, 1990) e que, possivelmente, as pacientes 45,X que chegam ao fim da vida fetal tenham uma placenta com mosaicismo (45,X/46,XX) (HELD et al., 1991).

Held et al. propuseram que, para essas pacientes sobreviverem ao período gestacional, é necessário um mínimo de fragmentos de um segundo cromossomo sexual e que, talvez, este fragmento seja perdido durante a gestação ou permaneça em um “mosaicismo oculto ou críptico”, não sendo, portanto, diagnosticado em análise de linfócitos periféricos. Isto levanta a questão de dever-se analisar mais de um tipo de linhagem celular na tentativa de excluir tal mosaicismo (HELD et al., 1991; HELD et al., 1992).

Dois terços das pacientes 45,X são resultantes de perda total do cromossomo X paterno; o outro terço, da deleção de um cromossomo X materno (BATCH, 2002). Cerca de 3-5% das pacientes com ST sofre deleção não de um segundo cromossomo X, mas de um cromossomo Y (OSTER, 1989; JACOBS et al., 1997).

Uma vez confirmado o diagnóstico de ST, está indicada a pesquisa de material do cromossomo Y (VERP, 1987; GRAVHOLT et al., 2000; CANTO, 2004). Este pode estar presente em apenas um número pequeno de células e passar despercebido se o estudo citogenético englobar um número inferior a 30 células (QUILTER et al., 1998).

Quando esse cromossomo está presente há um risco maior, variando de 10 a 30%, de desenvolvimento de tumores gonadais (gonadoblastoma ou disgerminoma), sendo indicada, por precaução, a gonadectomia antes da puberdade (VERP, 1987; QUILTER et al., 1998; GRAVHOLT et al., 2000; RANKE, 2001; CANTO, 2004).

Alguns estudos tentam correlacionar as seqüências encontradas de material Y com a incidência de gonadoblastoma (OSTER, 1989; KOCOVA, 1993; JACOBS et al., 1997). Este tumor gonadal, composto por estruturas ovarianas (oogônias), células da granulosa e da teca, células de Sertoli e de Leydig, quando em sua forma pura, possui características benignas. Todavia, há possibilidade de as células germinativas infiltrarem o estroma ovariano, transformando-se em um

germinoma, tumor potencialmente maligno. O gonadoblastoma pode, ainda, se diferenciar em carcinoma embrionário ou coriocarcinoma (BAKALOV et al., 2003). O processo de malignização ocorre em 60% dos gonadoblastomas, sendo que 50% deles desenvolvem disgerminomas, e 10% outros tumores de células germinativas (ELSHEIKH, 2002).

Canto et al., em 2004, estudaram um grupo de 107 meninas mexicanas portadoras da síndrome com cariótipo 45,X; encontrando em 10 delas diferentes seqüências do cromossomo Y. Entretanto, não foi encontrado gonadoblastoma (CANTO, 2004). Quilter et al., revisando cariótipos de 50 pacientes 45,X, encontraram seis pacientes com mosaicismos crípticos envolvendo o cromossomo Y. No estudo molecular do tecido gonadal foram encontradas duas cópias da região do centrômero, ou seja, quatro cópias do gene GBY, sugerindo uma hiperexpressão do gene como a responsável pelo gonadoblastoma (QUILTER et al., 1998).

Outra característica da síndrome de Turner bastante pesquisada é a base genética da baixa estatura. Acredita-se que esta seja decorrente da haploinsuficiência de uma região crítica do cromossomo X, onde se localiza o gene SHOX (**Short-Stature-Homeobox**) (RÜDIGER et al., 2000; ROSS et al., 2001). Este gene está localizado na porção distal do braço curto do cromossomo X, na região Xp22.2, a qual escapa da inativação.

Durante a embriogênese, o SHOX se expressa nos arcos faríngeos e membros, principalmente joelho e cotovelo, o que poderia explicar certas características da síndrome como micrognatia, pescoço curto, palato em ogiva, cúbito valgo, 4º metacarpos curtos e deformidade de Madelung (RANKE, 2001). Esta mesma deformidade também é encontrada na síndrome de Leri-Weill, uma displasia esquelética de herança dominante (RÜDIGER et al., 2000; ROSS et al., 2001).

Ross et al. estudaram 21 famílias com este diagnóstico e tentaram correlacionar os fenótipos destas famílias com pacientes portadoras de síndrome de Turner. Os afetados tinham deleção do SHOX, porém, a baixa estatura foi mais

acentuada nas portadoras de ST, indicando que possa haver influência de outros genes ainda desconhecidos (ROSS et al., 2001).

O gene DFRX (*drosophila fat facets related X*) parece estar envolvido na disgenesia gonadal tão comum na ST. Localizado na região Xp11.4, ao escapar da inativação do X, causa a falência ovariana. Outros dois genes, ainda em estudo, implicados na fertilidade das pacientes com ST são: o RPS4X, produtor de uma isoforma de proteína ribossomal S4, que pode estar envolvida tanto na hipoplasia de vasos linfáticos responsável pelo linfedema, como também na pobre viabilidade do útero; e o DIAPH2, necessário para uma função ovariana normal (RANKE, 2001).

2.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A característica clínica mais comum na ST é a baixa estatura, a qual se inicia já na vida intra-uterina com moderado retardo do crescimento, com relatos de peso e comprimento ao nascimento entre 0,5 – 1,2 desvio-padrão (DP) abaixo da média (RANKE et al., 1983; STRATAKIS, 1994; BATCH, 2002; DAVENPORT et al., 2002; DAVENPORT, 2003). A VC mantém-se próxima do normal durante os três primeiros anos de vida, porém diminui após este período. A baixa estatura torna-se mais evidente na adolescência, com a ausência do estirão puberal. As pacientes crescem muito lentamente nesta fase, porém, este crescimento dá-se por um período mais prolongado do que o encontrado em crianças normais e, a fusão completa das epífises só acontece em torno dos 18-20 anos de vida em pacientes não tratadas (NEELY, 1996).

Outra característica clínica bastante freqüente na síndrome é a falência ovariana (STRATAKIS, 1994; PASQUINO et al., 1996; SAENGER et al., 2001; OSTBERG, 2003; KAVOUSSI, 2006). Estudos histológicos evidenciaram quantidade normal de células germinativas primordiais até a 12ª semana de vida intra-uterina. Entretanto, no segundo semestre gestacional, a formação de oócitos e a foliculogênese falham, ocorrendo substituição por um tecido conectivo. A maioria das

pacientes com ST apresenta gônada em estria na infância com estroma fibroso e importante diminuição do número de folículos primordiais (OGATA, 1995; NEELY, 1996; BATCH, 2002). A partir dos três anos de idade, em algumas pacientes, a falência ovariana pode ser constatada laboratorialmente pela elevação dos hormônios folículo-estimulante (FSH) e luteinizante (LH), devido à ausência do *feedback* negativo da gônada sobre o eixo hipotálamo-hipófise (BATCH, 2002). Este fato manifesta-se, clinicamente, por ausência de desenvolvimento puberal em 70-80% das pacientes ou falência na progressão da puberdade, amenorréia secundária ou menopausa precoce (SAENGER et al., 2001).

Além dessas duas principais características clínicas, a paciente com ST pode apresentar:

a. Anomalias craniofaciais:

Epicanto, ptose palpebral, hipoplasia de mandíbula, baixa implantação de cabelos e orelhas, pescoço curto e alado e palato em ogiva; responsável por problemas ortodônticos como má oclusão da arcada dentária (LOPÈZ et al., 2002).

b. Anomalias do esqueleto:

Cúbito valgo, geno valgo, 4^o metacarpo curto, *pectus excavatum*, baqueteamento digital, aparência andróide, escoliose, luxação congênita do quadril, osteopenia, osteoporose e deformidade de Madelung (encurtamento do rádio com subluxação dorsal da porção distal da ulna) (NIELSEN, 1991; RÜDIGER et al., 2000; SÄVENDAHL, 2000; ELSHEIKH et al., 2001; LOPÈZ et al., 2002; BAKALOV et al., 2003; WERTHER, 2003; HÖGLER et al., 2004; OSTBERG et al., 2005).

c. Anomalias cardíacas:

São descritas alterações nos vasos linfáticos, as quais seriam responsáveis pelo linfedema, que pode se manifestar ao nascimento e/ou na introdução do tratamento hormonal, seja ele com hormônio de crescimento ou com estrogênio.

Além do linfedema, pode-se citar coarctação e dilatação da aorta, válvula aórtica bicúspide, estenose aórtica e prolapso de válvula mitral. Há um maior risco de aneurisma e dissecação de aorta, bem como endocardite bacteriana (MILLER et al., 1983; ALLEN, 1986; LIN, 1986).

d. Anomalias renais:

Duplicação pielocalicial, rim em ferradura, agenesia renal, alteração na rotação do rim e infecções do trato urinário (ITU) de repetição (LIPPE, 1988; DAVENPORT, 2003). Lippe et al. descreveram a ocorrência de anomalias renais em 1/3 dos pacientes com cariótipos mosaicos e não-mosaicos. Geralmente, essas alterações são silenciosas e devem ser investigadas por meio de ultra-sonografia (LIPPE, 1988).

e. Doenças auto-imunes:

Há uma maior incidência, em relação à população geral, de doença inflamatória intestinal, artrite reumatóide, tireoidite de Hashimoto, *Diabetes mellitus* tipo 1 (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON GENETICS, 1995; SAENGER et al., 2001; BATCH, 2002; BONAMICO et al., 2002; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON GENETICS, 2003; DAVENPORT, 2003; OSTBERG, 2003; WERTHER, 2003).

f. Alterações auditivas:

Otitis médias agudas (OMA) são frequentemente encontradas nestas pacientes; a repetição destas infecções pode causar desde hipoacusia até surdez (WATKIN, 1989; SAENGER et al., 2001).

A freqüência destas características clínicas é bem variável, porém a baixa estatura é descrita como presente em quase 100% das pacientes (BATCH, 2002).

2.3.1 Alterações Cardiovasculares

Anomalias cardiovasculares são freqüentemente encontradas em pacientes portadoras da ST. Estima-se que esteja presente em cerca de 20-50% delas (LIN, 1986; LIN, 1998; GABBARINI, 2000) e são a principal causa de morte nestas pacientes (SYBERT, 1998), causando uma diminuição de até 13 anos na expectativa média de vida (OSTBERG et al., 2005).

As alterações encontradas são: hipertensão arterial, prolapso de válvula mitral (PVM), defeitos de condução do estímulo cardíaco, defeitos de septo átrio-ventricular, drenagem anômala das veias pulmonares, válvula aórtica bicúspide e coarctação da aorta. As anomalias mais comuns envolvem a porção esquerda do coração; válvula aórtica bicúspide em mais de 50% e coarctação da aorta em 20% destas anomalias (GABBARINI, 2000; NEUDORF-GRAUSS et al., 2002). Para Loscalzo, a presença de pescoço alado prediz a existência destas duas últimas alterações cardíacas, sendo quatro vezes mais freqüentes em pacientes com esta característica clínica (LOSCALZO et al., 2005).

É consenso que pacientes com estas alterações cardíacas devem ser rigorosamente acompanhadas devido à elevada mortalidade que esta condição representa (OSTBERG et al., 2005). Em 2007, o *Turner Syndrome Study Group* aconselha ainda a realização de ressonância magnética nuclear pela possibilidade de diagnosticar pequenas coarctações de aorta não vistas na ecocardiografia (BONDY, 2007).

A mortalidade por isquemia está aumentada em sete vezes na ST, além da maior freqüência de alguns fatores de risco como hipertensão, *Diabetes mellitus*, dislipidemia, obesidade e deficiência de estrogênio. Todavia, os mecanismos pelos quais estes fatores influenciam na ocorrência de isquemia ainda não estão bem estabelecidos. Ostberg et al., estudando 93 pacientes com ST e vasculopatias, comparando-as com mulheres normais e com mulheres com amenorréia primária da

mesma faixa etária, concluíram que as portadoras de ST apresentam uma dilatação arterial envolvendo a aorta e outros vasos de grande calibre; e que esta alteração não está correlacionada com a deficiência do estrogênio, ou seja, a ausência do “efeito protetor cardíaco” do estrogênio não pode ser responsabilizada pela maior incidência de alterações cardiovasculares nestas pacientes (OSTBERG et al., 2005).

Uma situação de emergência, decorrente destas alterações cardíacas, é a dissecação ou ruptura de aorta por dilatação desta artéria. Ela pode ocorrer na porção ascendente da aorta ou logo após a artéria subclávia esquerda (ELSHEIKH et al., 2001). Acredita-se que alguns fatores predis põem a paciente com ST a evoluir com este quadro: hipertensão, dilatação da aorta e válvula aórtica bicúspide (LIN, 1998; ELSHEIKH et al., 2001).

2.3.2 Alterações Renais

Malformações renais atingem 30-40% das pacientes portadoras de ST (DAVENPORT, 2003). Entre as pacientes afetadas, 50% apresentam alteração do sistema coletor renal e outros 50%, alteração na posição renal. Alguns autores descrevem o rim em ferradura como a alteração mais freqüente (BILGE et al., 2000; FANOS et al., 2000; SAENGER et al., 2001; DAVENPORT, 2003; WERTHER, 2003).

Fanos et al., em 2000, compararam a prevalência de alterações renais na população com ST e na população geral. A alteração mais freqüente foi a duplicação de pelve e ureter (20-30%); além de má-rotação e rins ectópicos (14%), rins em ferradura (7-13%), agenesia renal unilateral (2,8 – 5%), entre outros (FANOS et al., 2000).

Lippe et al., na Califórnia, investigaram o sistema renal por ultra-sonografia (US) em 141 pacientes com ST. Foram encontradas alterações em 47 pacientes (33% da amostra). A alteração mais comum envolvia o sistema coletor (onze pacientes), seguida de rim em ferradura (em dez). Outras alterações que ocorreram em menor número foram: agenesia renal unilateral, ectopia, obstrução da junção

ureteropélvica ou ureterovesical e rim pélvico (LIPPE, 1988). Neste estudo, Lippe et al. recomendam a realização de US renal em toda paciente com o diagnóstico de ST. Outros trabalhos, incluindo *guidelines* recentes, confirmam esta orientação e enfatizam a realização de parcial de urina anualmente. Repetição de US, associada à urocultura, deve ser realizado a cada 3-5 anos (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON GENETICS, 1995; CHANG et al., 2000; SAENGER et al., 2001; WERTHER, 2003).

Flynn et al., ao tentarem correlacionar a presença de alterações renais com o cariótipo, encontraram uma maior frequência de alterações renais em pacientes com cariótipo 45,X (FLYNN et al., 1996; BILGE et al., 2000). Para Bondy, malformação renal é mais comum em pacientes 45,X, enquanto que as alterações do sistema coletor, em mosaicos e alterações estruturais do X (BONDY, 2007). Uma possível explicação para a freqüente ocorrência de rins em ferradura e má rotação destes órgãos seria a de que a estase linfática, secundária a hipoplasia dos linfáticos, com conseqüente alargamento destes, comprimiria os rins e ductos coletores, prejudicando sua rotação e migração no período de vida intra-útero (BILGE et al., 2000).

Embora grande parte destas alterações não tenha importância clínica, algumas delas contribuem para maior risco das pacientes desenvolverem infecções urinárias de repetição e hidronefrose, além de contribuírem para estabelecimento ou agravamento de quadros hipertensivos (LIPPE, 1988; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON GENETICS, 1995; FLYNN et al., 1996; BILGE et al., 2000; CHANG et al., 2000; FANOS et al., 2000; SAENGER et al., 2001; WERTHER, 2003; DAVENPORT, 2003). Portanto, é de suma importância a investigação e o acompanhamento desta pacientes no tocante aos aspectos renais.

2.3.3 DOENÇAS AUTO-IMUNES

Há diversas pesquisas sobre a maior frequência de doenças auto-imunes na ST. É possível que haja um envolvimento genético, provavelmente alterações no braço longo do cromossomo X, predispondo estas pacientes a doenças auto-imunes, já que estas são mais frequentes em pacientes com alterações daquela porção do cromossomo X (SAENGER, 1993; ELSHEIKH, 2002; RADETTI et al., 1995).

As doenças mais comumente encontradas na ST são:

a. *Diabetes mellitus*

Há poucos trabalhos aprofundando-se sobre o *Diabetes mellitus* tipo 1 (DM1) associado a ST (STARZYK, 2005). Estudo epidemiológico realizado por Gravholt, em 1998 (GRAVHOLT et al., 1998), constatou uma incidência aumentada, entretanto, outros estudos descrevem o DM1 como raro em crianças e adolescentes com ST (SAENGER et al., 2001; WERTHER, 2003).

Já a associação ST e *Diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) vem sendo exaustivamente estudada. Segundo trabalho publicado por Ranke e Saenger, em 2001, o risco de DM2 é 4,4 vezes maior do que na população geral (RANKE e SAENGER et al., 2001). O mecanismo ainda não está completamente estabelecido, entretanto, acredita-se que somente a alteração da sensibilidade à insulina não justifique todo o quadro (RANKE e SAENGER et al., 2001).

Avaliando somente a população com ST em idade adulta, Ostberg descreveu uma frequência de DM2 duas a quatro vezes maior, com a intolerância à glicose acometendo mais de 34% das pacientes e insulino-resistência em 50%. O autor sugere que a deficiência estrogênica, o aumento progressivo de peso, o uso de hormônio de crescimento e de oxandrolona estão envolvidos na patogênese da alteração glicêmica (OSTBERG, 2003).

Uma vez descrita a possibilidade de risco aumentado de DM1 e DM2 na ST, têm-se sugerido a determinação da glicemia de jejum e hemoglobina glicosilada (HbA1c) semestralmente (WERTHER, 2003).

b. Hipotireoidismo:

O hipotireoidismo é a mais comum das doenças auto-imunes na ST (DAVENPORT, 2003). Sua incidência é maior do que na população geral (1,8%) e aumenta com a idade (SAENGER, 1993; STRATAKIS, 1994; RADETTI et al., 1995; RANKE, 2001; BATCH, 2002; ELSHEIKH, 2002; DAVENPORT, 2003), sendo rara antes dos quatro anos (RADETTI et al., 1995).

Acomete de 25 a 30% das pacientes adultas com ST; dessas, 50% apresentam anticorpos anti-tireoidianos positivos (SAENGER, 1993; STRATAKIS, 1994; RANKE, 2001; BATCH, 2002).

Saenger et al. correlacionaram a maior incidência de hipotireoidismo com a presença de isocromossomo q no cariótipo, achado confirmado por Stratakis (SAENGER, 1993; STRATAKIS, 1994).

Radetti et al., em 1995, avaliaram 478 pacientes, com média de idade de 15,5 anos, encontrando a presença de anticorpos anti-tireoidianos em 22,2% delas; destas, 27% apresentavam quadro de hipotireoidismo (RADETTI et al., 1995). Apesar de ser considerada espectro diferente de uma mesma patologia, a incidência de doença de Graves não está aumentada nas pacientes com ST (RADETTI et al., 1995; OSTBERG, 2003).

Baseado nestas informações, vários centros indicam a avaliação da função tireoidiana a cada 1 a 2 anos (SAENGER, 1993; RADETTI et al., 1995; STRATAKIS, 1994; SAENGER et al., 2001; BATCH, 2002; WERTHER, 2003; OSTBERG, 2003), principalmente após os quatro anos de vida (DAVENPORT, 2003).

c. Doença Inflamatória Intestinal (DII):

A DII é 2-3 vezes mais freqüente em pacientes com ST e está relacionada, assim como o hipotireoidismo, à presença do isocromossomo q (RADETTI et al., 1995; GRAVHOLT et al., 1998; WERTHER, 2003; STRATAKIS, 2005). A forma mais comum é a doença de Crohn (CALLE et al., 1995; RADETTI et al., 1995; WERTHER, 2003; STRATAKIS, 2005).

Assim, está indicada a investigação de DII em pacientes com ST que apresentem quadros de diarréia ou sangramento intestinal (RADETTI et al., 1995).

d. Alterações Hepáticas:

As enzimas hepáticas encontram-se aumentadas em até 20-80% das pacientes adultas com síndrome de Turner (RADETTI et al., 1995; SALERNO, 1999; LARIZZA, 2000; DAVENPORT, 2003; OSTBERG, 2003; WERTHER, 2003; STRATAKIS, 2005). A causa exata permanece obscura. Entretanto, doença auto-imune, esteatose, deficiência estrogênica ou causa genética ligada a haploinsuficiência do X têm sido apontadas como etiologias prováveis (RADETTI et al., 1995; STRATAKIS, 2005).

Tanto a aspartato-aminotransferase (AST), como a alanino-aminotransferase (ALT), a fosfatase alcalina (FA) e a gama-glutamiltanspeptidase (γ -GT) costumam estar elevadas, porém, o aumento mais pronunciado é o da γ -GT (GRAVHOLT et al., 1998; SAENGER et al., 2001; OSTBERG, 2003).

Os valores das enzimas hepáticas podem flutuar e melhoram com o início da terapia de reposição estrogênica (ELSHEIKH et al., 2001; OSTBERG, 2003; STRATAKIS, 2005). Alguns autores defendem o uso de estrogênio transdérmico nestas pacientes pelo fato de evitarem a primeira passagem pelo fígado (CALLE et al., 1995; JOSPE, 1995; OSTBERG, 2003).

e. Doença Celíaca:

Estudos de pacientes italianas e australianas com ST mostraram incidência aumentada de doença celíaca, com anticorpos antigliadina e anti-endomísio positivos, sendo recomendada a realização de *screening* para esta patologia (CATASSI et al., 1996; BONAMICO et al., 2002; WERTHER, 2003).

Em 2005, a *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* recomendou que estas pacientes realizassem *screening* por anticorpos IgA antiglutaminase, a partir dos 4 anos de vida e repetindo a cada 2-5 anos. Este mesmo protocolo de investigação foi reforçado pelo *Turner Syndrome Study Group* em 2007 (BONDY, 2007).

2.3.4 Alterações Auditivas

A associação entre otite média aguda (OMA) recorrente e perda auditiva em ST foi descrita pela primeira vez em 1963, por Lindsten (HULTCRANZ, 1997). Em 1969, Anderson et al. relacionaram a ST com tímpano-mastoidite crônica (SERRA et al., 2003).

Sugere-se que o pescoço curto, associado a uma planificação do ângulo da base do crânio e a retrognatia, promovam uma alteração da angulação entre a trompa de Eustáquio e o ouvido médio; favorecendo a instalação do quadro de OMA de repetição, além de sinusite e mastoidite (SÄVENDAHL, 2000; BONDY, 2007). A recorrência de OMA pode levar ao colesteatoma, principalmente em crianças entre 1 e 6 anos, com pico aos 3 anos (SAENGER et al., 2001; WERTHER, 2003). Estas afecções podem se resolver espontaneamente com a idade ou resultar em uma perda auditiva do tipo condutiva, a qual pode acometer 50 a 80% das pacientes (WATKIN, 1989; STENBERG et al., 1998).

A surdez sensorial acomete 50-90% das pacientes. Pode surgir precocemente, já aos 6 anos de vida e progredir durante a infância, porém, sua incidência é maior na vida adulta (HULTCRANTZ, 1994; SAENGER et al., 2001).

Hultcrantz et al., em 1994, avaliando um grupo de 40 pacientes com idade média de 24,4 anos encontraram perda sensorial em 77,5% delas, com maior correlação com cariótipos 45,X e 45,X/46,Xi(Xq), 81,5 e 100%, respectivamente (HULTCRANTZ, 1994).

A área envolvida na perda auditiva neurosensorial está localizada acima da base e abaixo da membrana basilar da cóclea (HULTCRANTZ, 1994). Esta área corresponde, em modelos animais, ao local onde os receptores da cóclea iniciam seu desenvolvimento. Entretanto, pacientes com ST, avaliadas ao nascimento, não apresentam qualquer espécie de perda auditiva, indicando que, provavelmente, há um desenvolvimento normal, e posteriormente, uma degeneração lenta das células, principalmente cocleares, iniciada na infância, talvez de causa cromossômica (HULTCRANTZ, 1994).

O *Turner Syndrome Study Group*, em 2007, recomendou encaminhar a paciente ao especialista quando houver persistência de efusão no ouvido médio por um período maior que 3 meses ou em casos de OMA recorrente (BONDY, 2007).

2.3.5 Osteopenia e osteoporose

Vários trabalhos relatam maior incidência de osteopenia e osteoporose em pacientes portadoras da ST (RUBIN, 1998; COSTA et al., 2002; BAKALOV e AXELROD, 2003; BAKALOV e BARON, 2003; HÖGLER et al., 2004). O verdadeiro mecanismo responsável permanece incerto. Acredita-se que, pela presença de alterações ósseas, como o cúbito valgo, deformidade de Madelung, palato ogivóide e pescoço curto, decorrentes de alterações no SHOX, este gene também possa estar envolvido na determinação desta osteopenia e osteoporose (JACOBS, 1974; citado por RANKE, 2001).

A atividade do eixo GH-IGF-I (*Insulin-like growth factor 1*) é fundamental para o ganho de massa óssea e, tanto a secreção de GH, como a produção hepática

de IGF-I, são potencializadas pelo aumento das concentrações de estrogênio durante a puberdade (RUBIN, 1998). Gravholt et al. encontraram, em pacientes com ST, níveis normais de IGF-I, porém associados a níveis baixos de IGF-I livre (GRAVHOLT et al., 2002). Este fato poderia justificar a necessidade de níveis suprafisiológicos de reposição do hormônio de crescimento sintético para se obter um crescimento adequado nestas pacientes (GRAVHOLT et al., 2002).

O metabolismo da vitamina D também tem sido avaliado em pacientes com ST (SAGGESE et al., 1992; GRAVHOLT et al., 2002). Encontrou-se uma resposta reduzida da 1,25 diidroxi-vitamina D ao aumento de PTH sérico, conseqüente a uma dieta pobre em cálcio, o que sugere uma alteração na resposta da enzima 1-alfa-hidroxilase renal a um estímulo fisiológico (SAGGESE et al., 1992).

Gravholt et al., avaliando marcadores de formação e reabsorção óssea em pacientes com ST, evidenciaram um quadro de hiperparatireoidismo relativo, por uma alteração no processo de reabsorção óssea, possivelmente determinado por uma alteração genética (GRAVHOLT et al., 2002).

Baseado no fato de que a incidência de osteopenia e osteoporose é maior nas portadoras da síndrome, esperar-se-ia como conseqüência um maior número de fraturas nas mesmas. Muitos trabalhos foram publicados avaliando se há esse aumento, mas os resultados são conflitantes (NEELY et al., 1992; RUBIN, 1998; GRAVHOLT et al., 2002; BAKALOV et al., 2003; BAKALOV et al., 2004; HÖGLER et al., 2004). Todavia, é um consenso entre os autores, a importância do estrogênio no ganho de massa óssea (RUBIN, 1998; GRAVHOLT et al., 1998; NAERAA, 1991; GRAVHOLT et al., 2002).

Alguns estudos tentaram correlacionar as fraturas, a presença de osteopenia e osteoporose com o cariótipo das pacientes, porém, tanto Gravholt (GRAVHOLT et al., 2002) como Costa e Höglér não encontraram tal correlação (COSTA et al., 2002; HÖGLER et al., 2004).

Outro ponto que merece atenção é o método utilizado para o diagnóstico de osteopenia e osteoporose. A densitometria óssea é o método mais sensível, de baixa radiação e de boa reprodutibilidade (COSTA et al., 2002), mas, a avaliação de seus resultados deve ser cuidadosa. Já foi descrito que a perda de massa óssea está presente em até dois terços das pacientes com ST (BAKALOV et al., 2003). Pelo fato das pacientes portadoras da síndrome apresentarem, em quase sua totalidade, baixa estatura, o diagnóstico baseado somente na densitometria por DEXA (absorimetria por dupla emissão de raios X) (bidimensional) é superestimado, pois esta avalia a área, a qual depende diretamente da altura. Portanto, o método ideal para avaliar a massa óssea destas pacientes é aquele que avalia o volume (vDMO) e não a área, pois assim excluí-se o fator comprimento (BAKALOV e AXELROD, 2003; BAKALOV e BARON, 2003; BAKALOV et al., 2004; HÖGLER et al., 2004).

Durante muitos anos, por só se avaliar a densidade mineral óssea por métodos bidimensionais, defendeu-se a idéia de que a reposição de hormônio de crescimento tornaria esse tecido ósseo mais resistente. Porém, depois de analisar-se o volume ósseo e não a área, com conseqüente diminuição dos índices de osteopenia/osteoporose, fica o questionamento se a reposição de GH tem mesmo tal efeito. Está constatado que as pacientes com ST têm uma redução de material ósseo cortical, porém, alguns autores como Bakalov (BAKALOV e AXELROD, 2003), defendem que esta redução pode ser agravada por um efeito adverso do GH. Entretanto, para outros autores o uso de GH melhora a DMO, principalmente quando associado ao estrogênio, na tentativa de mimetizar a puberdade normal (RUBIN, 1998; NEELY et al., 1992; SAS et al., 2001).

É sabido que o estrogênio induz o pico de massa óssea (GRAVHOLT et al., 2002), e que as meninas portadoras da síndrome, que evoluem com puberdade e menarca espontâneas, têm densidade mineral óssea normal ou muito próxima disto (GRAVHOLT et al., 2002; HÖGLER et al., 2004). Logo, a reposição estrogênica é de

suma importância para o ganho de massa óssea e prevenção de osteopenia e osteoporose na vida adulta (GRAVHOLT et al., 2002; HÖGLER et al., 2004).

2.3.6 Alterações cognitivas, psicológicas e sociais

As pacientes com ST apresentam alterações cognitivas, sociais e comportamentais com frequência 2 a 4 vezes maior do que a população geral (SIEGEL, 1998). Alguns autores apontam como causa uma influência de fatores genéticos, da deficiência hormonal e das doenças crônicas associadas (BENDER, 1994). Até o momento, não foi detectada uma maior prevalência de doenças psíquicas severas. Segundo Skuse et al., cerca de 25% das pacientes necessitarão de um acompanhamento psicológico mais intenso (SKUSE, 1994).

A incidência das alterações apresentadas por estas pacientes dependem da idade cronológica (IC). As crianças apresentam mais freqüentemente quadros de hiperatividade, preocupação com a altura, imaturidade e ansiedade. Já adolescentes e adultas apresentam ansiedade, depressão, preocupação com fertilidade e relacionamentos afetivos insatisfatórios (SKUSE, 1994; MCCAULEY, 1994; SIEGEL, 1998).

Em recente estudo publicado por Boman et al. sobre os tipos de personalidades encontrados nas portadoras da síndrome, concluiu-se que elas apresentam um risco moderado de dificuldade sócio-emocional, com maior freqüência de depressão e de faltar com a verdade (BOMAN et al., 2006). Esta última pode ser justificada por uma tentativa de melhor aceitação social (BOMAN et al., 2006; PASARO et al., 1993; MCCAULEY et al., 2001).

A prevalência de retardo mental na ST não é aumentada (MCCAULEY et al., 2001). Todavia, dificuldades em algumas áreas são freqüentemente encontradas: organização viso-espacial, cognitivo-social, funcionamento psicomotor, raciocínio matemático e habilidades não-verbais (MCCAULEY, 1986; ROVET, 1994; MCCAULEY et al., 1995; SIEGEL, 1998; MCCAULEY et al., 2001). Uma questão freqüentemente

abordada é a da possível influência da baixa estatura e da disgenesia gonadal nas alterações psicológicas e cognitivas destas pacientes.

Em relação à influência do tratamento com hormônio de crescimento e melhora da baixa estatura, sobre todo este quadro apresentado, as conclusões são discordantes. Segundo McCauley e Skuse, a baixa estatura, por si só, não pode ser responsabilizada por todo o quadro cognitivo e psicológico e, portanto, o uso do GH não melhoraria significativamente a situação (MCCAULEY et al., 1987; SKUSE, 1994). Já Rovet, em 1994, correlacionou melhora do crescimento e estatura final com a melhora da auto-estima (ROVET, 1994).

Baseados nestas divergências, Lagrou et al. avaliaram o comportamento de 31 pacientes, com idade entre 3,7 e 16,4 anos, que fizeram uso de hormônio de crescimento por dois anos, associado ou não ao estrogênio (LAGROU et al., 1998). Entre sete e doze anos, a preocupação com a altura tornou-se mais evidente e iniciou-se a preocupação com puberdade e fertilidade. O comportamento social foi inadequado para idade, com quadros de exclusão social, com menor competência social em atividades escolares, ansiedade e depressão (LAGROU et al., 1998); semelhante aos estudos já descritos anteriormente (SKUSE, 1994; MCCAULEY, 1994; SIEGEL, 1998). Ao atingirem a adolescência, apenas 1/3 das pacientes referiram incômodo pela estatura (LAGROU et al., 1998).

Observa-se que, com o início do uso do hormônio de crescimento sintético e com a reposição de estrogênio, muitas mudanças ocorreram com estas pacientes, não só do ponto de vista físico, como também do ponto de vista psicossocial e cognitivo (ROSS et al., 1996; ROSS et al., 1997; LAGROU et al., 1998; CAREL et al., 2005). Carel et al., em 2005, preocuparam-se em avaliar estas pacientes na vida adulta após o uso destas medicações. Eles avaliaram um grupo de 568 pacientes que receberam tratamento na década de noventa, submetendo-as a questionários que avaliavam saúde, limitações e funções físicas, experiências sexuais, expectativas com uso de GH, transtornos mentais e emocionais, além de função

social (CAREL et al, 2005). A população estudada tinha entre 18 e 24 anos e mostrou que:

1. Quanto maior o nível sócio-econômico dos pais e nível educacional da paciente, melhor a qualidade de vida;
2. Pacientes com maiores expectativas em relação à altura possuem pior qualidade de vida;
3. Os problemas auditivos estão fortemente correlacionados com a qualidade de vida futura destas pacientes.

Estes fatos evidenciam claramente que o diálogo com a paciente e seus familiares sobre o diagnóstico, a disponibilidade de uma equipe multidisciplinar, com apoio psicológico, tentativa de melhor engajamento social e a prevenção de doenças crônicas associadas são tão importantes quanto o tratamento hormonal (CAREL et al., 2005).

2.4 DIAGNÓSTICO

Apesar da técnica do cariótipo já estar difundida e as características clínicas da ST serem bastante conhecidas, o diagnóstico desta síndrome ainda, frequentemente, tardio (SÄVENDAHL, 2000; DAVENPORT, 2003). Muitas pacientes, principalmente as portadoras de mosaicismo, só procuram assistência médica quando apresentam quadro clínico de amenorréia secundária ou quando falham na tentativa de engravidar. O diagnóstico tardio prejudica, tanto o ganho estatural, quanto o ganho de massa óssea e controle das co-morbidades associadas (SÄVENDAHL, 2000).

Sänvendahl et al. realizaram um estudo retrospectivo sobre a idade ao diagnóstico, envolvendo 84 pacientes que receberam o diagnóstico de Síndrome de Turner, entre os anos de 1994 e 1998, na Universidade da Carolina do Norte. Destas, 11% haviam tido diagnóstico realizado no período pré-natal, 40% entre o nascimento e 1 ano de vida, 30% entre 1 e 12 anos de vida (sendo que 82% eram

portadoras de cariótipo 45,X) e 19% após esta idade. Dos diagnósticos realizados no período pré-natal, de um total de nove, sete deles foram acidentais. Em relação aos diagnósticos feitos até um ano de vida, a principal queixa era de linfedema desde o nascimento. Já nas crianças maiores e adolescentes, a principal queixa era de baixa estatura, entretanto, quando avaliadas as curvas de crescimento, evidenciou-se que a diminuição da VC havia iniciado, em média, desde 1 ano e oito meses para aquelas com cariótipo 45,X e desde 1 ano e 10 meses para aquelas 46,Xi(Xq) e mosaicos, comprovando o atraso no diagnóstico (SÄVENDAHL, 2000).

O diagnóstico mais precoce permite alguns benefícios como maximizar o crescimento e desenvolvimento, maior compreensão e suporte familiar, melhor interação social devido à correção da baixa estatura e do atraso puberal, possíveis com um tratamento iniciado precocemente, e prevenção de co-morbidades, o que permitiria melhor evolução da saúde destas pacientes (ROVET, 1994; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON GENETICS, 1995; ROSENFELD et al., 1998; SAENGER, 1999; SAS et al., 1999; SÄVENDAHL, 2000).

A realização de cariótipo em todas as meninas como *screening* para a síndrome torna-se extremamente oneroso. Muitos têm aprofundado suas pesquisas na tentativa de encontrar um método sensível e mais barato para obter-se um diagnóstico precoce (HEINRICHS et al., 1994; JACOBS et al., 1997; BATCH, 2002). Pesquisas envolvendo a dosagem sérica de FSH durante fases precoces da vida pós-natal mostraram que, tanto crianças normais como as portadoras da síndrome, apresentam variações perinatais na secreção desse hormônio, não sendo, portanto, efetivo para o *screening* (HEINRICHS et al., 1994).

Alguns estudos indicam a utilidade de marcadores séricos para suspeita de aneuploidias (RUIZ, 1999; BATCH, 2002). Estes poderiam orientar o médico na solicitação de um cariótipo, apesar de não ter especificidade para ST. São eles: gonadotrofina coriônica (hCG), alfa-fetoproteína, estradiol não conjugado e inibina A (BATCH, 2002). Ruiz et al., em 1999, evidenciaram que as dosagens hormonais

para *screening* de trissomias poderiam também orientar investigação ainda na fase intra-uterina para ST. Eles encontraram concentrações baixas de alfa-fetoproteína e estradiol não-conjugado associadas a concentrações elevadas de hCG em 19 casos de gestantes com fetos portadoras da síndrome (RUIZ, 1999).

Algumas alterações visualizadas na ultra-sonografia pré-natal podem também orientar o médico para investigação de ST:

1. Aumento da translucência nucal;
2. Braquicefalia;
3. Hidropsia não imune;
4. Coarctação da aorta e/ou defeitos cardíacos esquerdos;
5. Alterações renais comuns à síndrome;
6. Poli/oligodrâmnio;
7. Retardo do crescimento intra-uterino (RCIU) (BRONSHTEIN, 1988; SAENGER et al., 2001; BATCH, 2002; WERTHER, 2003).

Na vigência de um ou mais destes fatores, deveria ser realizado o exame de cariótipo (WERTHER, 2003). Em alguns países, uma vez confirmado o diagnóstico, os fetos podem ser abortados eletivamente (RANKE, 2001), o que não é o caso no Brasil (Art. 124-125 do Código Penal).

Vale ressaltar que o valor preditivo positivo da ultra-sonografia, mesmo que associado às dosagens séricas de hCG, alfa-fetoproteína e inibina, não é alto e deve-se repetir o cariótipo no pós-natal para confirmação do diagnóstico (BATCH, 2002). Geralmente, este é feito por coleta de sangue periférico, com análise de vinte cromátides, porém, atualmente, tem sido cada vez mais indicada à análise de 50 a 100 cromátides, ou mesmo a análise de tecidos diferentes, como sangue e gônadas, por exemplo, para afastar a possibilidade de existir mosaicismo em baixa percentagem (HELD et al., 1992; BATCH, 2002; WERTHER, 2003).

No período neonatal e no lactente, é comum encontrar linfedema de mãos e pés, prega nucal redundante, baixa implantação de cabelos e orelhas, retrognatia,

tórax em escudo e sinais de coarctação de aorta (SÄVENDAHL, 2000; BATCH, 2002; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON GENETICS, 2003).

Em crianças maiores a baixa estatura torna-se mais evidente, assim como a otite média aguda de repetição; associadas ao cúbito valgo, unhas hipoplásicas e hiperconvexas, quarto metacarpo curto, palato em ogiva e presença de nevus, entre outros (SÄVENDAHL, 2000; BATCH, 2002; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON GENETICS, 2003).

Na adolescência, estas pacientes apresentam puberdade atrasada com pouco desenvolvimento de caracteres sexuais secundários ou mesmo ausência destes, ausência de estirão puberal, amenorréia primária ou secundária e níveis de FSH e LH elevados, indicando um hipogonadismo hipergonadotrófico (SÄVENDAHL, 2000; BATCH, 2002; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON GENETICS, 2003).

Nesta fase, podem surgir também sinais de virilização como aumento do clitóris, acne, voz mais grave, devido a possível presença de material cromossômico Y (SAENGER et al., 2001; BATCH, 2002).

Por vezes, o quadro clínico pode não se manifestar em sua totalidade, e algumas pacientes apresentam apenas baixa estatura. Mesmo com todas essas características clínicas presentes, o diagnóstico de certeza é feito somente com o cariótipo (SÄVENDAHL, 2000; SAENGER et al., 2001; BATCH, 2002; WERTHER, 2003).

O uso de raspado de mucosa bucal para avaliar a presença de corpúsculo de Barr não deve ser usado para *screening* ou diagnóstico da síndrome. Este exame não tem sensibilidade e especificidade adequadas, uma vez que pacientes portadoras de X em anel, isocromossomo q e mosaicismo apresentam cromatina positiva, como em mulheres normais (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON GENETICS, 2003).

Motivado pela constatação de retardo no diagnóstico de algumas pacientes, tem-se tentado estabelecer critérios que orientem os médicos para a realização de um estudo de cariótipo. Estas orientações foram publicadas em revisões bibliográficas sobre a síndrome de Turner (SÄVENDAHL, 2000; BATCH, 2002) e encontram-se resumidas no quadro 1.

Com o conhecimento destes dados pode-se, avaliando cada caso, orientar a realização de cariótipo destas pacientes de modo racional.

QUADRO 1 – INDICAÇÕES PARA *SCREENING* PARA SÍNDROME DE TURNER

MENINAS COM UMA OU MAIS DAS SEGUINTE CARACTERÍSTICAS:

Estatura abaixo do 5º percentil

Pescoço alado

Linfedema

Atraso Puberal

Coarctação de Aorta

MENINAS CRESCENDO ACIMA DO 5º PERCENTIL, PORÉM COM DUAS OU MAIS DAS SEGUINTE CARACTERÍSTICAS:

Displasia de unhas

Palato em ogiva

4º metacarpo curto

Estrabismo

Outros fatores sugestivos seriam: problemas em habilidades não-verbais, pregas epicânticas, ptose palpebral, cúbito valgo, múltiplos nevus, malformações renais, válvula aórtica bicúspide, otite média de repetição e alterações visuais.

2.5 PUBERDADE E ESTATURA FINAL

Ranke, em 1983, na Alemanha, estudou o crescimento espontâneo em 150 pacientes com ST. Estas pacientes apresentaram uma redução proporcional de peso e comprimento ao nascimento, cerca de 1 e 1,2 DP abaixo da média, respectivamente (RANKE et al., 1983). A média de ganho de altura até os 3 anos de vida, foi semelhante ao de meninas normais, apesar de haver autores como Sävendahl, em 2000, constatando diminuição da VC desde 1 ano e 8 meses (RANKE et al., 1983; SÄVENDAHL, 2000). Após os 3 anos, na avaliação de Ranke, houve uma diminuição do ganho de altura, atingindo seu nadir em torno dos 14 anos. Não foi detectado nenhum estirão puberal, embora entre os 12-13 anos, a VC tenha sido significativamente maior, provavelmente, devido à produção dos andrógenos adrenais e ovarianos. O crescimento ocorreu por um maior período de tempo e a média de altura aos 19,5 anos foi de $146,8 \pm 5,8\text{cm}$, o correspondente a três desvios-padrão abaixo da média para meninas normais da Alemanha (RANKE et al., 1983).

Estudo semelhante, realizado por Massa et al., em 1990, avaliou crescimento e desenvolvimento em cem pacientes com ST sem tratamento prévio com GH ou anabolizantes (MASSA, 1990). A altura foi considerada final quando as pacientes atingiam 16 anos de idade óssea, o que corresponde a 99,6% da ossificação completa. Em relação ao crescimento, estas pacientes apresentaram uma diminuição progressiva da VC durante a infância e ligeiro aumento desta, entre 11 e 13 anos, seguido de rápido declínio, o qual representaria o estirão puberal de menor tempo e intensidade nestas meninas. O crescimento permaneceu lento e ocorreu até 20-22 anos, com uma estatura final média de $143,4 \pm 6\text{cm}$. Esta não foi significativamente diferente entre as paciente com ou sem puberdade espontânea, mas correlacionou-se com o tipo de cariótipo encontrado: pacientes com linhagens

celulares 46,XX tiveram maior estatura final do que pacientes 45,X e com alterações estruturais do cromossomo X (MASSA, 1990).

Essa informação reforça a encontrada em alguns estudos anteriores (SNIDER, 1974⁷, citado por LYON, 1985; PELZ et al., 1982), porém contradiz outros (PARK, 1983; DEMETRIOU, 1984) e é totalmente contrária ao trabalho de Lenko, onde as pacientes com cariótipo 45,X tiveram a maior estatura final (LENKO, 1988).

Observa-se, então, um importante déficit de crescimento com a estatura final cerca de 20cm abaixo da média para a população, variando obviamente com a etnia estudada (MASSA, 1990; NAERAA, 1991; RANKE et al., 1991; HAEUSLER et al., 1992; COHEN et al., 1995; CAREL et al., 1998; HOCHBERG et al., 1999; WASNIEWSKA et al., 2004) (tabela 1).

Lyon, em 1985, descreveu uma média para altura final em portadoras da síndrome, envolvendo diferentes nacionalidades de $143,3 \pm 6\text{cm}$ (LYON, 1985).

TABELA 1 - MÉDIA DA ALTURA FINAL EM ST EM DIFERENTES POPULAÇÕES

POPULAÇÃO ESTUDADA	MÉDIA DE ALTURA FINAL	REFERÊNCIA
Itália	$142,5 \pm 7\text{cm}$	RANKE, 1995
França	$142,6 \pm 5,6\text{cm}$	RANKE, 1995
Áustria	$143,8\text{cm}$	HAEUSLER, 1992
Alemanha	$146,9 \pm 7,2\text{cm}$	RANKE, 1991
Dinamarca	$146,8 \pm 5,8\text{cm}$	NAERAA, 1991
Bélgica	$143,4 \pm 5,6\text{cm}$	MASSA, 1990
Suecia	$146,9 \pm 7,8\text{cm}$	RANKE, 1994
Estados Unidos da América	$143,3 \pm 5,8\text{cm}$	RANKE, 1994
Japão	$139,5 \pm 3,5\text{cm}$	RANKE, 1994
Reino Unido	$142,9 \pm 6,8\text{cm}$	RANKE, 1994
Brasil	$138,7 \pm 6,6\text{cm}$	MARINI, 2004
	$144,8 \pm 6,4\text{cm}$	SETIAN et al., 1997

O eixo GH-IGF-1 foi estudado por alguns autores na suspeita de que a baixa estatura fosse proveniente de uma deficiência de hormônio de crescimento; contudo,

⁷SNIDER, M.E.; SOLOMON. I.L. Ultimate height in chromosomal gonadal dysgenesis without androgen therapy. **Am J Dis Child**, v.127, p.673-674, 1974.

esta deficiência não foi comprovada. Esses autores descreveram níveis subnormais de GH e de IGF-1, que estariam presentes também durante a fase puberal na ST (RANKE et al., 1987; WIT et al., 1992; SAS et al., 1999); mesmo assim, apenas estes achados não seriam suficientes para justificar a altura final encontrada.

Como já descrito, em virtude do processo de apoptose dos oócitos, há um quadro clínico de falência gonadal, caracterizado por um hipogonadismo hipergonadotrófico, ausência ou retardo puberal, amenorréia primária ou secundária e, ainda, infertilidade. Porém, em algumas pacientes o processo de fibrose não é total, havendo casos descritos de puberdade espontânea e até fertilidade em pacientes com ST, geralmente em pacientes com mosaicismos ou alterações estruturais do segundo cromossomo X (WEISS, 1971⁸, citado por SAENGER, 1996; PARK, 1983; HIBI et al., 1991; LIPPE, 1993; MAZZANTI et al., 1994).

Na tentativa de avaliar a incidência de puberdade espontânea na ST, Pasquino et al., reuniram, em um estudo multicêntrico, 522 pacientes maiores de 12 anos de idade, com os mais variados cariótipos (PASQUINO et al., 1996):

- a. 52,1% - 45,X;
- b. 19,9% - mosaico com alteração estrutural na segunda linhagem X;
- c. 13,2% - mosaico sem alteração estrutural na segunda linhagem X;
- d. 14,8% - alteração isolada no X.

Das 522 pacientes, oitenta e quatro (16,1%) apresentaram menarca espontânea: 25 (9,2%) com cariótipo 45,X, 9 (8,7%) com cariótipo 45,X/46,XX com anormalidades estruturais; 28 (40,6%) 45,X/46,XX e 22 (28,6%) apenas com alterações estruturais no X. A puberdade foi considerada espontânea quando ocorreu desenvolvimento de broto mamário sem indução estrogênica, fato ocorrido na idade cronológica média de $11,8 \pm 1,3$ anos, semelhante a meninas normais. A

⁸WEISS, L. Additional evidence of gradual loss of germ cells in this pathogenesis of streak ovaries in Turner's syndrome. **J Med Genet**, v.8, p.540-544, 1971.

puberdade, com ciclos menstruais regulares, foi mantida em 45,5% das 84 pacientes e 33,4% evoluíram com amenorréia secundária, necessitando de terapia de reposição estrogênica. Ocorreu gravidez com sucesso em três pacientes. Em relação às dosagens hormonais, os níveis de FSH e LH foram maiores em pacientes com ausência ou retardo puberal, com menores volumes ovarianos evidenciados por ultra-sonografia (PASQUINO et al., 1996).

2.6 TRATAMENTO

Múltiplos tratamentos já foram estudados na tentativa de melhorar a estatura final e promover o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários destas pacientes (URBAN, 1979⁹, citado por BATCH, 2002; RANKE et al., 1991).

O uso de andrógenos e estrógenos foi a primeira tentativa de melhorar a altura final na ST. Muitas investigações com andrógenos isolados foram realizadas, porém, constatou-se apenas um modesto aumento da estatura final (URBAN, 1979; RANKE et al., 1991).

Com a aprovação do GH para o tratamento da baixa estatura na ST, novas perspectivas surgiram para potencializar o crescimento dessas meninas (VAN DEN BROECK et al., 1995; KARL et al., 1995; ROSENFELD et al., 1998; HOCHBERG et al., 1999; RANKE et al., 2002; PAREREN et al., 2003).

2.6.1 Estrogênio

Uma das principais características da ST é o infantilismo sexual, causado pela degeneração precoce do tecido ovariano, definindo esta síndrome como um tipo de disgenesia gonadal (KAVOUSSI, 2006). Embora algumas destas pacientes iniciem espontaneamente o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários

⁹URBAN, M.D. et al. Oxandrolone therapy in patients with Turner syndrome. **J Pediatr**, v.94, p.823-827, 1979.

(SAENGER et al., 2001), apenas 12 - 16,1% alcançam a menarca (PASQUINO et al., 1996; DAVENPORT, 2003; OSTBERG, 2003). Destas, 1-5% mantêm ciclos menstruais regulares (STRATAKIS, 1994; SAENGER et al., 2001) e, raramente, gestação (STRATAKIS, 1994; DAVENPORT, 2003).

Em virtude disto, o uso de estrogênio exógeno, com a finalidade de estimular o desenvolvimento dos caracteres sexuais e a associação de progestágenos para manter ciclos menstruais regulares, tem sido rotineiramente empregado (STRATAKIS, 1994; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON GENETICS, 2003; STRATAKIS, 2005; KAVOUSSI, 2006).

Quanto ao uso destes medicamentos, a principal indagação é a de qual a idade ideal para se iniciar a reposição estrogênica, visto que o estrogênio estimula o fechamento da cartilagem epifisária podendo, portanto, influenciar negativamente na estatura final (MARTINEZ et al., 1987; VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, 1990; EVEN, 1998; SAENGER et al., 2001; BATCH, 2002; STRATAKIS, 2005).

Muitos trabalhos recomendam o início da reposição deste hormônio entre 12 e 15 anos de idade cronológica (SAENGER, 1993; SAENGER, 1996; SAENGER et al., 2001; BATCH, 2002; KAVOUSSI, 2006), dependendo, principalmente, do tempo prévio de uso do GH e do crescimento obtido com este. Todavia, o início da reposição não deve ser muito postergado; não só devido à influência negativa que a ausência dos caracteres sexuais secundários provoca nestas meninas (BENDER, 1994; LAGROU et al., 1998), mas, principalmente, pelo pouco ganho de massa óssea quando o estrogênio está ausente (40-50% do pico de massa óssea é adquirido na adolescência), aumentando o risco de osteopenia e osteoporose (RUBIN, 1998; BATCH, 2002; HANTON et al., 2003).

Hanton et al., em 2003, avaliaram um grupo de 45 mulheres portadoras da síndrome após os 30 anos de idade e estudaram a associação entre a aderência à reposição de estrogênio/progestágenos e a massa óssea de cada uma delas. As pacientes foram divididas em dois grupos: 34 pacientes no grupo de aderentes ao

tratamento (mais de 75% do tempo com tratamento regular) e 11, no grupo de não aderentes (menos de 75% do tempo). Como resultado, observaram que a massa óssea na densitometria de coluna lombar foi significativamente menor no segundo grupo, com volume ósseo, em média, 20% inferior. Seis pacientes do grupo não aderente apresentaram osteoporose, com três delas desenvolvendo fratura com compressão vertebral, enquanto nenhum caso foi descrito no grupo com tratamento regular (HANTON et al., 2003).

O uso de estrogênios conjugados ou etinilestradiol por via oral, além de *patches* e gel, já foram descritos na literatura (STRATAKIS, 1994; VAN DEN BROECK et al., 1995; HOCHBERG et al., 1999; QUIGLEY et al., 2002; MASSA et al., 2003; STRATAKIS, 2005; SORIANO-GUILLEN et al., 2005; DAVENPORT, 2006).

Chernausek et al., em 2000, estudaram a utilização de estrogênio conjugado associado a progestágenos, em pacientes com idade cronológica entre 12 e 15 anos, da seguinte forma: início com 0,3mg/dia, via oral por 6 meses, seguidos de 0,625mg/dia no semestre seguinte e, após 1 ano do início, associação de estrogênio conjugado com acetato de medroxiprogesterona na dose de 10mg/dia, durante 10 dias no mês. A indução puberal ocorreu progressivamente, simulando o que ocorre fisiologicamente (CHERNAUSEK et al., 2000). Esquema semelhante é descrito em outros trabalhos (STRATAKIS, 1994; BATCH, 2002; STRATAKIS, 2005) e é adotado na UEP.

Já Piippo et al., utilizaram estradiol na forma de gel, iniciando reposição em pacientes com idade cronológica acima de 12 anos e idade óssea maior do que 9 anos. A dose inicial foi de 0,1mg/dia, durante o primeiro ano (equivalente a 0,04mg de estrogênio conjugado); 0,2mg/dia no segundo ano, 0,5mg/dia no terceiro, seguido de 1mg/dia e 1,5mg/dia no quarto e quinto ano, respectivamente. Acetato de medroxiprogesterona foi adicionado ao esquema terapêutico no terceiro ano. Este modo de reposição promoveu desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários

de modo satisfatório, além de evitar a primeira passagem do estrogênio pelo fígado (PIIPPO et al., 2004).

Independentemente do esquema de reposição estrógeno/progestágenos utilizado, o mais importante para estas pacientes é obter um desenvolvimento puberal mais próximo do normal, diminuindo os problemas emocionais e melhorando o ganho de massa óssea. Para isso, reforça-se a necessidade de um diagnóstico precoce, com recuperação adequada do crescimento para que possa induzir a puberdade em época fisiologicamente normal (HOCHBERG et al., 1999; PAREREN et al., 2003; WASNIEWSKA et al., 2004).

2.6.2 Oxandrolona

A oxandrolona (*17 β -hidroxi-17 α -metil-2-oxa-5 α -androstane-3-one*) é uma substância de ação anabolizante que não sofre aromatização em tecidos periféricos, possuindo ação androgênica leve (HAEUSLER, 1998).

Este agente tem sido utilizado no tratamento de baixa estatura presente na Síndrome de Turner, com resultados controversos (SYBERT, 1984; HAEUSLER, 1998).

Em 1990, Crock et al. estudaram os efeitos a curto e longo prazo da oxandrolona em um grupo de 35 pacientes australianas com idade cronológica entre 8,2 e 16 anos (média de 12,9 anos). Estas pacientes receberam oxandrolona em doses que variaram entre 0,07 – 0,26mg/kg/dia por uma média de 33 meses (12-72 meses). Obtiveram um aumento na VC, o qual se manteve nos dois primeiros anos. Das 35 pacientes, 23 alcançaram estatura final, apresentando um ganho médio de 5cm, com melhores respostas em pacientes mais jovens (CROCK et al., 1990).

Haeusler et al. avaliaram a influência de anabolizantes associados ao GH sobre o crescimento. Um grupo de 39 pacientes com ST, média de idade de 9,5 anos, foi dividido em dois subgrupos: (1) as que receberam GH na dose de 12 - 18UI/m²/semana associado à oxandrolona na dose de 0,0625mg/kg/dia e (2)

aquelas com GH, na mesma dose, associada à testosterona na dose de 5mg por via intramuscular, a cada 15 dias. O tratamento durou entre 4 e 7,7 anos com um ganho médio em estatura de $9,3 \pm 4,9$ cm. Ao comparar os dois agentes anabolizantes utilizados, o grupo de pacientes tratadas com oxandrolona manteve a VC maior após o segundo ano de tratamento (HAEUSLER et al., 1995).

Sabendo que a oxandrolona, por não sofrer aromatização, possui menores efeitos virilizantes do que a testosterona; restava comparar os efeitos daquela quando associada ao GH e ao estrogênio. Nilsson et al., em 1995, estudaram a resposta do crescimento em 45 pacientes com ST que apresentavam idade cronológica (9-16 anos), idade óssea (8-12,5 anos), VC, estatura, EA e cariótipos semelhantes. Elas foram divididas em três grupos: (1) 13 pacientes utilizaram apenas oxandrolona na dose de 0,1mg/kg/dia; (2) 17 pacientes utilizaram a mesma dose de oxandrolona associada ao GH na dose de 0,1UI/kg/dia e (3) 15 pacientes fizeram o mesmo tratamento que o grupo anterior, associado ao etinilestradiol na dose de 100ng/kg/dia. Após o primeiro ano de tratamento, o maior aumento do desvio-padrão de altura foi alcançado pelo grupo que utilizou GH e oxandrolona, com média de ganho de estatura de $8,5 \pm 4,6$ cm. Neste grupo, 73% das pacientes obtiveram estatura final acima de 150cm (média de $154,2 \pm 6,6$ cm); enquanto, nos outros dois grupos esta percentagem foi de 61% e 60% (KARL et al., 1995).

Joss et al., em 1984, sugeriram o uso da oxandrolona somente após os nove anos de idade óssea, quando normalmente há aumento da secreção dos andrógenos adrenais (JOSS, 1984¹⁰, citado em KARL et al., 1995).

Shu et al., em 2000, associaram a oxandrolona à terapia com GH, quando a VC era menor de 4 cm/ano e/ou idade cronológica maior que 14 anos, com idade óssea superior a 9 anos. A VC foi maior que 4 cm/ano durante 5 anos de uso da medicação e a altura final, em meninas japonesas, foi de $150,3 \pm 4$ cm (SHU, 2000).

¹⁰ JOSS, E.; ZUPPINGER, K. Oxandrolone in girls with Turner's syndrome. **Acta Paediatr Scand**, v.73. p. 674-679, 1984.

Em recente trabalho de revisão publicado em 2006, Donaldson et al. descreveram que o uso da oxandrolona, quando associada ao GH, melhora a VC, comprovando os resultados dos trabalhos anteriormente descritos. Nesta mesma revisão, os autores ainda descrevem um trabalho do Reino Unido utilizando dose *standard* de GH (1UI/kg/semana) associado a placebo ou oxandrolona (dose de 0,05mg/kg/dia e dose máxima de 2,5mg) em pacientes acima de 9 anos e ainda, randomização para introdução de estrogênio com 12 e 14 anos. Mais de cem pacientes estão envolvidas neste estudo desde 1999, com previsão de término para 2007 e, até o momento, não foram observados efeitos adversos com o uso de oxandrolona (DONALDSON et al., 2006).

Quanto a suspensão deste fármaco, os autores usam como base a VC inferior a 2 cm/ano (BAREILLE, 1997).

Em suma, a oxandrolona mostrou-se um agente potencializador da ação do GH, mantendo uma VC maior e por mais tempo, comprovando ser benéfico na melhora da altura final destas pacientes (STAHNKE, 1992; KARL et al., 1995; JOSS, 1997; ROSENFELD et al., 1998; SAENGER, 1999).

2.6.3 Hormônio de Crescimento Sintético (GH)

O hormônio de crescimento não recombinante começou a ser usado em pacientes com Síndrome de Turner como tentativa de melhorar a VC e a estatura final, em 1960, por Escamilla et al. (ESCAMILLA, 1960¹¹; citado por SCHEPPER et al., 1994). Em 1971, Tanner e Whitehouse utilizaram a mesma substância em cem meninas portadoras de ST por um intervalo de 1 a 7 anos de tratamento, porém sem

¹¹ESCAMILLA, R.F. et al. Clinical experience with human growth hormone in pituitary infantilism and in gonadal digenesis. **Acta Endocrinol**, v.35: p.253, 1960.

grande êxito (TANNER e WHITEHOUSE, 1971¹²; citado por VAN DEN BROECK et al., 1995).

O primeiro estudo científico a comprovar uma melhora na estatura final com o uso de altas doses de GH recombinante (1UI/kg/sem) em ST foi publicado por Rosenfeld, em 1998 (ROSENFELD et al., 1998). Desde então, múltiplos trabalhos de pesquisa sobre a eficácia e benefícios deste tratamento vêm sendo realizados (HOCHBERG et al., 1999; RANKE et al., 2002; PAREREN et al., 2003; MASSA et al., 2003)

Em 1999, Hochberg et al. avaliaram 49 pacientes com idade cronológica entre 7 e 14 anos (média de $10,7 \pm 1,4$ anos) e idade óssea inferior a 12 anos; usando dose de GH de $2,4\text{UI}/\text{m}^2/\text{d}$ ($0,1\text{UI}/\text{kg}/\text{dia}$ ou $0,7\text{UI}/\text{kg}/\text{semana}$) até que a VC fosse inferior a 2 cm/ano em 2 anos e idade óssea maior do que 15 anos. A altura final média das pacientes tratadas foi de $147,3 \pm 4,9\text{cm}$; $4,4\text{cm}$ maiores do que a do grupo controle (HOCHBERG et al., 1999).

Em 2002, Ranke publicou o primeiro estudo de *follow-up*, envolvendo 188 meninas portadoras da síndrome que iniciaram tratamento após onze anos de idade, usando GH na dose de $0,9\text{UI}/\text{kg}/\text{semana}$ ($3,6\text{UI}/\text{m}^2/\text{dia}$ ou $0,13\text{UI}/\text{kg}/\text{dia}$) até atingirem a idade óssea de 15 anos. Este estudo teve uma duração média de 4,5 anos e o ganho final de estatura foi de 6cm ($-1,3$ a 13cm) (RANKE et al., 2002).

Van Pareren, em 2003, publicou estudo envolvendo crianças mais novas: 69 meninas com idade entre 2 e 11 anos, média de 6,6 anos. Estas pacientes foram divididas em três grupos: 23 delas realizaram tratamento com dose constante de GH de $4\text{UI}/\text{m}^2/\text{dia}$ ($0,15\text{UI}/\text{kg}/\text{dia}$ ou $1\text{UI}/\text{kg}/\text{semana}$); outras 23 utilizaram esta dose por um ano e, posteriormente, aumentaram a dose para $6\text{UI}/\text{m}^2/\text{d}$ ($0,22\text{UI}/\text{kg}/\text{dia}$ ou $1,5\text{UI}/\text{kg}/\text{semana}$) e por fim, mais 23 pacientes usaram $4\text{UI}/\text{m}^2/\text{d}$ no 1º ano, $6\text{UI}/\text{m}^2/\text{d}$

¹² TANNER, J.M. et al. Effect of human growth hormone treatment for 1 to 7 years on growth of 100 children, with growth hormone deficiency, low birthweight, inherited smallness, Turner's syndrome, and others complaints. **Arch Dis Child**, v.46, p.745-782, 1971.

no 2ºano e $8\text{UI}/\text{m}^2/\text{d}$ ($0,3\text{UI}/\text{kg}/\text{dia}$ ou $2\text{UI}/\text{kg}/\text{semana}$) nos anos seguintes. A duração média do tratamento foi de $8,6 \pm 1,9$ anos e o ganho final foi de $11,9 \pm 3,6\text{cm}$, $15,7 \pm 3,5\text{cm}$ e $16,9 \pm 5,2\text{cm}$ no primeiro, segundo e terceiro grupos, respectivamente, (PAREREN et al., 2003).

Também em 2003, Massa et al. avaliaram 186 pacientes com média de idade de 6 anos que usaram GH na dose de $1\text{UI}/\text{kg}/\text{semana}$ por $5,2 \pm 2,6$ anos, com ganho de $8,3\text{cm}$ (MASSA et al., 2003).

Estudos como estes demonstram a influência da utilização do hormônio de crescimento na estatura final das pacientes com ST, com melhores resultados quando iniciado em idade menor, fato este que depende também de um diagnóstico mais precoce.

Paralelo a avaliação da resposta ao GH, inúmeros estudos tentam definir as idades cronológica e óssea ideais para iniciar a terapia, de modo a ter uma resposta efetiva sem prejudicar a estatura final (VAN DEN BROECK et al., 1995; CHERNAUSEK et al., 2000; PAREREN et al., 2003).

Van Den Broeck, em 1995, observou respostas menos efetivas quando a idade óssea inicial era superior a 11 anos e meio (VAN DEN BROECK et al., 1995), concordando com as publicações do estudo multicêntrico americano do mesmo ano (ATTIE et al, 1995).

Três anos após, Plotnick et al., no estudo do *The National Cooperative Growth Study Experience* (NCGS), observou em um grupo de 2.475 meninas com ST e reposição de GH, em que a resposta destas ao tratamento correlacionava-se com a menor idade cronológica inicial, duração do tratamento, número de aplicações semanais e idade mais tardia de início de estrogênio (PLOTNICK et al., 1998).

Outros estudos, iniciando a reposição do hormônio de crescimento com idade cronológica média de 6 anos, obtiveram uma percentagem maior de meninas com altura final acima de 150cm , a qual corresponde ao terceiro percentil da normalidade de meninas não portadoras de Síndrome de Turner (MASSA et al.,

2003; WASNIEWSKA et al., 2004). Saenger, em 2001, defende a proposta de iniciar hormônio de crescimento tão logo a estatura torne-se inferior ao 5º percentil de estatura para curvas de meninas normais (SAENGER et al., 2001).

Davenport, em 2006, demonstrou a segurança do uso de GH em meninas tão jovens quanto 9 meses e além de recomendar o início do tratamento logo que a estatura esteja abaixo do segundo desvio-padrão negativo para meninas normais (DAVENPORT, 2006).

E qual seria a dose ideal para uma resposta satisfatória? Em 1996, foram publicados dois trabalhos europeus avaliando a VC e dose de GH utilizada (BERTRAND et al, 1996; TEUNENBROEK et al., 1996).

Na França, 97 meninas com ST, com idade cronológica entre 4,8 e 16,5 anos foram divididas em dois grupos: um com GH na dose de 0,45UI/kg/semana (0,06UI/kg/dia) e outro com 0,9UI/kg/semana (0,12UI/kg/dia). Após um ano de tratamento, todas usaram esta última dose por mais dois anos. O ganho final foi maior no grupo que usou a dose maior e por mais tempo (BERTRAND et al, 1996).

Na Holanda, 68 meninas com ST, com idade cronológica entre 2 e 11 anos foram divididas em três grupos: o primeiro utilizou 0,15UI/kg/dia (1UI/kg/semana ou 4UI/m²/dia) por 4 anos; o segundo utilizou esta dose por um ano, seguida de 0,22UI/kg/dia (1,5UI/kg/semana ou 6 UI/m²/dia) por mais três anos; e, por fim, o terceiro utilizou 0,15UI/kg/dia por um ano, seguido de 0,22UI/kg/dia por mais um ano, seguido de 0,3UI/kg/dia (2UI/kg/semana ou 8UI/m²/dia) no terceiro e quarto ano. O ganho estatural variou de acordo com a dose: 12,4 ± 2,8cm, 15,3 ± 3,1cm e 15,7 ± 2,5cm, respectivamente. Porém a diferença não foi significativa entre os dois últimos grupos (TEUNENBROEK et al., 1996).

Subsequentemente, outros foram publicados, avaliando o ganho em estatura final determinada com diferentes doses de GH (SAS et al., 1999; RANKE et al., 2002; PAREREN et al., 2003; WASNIEWSKA et al., 2004).

O grupo holandês, três anos após as publicações anteriores, reavaliou os mesmos grupos após o término de crescimento, encontrando ganhos médios de 16,5, 19,6 e 21,2cm para os grupos em ordem crescente de dose. Este trabalho concluiu que a dose adequada era de 4UI/m²/d ou 0,15UI/kg/dia (SAS et al., 1999). Em 2003, ainda avaliando o mesmo grupo, após 8,6 ± 1,9 anos de tratamento, comprovou que não houve diferença significativa do ganho entre os dois grupos de maior dose e que a melhor resposta ocorreu em pacientes que iniciaram o tratamento precoce, em média com 6,6 anos (PAREREN et al., 2003).

Na Alemanha, Ranke avaliou 188 meninas tratadas com 4UI/m²/d de GH. Após 4,5 anos de tratamento, obteve ganho de 6cm; valor menor que o grupo holandês, porém, aqui, as pacientes tinham mais de 11 anos de idade cronológica (RANKE et al., 2002).

Em 2004, grupo italiano utilizou a dose de GH de 1UI/kg/semana em 29 pacientes com idade cronológica menor que 6 anos, obtendo um ganho final de 1,46 ± 0,88 DP (WASNIEWSKA et al., 2004). A dose foi efetiva para melhora da estatura final, mas o tratamento foi iniciado precocemente.

Todos estes trabalhos concordam que, desde que iniciado precocemente, o uso do hormônio de crescimento é capaz de aumentar a estatura final, como confirma recente publicação americana (DAVENPORT, 2006).

Todavia, nem sempre o diagnóstico é realizado antes dos seis anos e muitos outros fatores influenciam as respostas dessas pacientes ao GH. Em 1995, Van Den Broek et al. encontraram uma resposta menor ao tratamento em meninas com idade óssea superior a 11,5 anos e estatura de início acima de 140cm; descrevendo como fatores positivos para maior estatura final a EA elevada (principalmente a altura materna), o maior atraso na idade óssea, dose de GH utilizada e a resposta, em VC, no primeiro ano de tratamento (KARL et al., 1995). No mesmo ano, Cohen correlacionou a altura final e EA, reforçando a sua associação com a EA, especificamente com a altura da mãe (COHEN et al., 1995).

As disparidades de respostas encontradas por diferentes autores poderiam ser devidas a pequenas amostras, diferentes idades cronológicas de início de reposição de GH e de estrogênio, além da etnia e do alvo genético (HOCHBERG et al., 1999). Sas et al., em 1999, descreveram os resultados de tratamento em 68 portadoras de ST, com idade entre 2 e 11 anos, tratadas com GH e que receberam reposição estrogênica somente após 4 anos de uso isolado de GH e com idade cronológica maior que 12 anos. A conclusão foi de que a melhor resposta foi encontrada naquelas que iniciaram tratamento precocemente e com dose ideal de $4\text{UI}/\text{m}^2/\text{d}$ (equivalente a $0,15\text{UI}/\text{kg}/\text{d}$ ou $1\text{UI}/\text{kg}/\text{semana}$) (SAS et al., 1999). A idéia de que quanto maior o tempo de uso isolado de GH, melhor a resposta, também foi referida por Saenger et al., quando confrontaram dados de meninas que iniciaram reposição estrogênica com 12 e 15 anos (SAENGER, 1999).

Massa et al. conseguiram um ganho de estatura final de 8,3cm, em relação a meninas sem tratamento com GH, na dose de $1\text{UI}/\text{kg}/\text{sem}$ e com início de reposição estrogênica entre 12 e 15 anos. Para eles, os principais fatores determinantes de uma boa resposta foram: altura inicial, idade cronológica precoce e EA (MASSA et al., 2003).

Em 2005, Soriano-Guillen, em estudo envolvendo 704 pacientes tratadas com GH e estrogênio, encontrou, após $9,3 \pm 2,9$ anos de tratamento, associação entre a resposta do crescimento e os seguintes fatores (SORIANO-GUILLEN et al., 2005):

- a. Idade de início do tratamento – aumento de 3,1cm por ano de tratamento;
- b. Tempo de tratamento – aumento de 1,5cm por ano a mais de tratamento;
- c. Idade de início da puberdade;
- d. Dose e frequência de uso GH – o aumento de $0,2\text{UI}/\text{kg}/\text{semana}$ esteve associado a um aumento de 0,8cm para dose entre 0,5 e $0,7\text{UI}/\text{kg}/\text{semana}$ e de 0,6cm para dose entre 0,7 e $0,9\text{UI}/\text{kg}/\text{semana}$. Pacientes que usaram

GH por 7 dias da semana foram 0,8cm maiores do que as que usaram apenas seis dias.

Conclui-se, portanto, que o início precoce do tratamento, com conseqüente maior tempo de uso de GH sem associação com estrogênio, pelo menos por quatro anos, segundo alguns autores (WASNIEWSKA et al., 2004), seria a opção mais adequada para estas pacientes (ATTIE et al., 1995; TEUNENBROEK et al., 1996; PLOTNICK et al., 1998; HOCHBERG et al., 1999; SAENGER, 1999; SAS et al., 1999; RANKE et al., 2000; PAREREN et al., 2003; SORIANO-GUILLEN et al., 2005; DAVENPORT, 2006).

E até quando deveria se estender o uso desta droga?

Todos os trabalhos de pesquisa que tentam estabelecer um limite de quando suspender o GH, geralmente se baseiam no declínio da VC e na idade óssea (MASSA, 1990; ATTIE et al., 1995; KARL et al., 1995; CAREL et al., 1998; PLOTNICK et al., 1998; HOCHBERG et al., 1999; SAS et al., 1999; CHERNAUSEK et al., 2000; RANKE et al., 2000; SCHWEIZER et al., 2000; JOHNSTON et al., 2001; REITER et al., 2001; QUIGLEY et al., 2002; RANKE et al., 2002; PAREREN et al., 2003; MASSA et al., 2003; SORIANO-GUILLEN et al., 2005; THE CANADIAN GROWTH HORMONE ADVISORY COMMITTEE, 2005; DAVENPORT, 2006). Na ausência de tratamento, as meninas portadoras de Síndrome de Turner mantêm um crescimento lento, que se prolonga até 20-22 anos de vida. Com o advento do hormônio de crescimento, estabeleceram-se duas fases relacionadas ao término de crescimento: (1) idade de suspensão do tratamento com GH e (2) idade da altura final. No primeiro, a grande maioria usa como critério a suspensão da terapia quando a VC é inferior a 3 cm/ano (SORIANO-GUILLEN et al., 2005) ou 2 cm/ano (KARL et al., 1995; SAS et al., 1999; SAS et al., 1999; PAREREN et al., 2003) nos últimos doze meses e/ou uma idade óssea acima de 13 anos (CAREL et al., 1998; SORIANO-GUILLEN et al., 2005). Para determinação da idade da altura final, alguns trabalhos utilizam a medida de VC inferior a 1 cm/ano (HOCHBERG et al., 1999; MASSA et al., 2003; SORIANO-GUILLEN

et al., 2005; DAVENPORT, 2006), já outros, preferem 0,5 cm/ano (RANKE et al., 2000). Em relação à idade óssea, os trabalhos utilizam valores que variam entre 13 anos e 6 meses e 16 anos (PLOTNICK, 1998; HOCHBERG et al., 1999; RANKE et al., 2000; SCHWEIZER et al., 2000; RANKE et al., 2002; QUIGLEY et al., 2002; PAREREN et al., 2003; SORIANO-GUILLEN et al., 2005; THE CANADIAN GROWTH HORMONE ADVISORY COMMITTEE, 2005; DAVENPORT, 2006), parecendo esta última mais fidedigna, uma vez que corresponde a 99,6% da maturação óssea (SORIANO-GUILLEN et al., 2005). Alguns autores utilizam o fator tempo após suspensão do GH como base para medida de estatura final; variando entre 3 e 12 meses (KARL et al., 1995; SAS et al., 1999; JOHNSTON et al., 2001).

Na UEP, suspendeu-se o GH com a idade óssea de 13 anos e 6 meses e/ou VC inferior a 2,0cm. Quanto à estatura final, aferimos após 1 ano da suspensão do tratamento com GH e/ou VC inferior a 1cm.

O uso de GH tem se mostrado seguro e efetivo no tratamento de meninas com ST. Os efeitos colaterais são pouco freqüentes. Já foram relatados: aumento da escoliose e de nevus, alopecia, edema, hipertensão intracraniana, pancreatite, aumento da glicemia de jejum e pós-prandial e diminuição dos níveis de colesterol total com aumento dos níveis de triglicerídeos (ATTIE et al., 1995; SAENGER, 1999; QUIGLEY et al., 2002; CAREL et al, 2005).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO

Realizou-se um estudo retrospectivo, observacional, por meio de revisão de prontuários de pacientes com ST tratadas entre janeiro de 1974 até junho de 2006 na Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR). Eventualmente, algumas pacientes do grupo controle foram tratadas na Unidade de Ginecologia do mesmo hospital. Após o término do crescimento as pacientes foram encaminhadas ao Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Paraná (SEMPR) do Departamento de Clínica Médica para realização de densitometria óssea.

3.2 POPULAÇÃO ESTUDADA

Foram avaliadas 174 pacientes com o diagnóstico de ST, selecionadas por meio do código internacional de doenças (CID 9 e10) no sistema de informação hospitalar do HC-UFPR e por cadastro da própria UEP. O diagnóstico foi confirmado por meio de cariótipo em células de sangue periférico, com contagem mínima de vinte células. Excepcionalmente, em algumas pacientes, o diagnóstico foi confirmado por meio de cromatina sexual em pesquisa de células de esfregaço bucal, coradas com orceína Gurr sintética.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR (anexo 1).

3.2.1 Critérios de Inclusão

Pacientes com ST que foram atendidas no período de janeiro de 1974 a junho de 2006 e que permaneceram em acompanhamento até o término do crescimento. Este marco foi definido como VC inferior a 2 cm/ano aferida em 12

meses (SAS et al., 1999; HOCHBERG et al., 1999; QUIGLEY et al., 2002; PAREREN et al., 2003; THE CANADIAN GROWTH HORMONE ADVISORY COMMITTEE, 2005) e/ou idade óssea maior ou igual a 16 anos (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON GENETICS, 2003; SORIANO-GUILLEN et al., 2005).

Por estes critérios, apenas 76 pacientes foram incluídas neste trabalho, tendo sido subdivididas em grupos de acordo com o tratamento:

1. Grupo A: pacientes não tratadas com objetivo de melhora da estatura final; utilizaram apenas estrogênio (E) com ou sem progestágenos (P); n = 16;
2. Grupo B: pacientes que utilizaram oxandrolona para promoção do crescimento e reposição hormonal para indução puberal; n = 21;
3. Grupo C: pacientes que utilizaram GH associado à oxandrolona para promoção do crescimento e reposição hormonal (E+P); n = 39.

3.2.2 Critérios de Exclusão

Pacientes em tratamento e que não alcançaram a estatura final (n = 43) e aquelas que abandonaram o tratamento durante o período de acompanhamento (n = 55). Destas 55, apenas uma pequena parcela abandonou o tratamento com GH associado à oxandrolona (n = 3) e algumas (n = 9) tinham participado de uma pesquisa que avaliava a resposta do crescimento ao GH, na qual esta medicação foi disponibilizada por apenas dois anos.

3.3 PROTOCOLO DE ESTUDO

Foi elaborado um protocolo para a coleta de dados dos prontuários (apêndice 1) contendo os seguintes itens:

1. Dados de nascimento: data do nascimento, idade gestacional, tipo de parto, peso e comprimento ao nascimento;
2. Estatura alvo (EA)

3. Cariótipo e/ou cromatina sexual

4. Quadro clínico: edema de mãos e/ou pés, *pterygium coli*, hipertelorismo ocular, ptose palpebral, estrabismo, alopecia, palato em ogiva, má implantação dentária, micrognatia, base nasal alargada, baixa implantação de cabelos, baixa implantação de orelhas, aumento da distância intermamilar, tórax em escudo, cúbito valgo, geno valgo, quarto/quinto metacarpo curto, clinodactilia, sinal de Madelung, unhas pequenas e hiperconvexas, escoliose, cifose, exostose de joelhos, vitiligo, nevus pigmentar, infecção do trato urinário de repetição, otite média aguda de repetição, coarctação de aorta, outras alterações cardíacas.

5. Pesquisa de doenças auto-imunes diagnosticadas durante o acompanhamento: *Diabetes mellitus* tipo 1, tireoidite de Hashimoto, doença de Graves e doença celíaca;

6. Alterações cardíacas e renais diagnosticadas durante o período;

7. Estudo dos órgãos genitais externos e internos: caracteres sexuais secundários, grau de evolução puberal, menarca espontânea ou induzida, avaliação ecográfica de útero e ovários;

8. Tratamento utilizado: (a) hormônio de crescimento; (b) oxandrolona; (c) estrogênio; combinações (a+b, b+c, a+b+c);

9. Avaliação da resposta ao tratamento utilizado: avaliação realizada no início do tratamento, semestralmente até o segundo ano e depois, anualmente, até término de crescimento. As variáveis analisadas nestes períodos foram: peso, estatura, escore Z de peso e de estatura, VC, idade óssea e previsão de estatura final, estadio puberal (TANNER, 1962) e eventos adversos das medicações.

As pacientes que realizaram densitometria óssea (DMO) foram avaliadas quanto à presença de osteopenia e/ou osteoporose e o tipo de tratamento.

Após completar estes dados, foram calculados:

- a. Estatura alvo (EA) em centímetros pela equação: $EA = [(Estatura\ do\ pai - 13) + Estatura\ da\ mãe] \div 2$.
- b. Índice de massa corpórea (kg/m^2), calculado pela fórmula: $IMC = P\ (kg) / E^2\ (m)$
- c. Velocidade de Crescimento (cm/ano), calculada com base nos dados de estatura entre um período mínimo de 6 meses e máximo de 1 ano.
- d. Previsão de estatura final, calculada com base na idade óssea (GREULICH-PYLE, 1959) pelo método de Bayley-Pinneau (BAYLEY-PINNEAU, 1952).

Foram utilizados como referências os gráficos do *National Center for Health Statistics/Center for Disease Control and Prevention/2000* (NCHS/CDC/2000) para peso, estatura e índice de massa corpórea (IMC) (HAMILL et al., 1979). Os valores de estatura foram obtidos em centímetros e os escores Z calculados segundo as curvas do NCHS (Z/NCHS) e de Lyon (Z/Lyon) (LYON, 1985).

3.4 AVALIAÇÃO CLÍNICA

As avaliações clínicas foram realizadas por médicos residentes de Endocrinologia Pediátrica e de Pediatria, sob a supervisão dos professores da UEP-HC-UFPR no período acima citado, em intervalos que variaram de 4 a 6 meses. O acompanhamento foi realizado de forma padronizada, seguindo protocolo implementado na UEP desde o ano de 1997.

As pacientes foram indagadas sobre menarca, uso das medicações em questão, aderência ao tratamento e sintomas que pudessem sugerir doenças autoimunes ou eventos adversos das medicações.

O peso foi obtido em balança mecânica, marca Filizolla® (São Paulo, SP), com capacidade máxima para 150 kg, subdividida em 100 g, aferida antes da pesagem.

A estatura foi aferida em estadiômetro de alumínio fixo em parede plana (Stadiometer Mode S100, Ayrton Corporation[®], Prior Lake, Minesota), com precisão de 0,1cm.

No exame clínico foi dado ênfase aos dados vitais, resposta da estatura e VC ao tratamento, desenvolvimento de caracteres sexuais secundários.

3.5 AVALIAÇÃO LABORATORIAL

3.5.1 Pesquisa de Doença Auto-ímmunes

A pesquisa de doenças auto-ímmunes foi realizada por meio de dosagens séricas de glicemia de jejum, hemoglobina glicosilada (HbA1c), TSH, T₄ livre, T₄ total, anticorpos anti-tireoidianos (anticorpo antiperoxidase - AATPO, anticorpo anti-tireoglobulina - AATg, anticorpo estimulador da tireóide – TRAb) e anticorpo anti-endomísio (EmA).

A determinação da glicemia foi realizada pelo método enzimático, glucose Hexokinase II (Advia 1650, Bayer Corporation, Tarryton, NY).

TSH, T₄ livre e total, AATPO e AATg foram dosados no analisador Immulite 2000[®] (DPC, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA) por imunoensaio competitivo de fase sólida de enzimas químioluminosas para T₄ total; imunoensaio competitivo análogo para T₄ livre; ensaio imunométrico em fase sólida químioluminescente de duas voltas para TSH e anticorpos antiperoxidase e anti-tireoglobulina. O anticorpo estimulante da tireóide (TRAb) foi dosado por radioimunoensaio, em instituições particulares disponíveis na cidade.

Nas pacientes do grupo histórico, atendidas no início da década de 70, a dosagem de TSH foi feita por radioimunoensaio de 1ª geração.

O EmA foi analisado pelo método de imunofluorescência indireta.

Os valores de referência para os métodos utilizados estão dispostos no quadro 2.

QUADRO 2 - VALORES DE REFERÊNCIA DOS EXAMES LABORATORIAIS

EXAME	MÉTODO	VALOR DE REFERÊNCIA
T ₄ total	Imunoensaio competitivo	4,5 – 12,5 µg/dl
T ₄ livre	Imunoensaio competitivo análogo	Até 12 anos: 0,65 – 2,3 ng/dl Maiores de 12 anos: 0,8 – 1,9 ng/dl
TSH:	Ensaio imunométrico	0,4 – 4,0 µU/ml
AATPO	Quimioluminescência	< 35UI/ml
AATg	Quimioluminescência	< 40UI/ml
TRAb	Radioimunoensaio	Negativo – 0 -10U/L Positivo - >10U/L
EmA IgG/IgA	Imunofluorescência indireta em cordão umbilical	Negativo

3.5.2 Exames de Imagem

A idade óssea foi realizada a cada 6 meses ou a cada 4 meses, nas pacientes em indução puberal. Foi obtida por meio de radiografia de mãos e punhos pelo método já descrito anteriormente. Esta foi considerada quando realizada com uma variação de até 2 meses, antes ou após a paciente completar um período de um ano de tratamento.

As avaliações de imagem cardíacas e renais foram realizadas ao diagnóstico e a cada 5 anos, se dentro da normalidade e em períodos menores, quando diagnosticadas alterações dos mesmos.

3.5.3 Audiometria

Assim como os exames de imagem, a audiometria foi realizada ao diagnóstico e a cada 5 anos se dentro da normalidade ou a critério do especialista em otorrinolaringologia, em casos de alterações auditivas.

3.5.4 Exames de Controle Durante Uso de GH

A cada retorno, em média a cada 4 meses, as pacientes em uso de GH realizavam os seguintes exames: hemograma, parcial de urina, glicemia de jejum, HbA1c, TSH, T₄ livre e/ou T₄ total.

3.5.5 Encaminhamento à Cirurgia Pediátrica

Em pacientes com presença de todo ou parte do cromossomo Y, conforme rotina da UEP (anexo 2) baseada na literatura, orientou-se a realização de gonadectomia pelo risco de desenvolvimento de gonadoblastoma (VERP, 1987; GRAVHOLT et al., 2000; RANKE, 2001; CANTO, 2004).

3.5.6 Densitometria Óssea

O método de mensuração da densitometria óssea foi a absorptometria por dupla emissão de raios X (DXA), sendo analisado o valor absoluto de massa óssea corporal total. Foi realizada com paciente em posição supina, utilizando-se o aparelho HOLOGIC QDR 1000W (Hologic Inc.®, Waltham, Massachusetts, USA) do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da UFPR, por técnico especializado. A precisão e acurácia deste aparelho foram previamente testadas (SLOSMAN et al., 1990¹³, citado por BONJOUR et al., 1991).

¹³ SLOMAN, D.O. et al. Comparative study of the performances of X-ray and gadolinium 153 bone densitometers at level of spine, femoral neck and femoral shaft. **Eur J Nucl Med**, v.17, p. 3-9, 1990.

Os valores absolutos da área corporal total, em cm^2 , e, da DMO, em g/cm^2 foram obtidos e analisados.

3.6 PROTOCOLOS DE TRATAMENTO HORMONAL

3.6.1 Reposição de Estrógenos/Progestágenos

A reposição foi iniciada com idade cronológica mínima de 13 anos ou postergada até os 15 anos e idade óssea maior que 12 anos, com estrogênio conjugado via oral, na dose de 0,3mg/dia por 6 meses e após aumentou-se para 0,625 mg/dia, por mais 6 meses. Depois deste período, avaliou-se cada caso para a necessidade de aumentar dose para 1,25mg/dia, dependendo dos caracteres sexuais secundários.

Progestágenos tipo medroxiprogesterona foram associados na dose de 10 mg/dia, via oral, nos últimos 10 dias do mês após 12 a 24 meses do início da indução puberal ou na ocorrência de menarca.

Após o término de crescimento, a associação acima descrita foi substituída por anticoncepcionais orais.

3.6.2 Oxandrolona

A oxandrolona foi administrada na dose de 0,0625mg/kg/dia, por via oral, tendo sido iniciada em todas as pacientes com idade óssea maior que 10 anos. No Grupo B, antes do advento da terapia com GH, algumas pacientes iniciaram oxandrolona em idades menores, visto que esta era tida como o único tratamento visando melhorar estatura final.

3.6.3 Hormônio de Crescimento

O GH foi iniciado quando a estatura encontrava-se abaixo do 3º percentil para curvas de Tanner e/ou quando havia desvio do canal de crescimento, independente da idade cronológica.

A dose padronizada foi de 1UI/kg/semana, aplicada por via subcutânea à noite, diariamente.

A suspensão do GH foi feita quando a idade óssea era maior ou igual a 13,5 anos e/ou VC inferior a 2 cm/ano.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos nos prontuários foram digitados em planilha eletrônica (Microsoft Excel[®]), conferidos e exportados para o programa Statística[®] (Statsoft) (licença do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da UFPR).

Como as pacientes possuíam idades diferentes, na tentativa de homogeneizar as amostras, os dados de estatura e peso foram expressos por seus respectivos escores Z. Os mesmos foram obtidos através do programa NutStat, Epi Info[®], na versão 3.32 (2005), tendo como base as curvas de crescimento do *National Center of Health Statistics/Center for Disease Control and Prevention* (NCHS/CDC/2000) do ano de 2000 (*NATIONAL CENTER OF HEALTH STATISTICS/CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2000*).

As variáveis de distribuição normal (simétrica) estão expressas em média e DP, e as variáveis de distribuição não modal (assimétricas) estão expressas em mediana e intervalos.

Para estimar possíveis diferenças entre variáveis contínuas de distribuição normal foram aplicados os testes paramétricos, t de *Student* e ANOVA de acordo com os grupos de análise. Para as variáveis contínuas de distribuição assimétrica

foram aplicados os testes não paramétricos de Mann-Whitney e ANOVA de Kruskal-Wallis. Enquanto, para estimar possíveis diferenças entre as várias categorias foi aplicado o teste de qui-quadrado de Pearson.

O modelo de análise variada de regressão múltipla foi aplicado considerando como variável dependente a estatura final e, como variáveis independentes cariótipo, estatura materna isoladamente, EA, tipo de tratamento, idades cronológica e óssea ao início do tratamento e IMC inicial no grupo C.

Para todos os testes, foi considerado o nível de significância de 5% ($p < 0,005$).

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

A amostra inicial foi constituída por 174 pacientes, 76 delas com estatura final conhecida. O restante do grupo apresentava-se ainda em tratamento ou abandonaram o mesmo e, portanto, sem informação da altura final, sendo excluídas da amostra.

4.2 CARACTERÍSTICAS DO GRUPO A

O Grupo A foi constituído por 16 pacientes ($n = 16$) com média de idade cronológica de $15,45 \pm 3,7$ anos na primeira consulta, a qual ocorreu entre janeiro de 1974 e meados dos anos 90. O diagnóstico foi realizado por meio de cariótipo de sangue periférico em 15 delas. Na única paciente em que não foi realizado cariótipo, a cromatina sexual em células de esfregaço bucal foi negativa. Vale a pena ressaltar aqui que estas pacientes foram as primeiras atendidas no serviço, em meados da década de 70, quando ainda era difícil a realização de cariótipo.

O cariótipo 45,X foi encontrado em 37,5% dos casos, em mesma percentagem houve mosaicismo com linhagens 45,X/46,XX e 45,X/46,Xi(Xq) e presença de isocromossomo q isolado em 6,3%, como mostra o gráfico 1.

O peso ao nascimento foi em média de $2.866,65 \pm 541,91$ g ($n = 8$, todos de termo). Os valores de comprimento ao nascimento não foram obtidos na maioria das pacientes e, por isso, foram omitidos da análise estatística. O restante dos dados referentes ao nascimento está descrito na tabela 2.

GRÁFICO 1 - TIPOS DE CARIÓTIPO NO GRUPO A

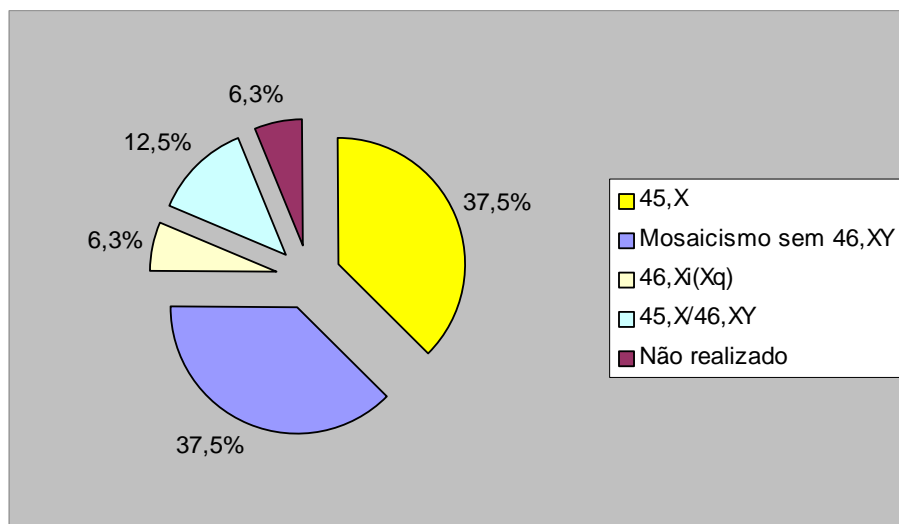


TABELA 2 – IDADE GESTACIONAL E TIPO DE PARTO NO GRUPO A

VARIÁVEL		n (%)
Idade gestacional	Termo	11 (68,75%)
	Desconhecida	05 (31,25%)
Parto	Normal	08 (50,00%)
	Cesárea	03 (18,75%)
	Desconhecido	05 (31,25%)

Observa-se aqui, que a maioria das pacientes nasceu a termo.

Em relação à estatura dos pais e respectiva estatura EA, os dados estão descritos na tabela 3. Neste grupo histórico só foi possível resgatar dados antropométricos de sete pais (tabela 3).

TABELA 3 - ESTATURA DOS PAIS E ESTATURA ALVO NO GRUPO A

VARIÁVEL	n	MEDIDA DE TENDÊNCIA CENTRAL
Estatura do pai (cm)	7	167,20 ± 6,42
Estatura da mãe (cm)	10	155,34 ± 5,24
Estatura alvo (cm)	7	155,02 ± 4,95
Escore Z da EA	7	-1,27 ± 0,75

A tabela 4 mostra as características das pacientes do Grupo A antes da reposição estrogênica.

TABELA 4 – IDADE E DADOS ANTROPOMÉTRICOS NO INÍCIO DO TRATAMENTO COM ESTROGÊNIO NO GRUPO A

VARIÁVEL	MÉDIA ± DP
Idade (anos decimais)	16,80 ± 3,12
Peso (kg)	39,45 ± 8,55
Estatuta (cm)	138,50 ± 10,50
Escore Z/NCHS da estatura	-0,21 ± 1,42
Escore Z/NCHS do EA	-1,27 ± 0,75
Idade óssea (anos decimais)	11,21 ± 2,26

A função tireoidiana foi realizada em 9 pacientes e evidenciou tireoidite de Hashimoto em 3 delas, representando 33,3% do grupo. Todas as três tinham mais de vinte anos na primeira consulta e suas estaturas estavam abaixo do terceiro percentil para curvas do NCHS (escore Z/ NCHS: -4,1; -3,11 e -2,7) e entre a média e -2DP para as curvas de Lyon (escore Z/Lyon: -0,37; 0,01 e 0,22).

Dez pacientes haviam se submetido ao ecocardiograma; destas, apenas 2 apresentavam alterações: uma delas com coarctação de aorta e a outra com sobrecarga ventricular esquerda. A paciente portadora de coarctação de aorta abandonou o acompanhamento logo após a introdução de reposição estrogênio/progestágenos. Já a paciente com sobrecarga ventricular esquerda apresentava hipertensão arterial, com pressão arterial sistólica, na primeira consulta, de 180mmHg e diastólica de 100 mmHg. Na primeira consulta, aos 15 anos de idade, com EA de 158cm, apresentava estatura de 151cm. Sua queixa principal era de ausência de telarca; o cariótipo era 45,X/46,Xr(X). Esta paciente foi encaminhada ao serviço de Cardiologia do mesmo hospital, onde recebeu tratamento medicamentoso para controle da pressão arterial.

Na investigação do aparelho urinário, 11 pacientes (68,75%) realizaram US, tendo sido encontrado alterações em apenas duas delas; ambas com dilatação

calicial. Nenhuma delas referia infecções do trato urinário de repetição e as estaturas encontravam-se entre a média e +2 DP para ST (escore Z/Lyon: 1,17 e 0,98).

A ecografia pélvica foi realizada em 11 pacientes (68,75%) e as alterações encontradas estão descritas na tabela 5.

TABELA 5 – ALTERAÇÕES DA ECOGRAFIA PÉLVICA NO GRUPO A

<u>ALTERAÇÃO ECOGRÁFICA</u>	<u>n</u>
Útero hipoplásico	11
Ovários hipoplásicos	7
Ovários não visualizados	2
Ovário esquerdo não visualizado	2

A puberdade foi induzida em 11 pacientes (68,75%), 5 pacientes (31,25%) iniciaram puberdade espontaneamente, mas, somente 2 delas (12,5%) apresentaram menarca. Destas, apenas uma evoluiu com ciclos menstruais regulares e sua estatura final foi de 139,6cm (escore Z/Lyon: -0,20).

Quanto à medicação utilizada para indução puberal, apenas uma delas usou etinilestradiol nos primeiros seis meses de tratamento. Após este período, foi utilizado estrogênio conjugado semelhante a todas as demais pacientes deste grupo.

Neste grupo, a avaliação da densidade mineral óssea evidenciou 3 pacientes com osteopenia e 2 com osteoporose.

O gráfico 2 ilustra a evolução do crescimento destas pacientes, representada em escore Z/NCHS, durante os anos de reposição estrogênica. Observa-se que a mediana apresenta discreta elevação, mas mantendo-se abaixo da média para meninas normais.

Após o término do crescimento, este grupo apresentou estatura média de $143,98 \pm 7,6$ cm, correspondente a uma mediana de escore Z/Lyon de -0,3 (mínimo de -2 e máximo de 2,5) e a um escore Z/NCHS de -3,03 (mínimo de -4,93 e máximo de 0,41).

Quanto ao peso, neste grupo, observa-se um escore Z/NCHS de peso maior do que escore Z/NCHS de estatura (gráfico 3).

GRÁFICO 2 - ESCORE Z /NCHS DA ESTATURA DO GRUPO A

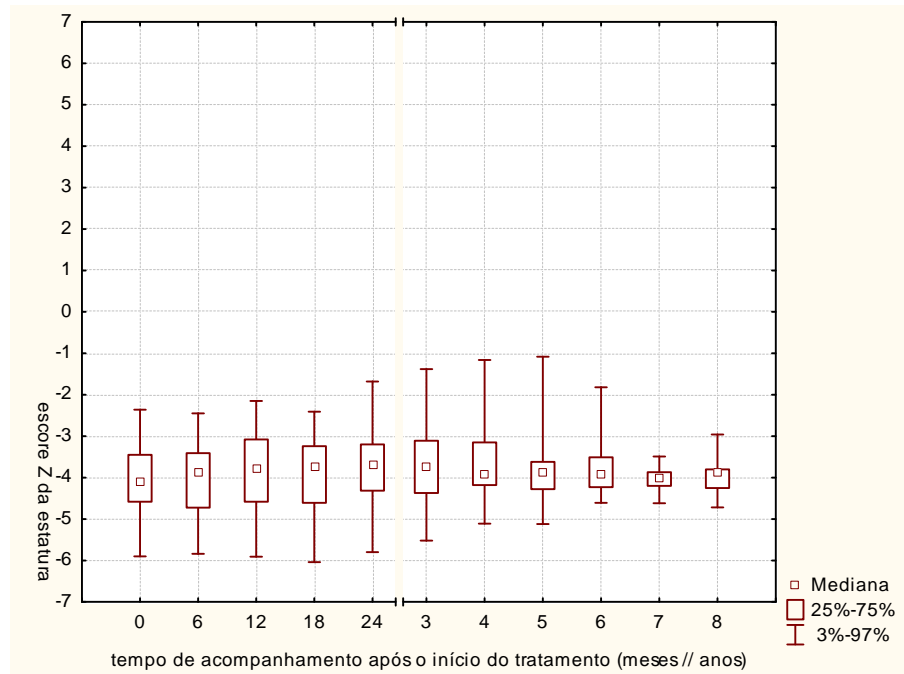
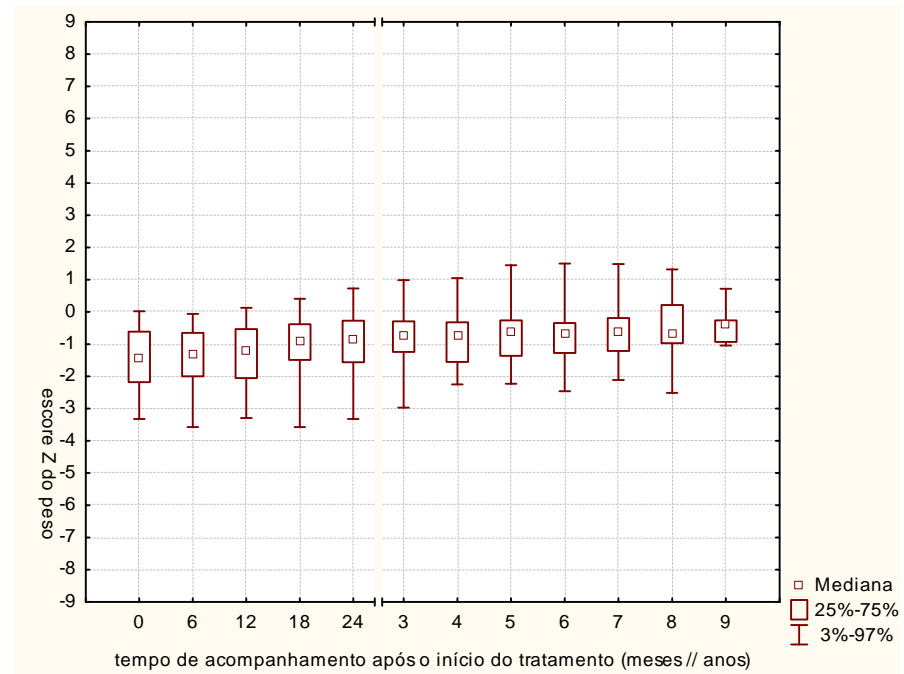


GRÁFICO 3 - ESCORE Z DO PESO NO GRUPO A



Em vista desta desproporção peso vs. estatura, averiguou-se também a incidência de sobrepeso e obesidade neste grupo. Das 16 integrantes, apenas uma apresentou IMC entre 85^o-95^o percentil, caracterizando sobrepeso, o restante delas estava dentro da normalidade.

A tabela 6 mostra a comparação dos dados antropométricos iniciais e finais do grupo com seus respectivos escore Z/NCHS e escore Z/Lyon para ST:

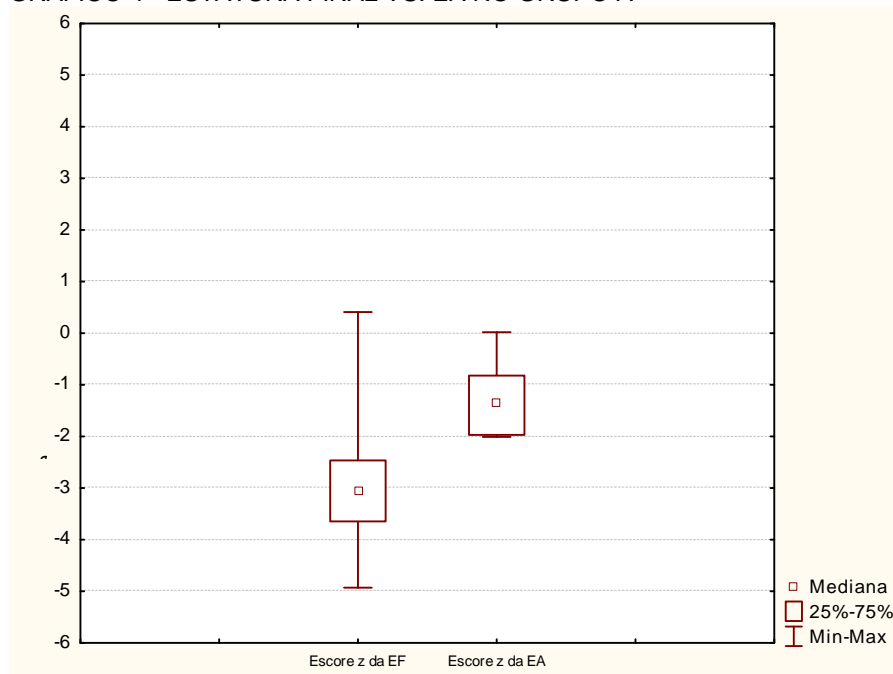
TABELA 6 – DADOS ANTROPOMÉTRICOS EVOLUTIVOS NO GRUPO A

VARIÁVEL	MEDIANA (MÍNIMO – MÁXIMO)
Escore Z do Peso ao nascimento	-0,99 (-2,47 a 0,79)
Escore Z da Estatura no início da reposição estrogênica	-3,19 (-5,98 a 0,41)
Escore Z do Peso no início da reposição estrogênica	-1,66 (-5,62 a 0,34)
Escore Z da Estatura no início da reposição estrogênica para curvas de Lyon	-0,3 (- 3,30 a 2,50)
Escore Z da Estatura no final do crescimento	-3,03 (-4,93 a 0,41)
Escore Z do Peso no final do crescimento	-1,87 (-7,53 a 0,25)
Escore Z da Estatura no final do crescimento para curvas de Lyon	-0,3 (- 2,0 a 2,50)
Escore Z da EA	-1,36 (-2,01 a 0,02)

Observa-se que o peso ao nascimento encontra-se abaixo da média para meninas normais, porém, acima de -1 DP. No início da reposição estrogênica, pode-se constatar todo o déficit de estatura acumulado até a puberdade, com mediana de 3,19 DP abaixo da média para meninas normais, apesar de estarem apenas 0,3 DP abaixo da média para as curvas de Lyon. Por fim, no término do crescimento, a estatura permanece muito abaixo da média para meninas normais, ou seja, -3,03 de escore Z/NCHS e mantendo o valor do escore Z/Lyon.

Vale ainda ressaltar que a EA neste grupo já apresentava um escore Z/NCHS abaixo da média (-1,36) e a altura final do grupo, em relação a sua EA, ainda apresentou um déficit (-3,03 vs. -1,36) ($p = 0,01$) (gráfico 4).

GRÁFICO 4 - ESTATURA FINAL VS. EA NO GRUPO A



4.3 CARACTERÍSTICAS DO GRUPO B

O Grupo B (n = 21) foi constituído por pacientes tratadas com oxandrolona para promoção do crescimento, com média de idade cronológica de $12,11 \pm 2,54$ anos na primeira consulta, a qual ocorreu no período entre outubro de 1979 e agosto de 1998. O diagnóstico foi realizado por meio de cariótipo de sangue periférico em 19 casos (90,4%). Duas pacientes (9,6%) não realizaram cariótipo, mas a cromatina sexual em células de esfregaço bucal foi negativa em ambas.

O cariótipo 45,X foi encontrado em 38,1% dos casos, com presença de isocromossomo q isolado em 19%. A presença de linhagem XY em pacientes com fenótipo característico de ST ocorreu em duas pacientes (9,5%) (Gráfico 5).

O peso ao nascimento foi em média de $2.558,82 \pm 593,25g$ (n = 17) e o de comprimento médio foi $46,85 \pm 2,26cm$ (n = 7). O restante das características gestacionais está apresentado na tabela 7.

GRÁFICO 5 - TIPOS DE CARIÓTIPO NO GRUPO B

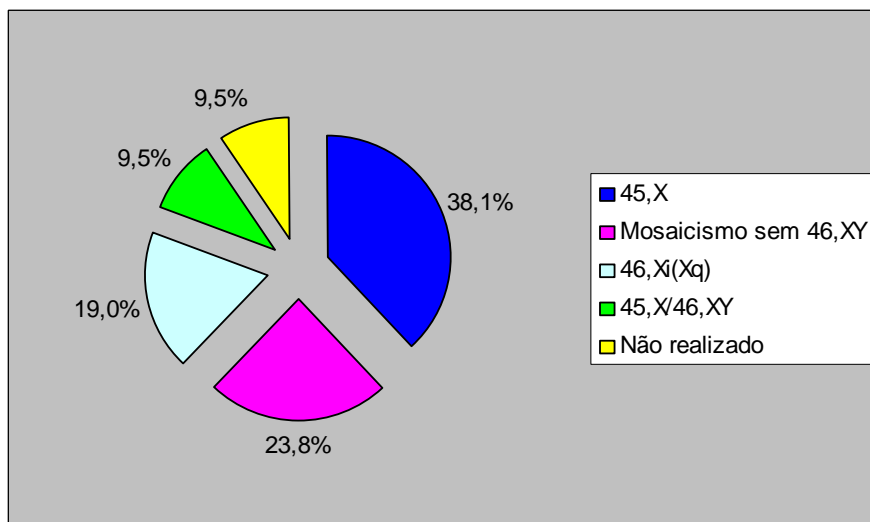


TABELA 7 – IDADE GESTACIONAL E TIPO DE PARTO NO GRUPO B

VARIÁVEL		n (%)
Idade gestacional	Termo	19 (90,47%)
	Termo limítrofe	01 (4,76%)
	Desconhecida	01 (4,76%)
Parto	Normal	17 (80,95%)
	Cesárea	03 (14,28%)
	Desconhecido	01 (4,76%)

A estatura dos pais e respectivas EA, os dados estão apresentadas na tabela 8.

TABELA 8 – ESTATURA DOS PAIS E ESTATURA ALVO NO GRUPO B

VARIÁVEL	n	MÉDIA ± DP
Estatura do pai (cm)	16	168,81 ± 8,88
Estatura da mãe (cm)	17	156,35 ± 5,80
Estatura alvo (cm)	16	156,53 ± 6,49
Escore Z da EA	16	-1,04 ± 0,99

A tabela 9 apresenta as características clínicas encontradas no Grupo B ao início do tratamento com oxandrolona.

TABELA 9 – IDADE E DADOS ANTROPOMÉTRICOS NO INÍCIO DA OXANDROLONA NO GRUPO B

VARIÁVEL	MÉDIA ± DP
Idade (anos decimais)	12,70 ± 2,38
Peso (kg)	30,05 ± 7,03
Estatuta (cm)	125,71 ± 11,21
Idade óssea (anos decimais)	11,88 ± 2,21

Observa-se que o diagnóstico foi realizado em idade mais precoce do que o Grupo A.

A avaliação da função tireoidiana foi realizada em 16 (76,1%) pacientes, confirmando tireoidite de Hashimoto em 4 delas (19%) e doença de Graves em 1 (4,76%). Esta última realizou tratamento ablativo com I¹³¹. As quatro pacientes com Hashimoto estavam com estatura abaixo do 3º percentil para curvas de estatura do NCHS (escore Z/NCHS: -4,17; -3,81; -3,81 e -3,45) e entre -1 e 1 DP para as curvas de Lyon (escore Z/Lyon: -1,05; -0,9 ; 0 e 0,58).

Onze pacientes (52,38%) realizaram ecocardiograma, 5 apresentavam alterações: prolapso de válvula mitral (PVM), estenose aórtica, coarctação de aorta, insuficiência aórtica e comunicação interventricular (CIV). Todas elas apresentavam estatura abaixo da média, mesmo para meninas com ST no início do tratamento, com escore Z/Lyon variando entre -0,22 e -1,1. Não foi observada hipertensão arterial, inclusive na paciente com coarctação de aorta, de sorte que já havia realizado correção cirúrgica.

Na avaliação do aparelho urinário, 14 pacientes (66,66%) realizaram US, encontrando-se alterações em 4 delas (19,04%): rim em ferradura, rins diminuídos de tamanho, dilatação calicial associada à duplicação de ureter à direita e agenesia renal à esquerda. Nenhuma delas referia infecções do trato urinário de repetição. A paciente com rins diminuídos de tamanho apresentava, ainda, estenose aórtica e a paciente com rins em ferradura apresentava coarctação de aorta. Ambas tinham estatura abaixo da média para meninas com ST, porém, não eram as mais baixas da amostra (escore Z/Lyon no início do tratamento: -1,1 e -0,9 respectivamente).

A ecografia pélvica foi realizada em vinte pacientes (95,2%) e seus dados estão apresentados na tabela 10.

TABELA 10 – ALTERAÇÕES DA ECOGRAFIA PÉLVICA NO GRUPO B

ALTERAÇÃO ECOGRÁFICA	n
Útero hipoplásico	10
Ovários hipoplásicos	6
Ovários não visualizados	9
Ovário esquerdo não visualizado	2

A oxandrolona foi utilizada na dose de 0,0625mg/kg/dia, por via oral, em dose única diária. Um pequeno subgrupo de pacientes (n = 4) utilizou a dose de 0,125mg/kg/dia por um período de 6 meses a um ano. Sobre os efeitos virilizantes da oxandrolona, foi constatado discreto aumento do tamanho do clitóris. Este fato ocorreu em 5 pacientes, das quais, apenas uma utilizou a dose maior de oxandrolona por um período de seis meses. Não foram encontrados avanços importantes na idade óssea destas pacientes.

A puberdade foi induzida em 17 pacientes (80,95%). Quatro (19,05%) iniciaram puberdade espontaneamente, mas, somente três (14,28%) delas apresentaram menarca. Destas, apenas uma (4,76%) evoluiu com ciclos menstruais regulares e sua estatura final foi de 137,5cm (escore Z/Lyon: -0,73).

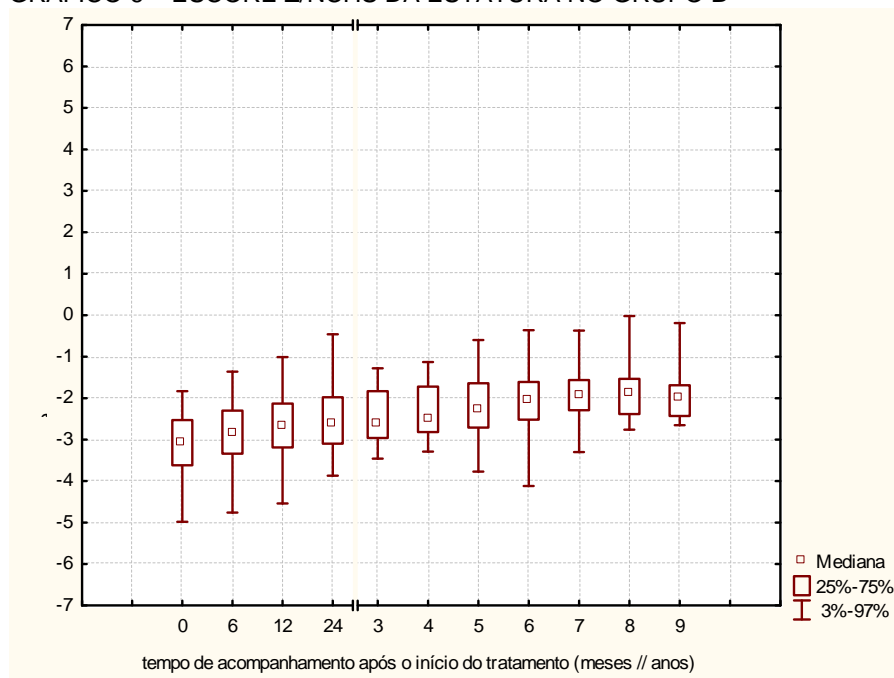
A droga de escolha na indução puberal foi o estrogênio conjugado com posterior associação com progestágenos, tendo sido utilizado etinilestradiol em apenas uma paciente neste grupo.

Uma paciente desta amostra abandonou o tratamento durante a reposição estrogênica, porém, já apresentava estatura final.

Neste grupo, foram identificadas duas pacientes com osteopenia e três com osteoporose. Todas iniciaram tratamento após os dez anos de idade, com idade cronológica variando entre 10 anos e 3 meses e 15 anos e 8 meses. A idade óssea inicial variou entre 7 e 12 anos e 6 meses.

O gráfico 6 ilustra o crescimento durante o tratamento com a oxandrolona, expresso em escore Z/NCHS.

GRÁFICO 6 – ESCORE Z/NCHS DA ESTATURA NO GRUPO B

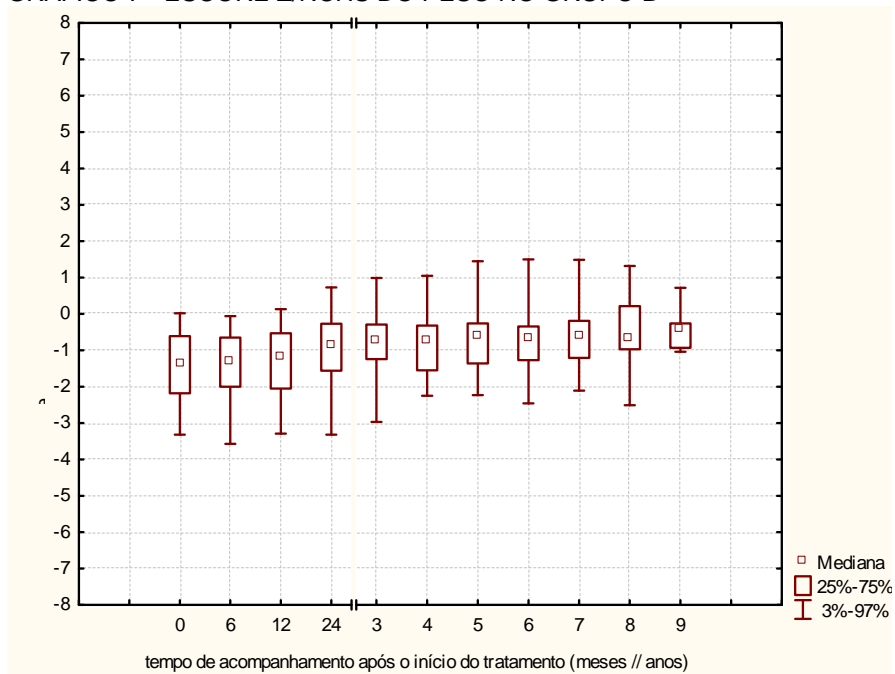


Neste grupo, não se observa melhora na mediana do escore Z no final do tratamento, mantendo-se abaixo do considerado normal para meninas sem ST.

Após o término do crescimento, este grupo apresentava estatura média de $141,46 \pm 6,04$ cm, o qual corresponde a uma mediana de escore Z/Lyon de -0,8 (mínimo de -1,8 e máximo de 2,5) ou a um escore Z/NCHS de -3,63 (mínimo de -5,15 e máximo de -1,08) para meninas normais (gráfico 7).

No Grupo B, também se obteve um escore Z/NCHS de peso inferior ao da estatura. Na avaliação do IMC, de 21 pacientes, 4 (19%) encontravam-se com sobrepeso e 1 (4,7%), com obesidade.

GRÁFICO 7 - ESCORE Z/NCHS DO PESO NO GRUPO B



Na tabela 11 estão apresentados os dados antropométricos iniciais e finais registrados no Grupo B e seus respectivos escores Z.

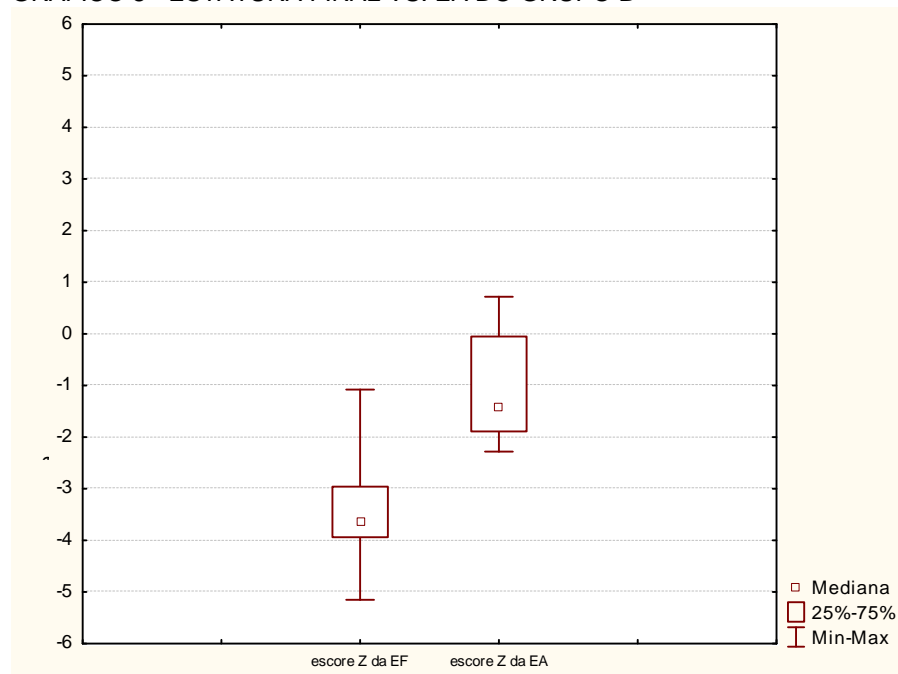
TABELA 11 – DADOS ANTROPOMÉTRICOS EVOLUTIVOS NO GRUPO B

VARIÁVEL	MEDIANA (MÍNIMO – MÁXIMO)
Escore Z do Comprimento ao nascimento	-0,97 (-2,44 a -0,11)
Escore Z do Peso ao nascimento	-1,73 (-3,16 a 0,42)
Escore Z da Estatura no início do tratamento com oxandrolona	-4,11 (-5,90 a -2,36)
Escore Z do Peso no início do tratamento com oxandrolona	-2,9 (-5,26 a -0,62)
Escore Z da Estatura no início do tratamento com oxandrolona para as curvas de Lyon	-1 (-2,9 a 1,18)
Escore Z da Estatura ao final do tratamento com oxandrolona	-3,63 (-5,15 a -1,08)
Escore Z do Peso ao final do tratamento com oxandrolona	-1,60 (-5,29 a 1,69)
Escore Z da Estatura ao final do tratamento com oxandrolona para as curvas de Lyon	-0,8 (-1,8 a 2,5)
Escore Z da EA	-1,43 (-2,28 a 0,72)

Observa-se, ao nascimento, discreto déficit estatural que se acentua com o decorrer do acompanhamento até o final do crescimento, com uma estatura final aquém da EA e da média para meninas normais (tabela 11).

No gráfico 8 observa-se uma diferença expressiva entre a altura alcançada com o tratamento com oxandrolona e a EA expressos em escore Z/NCHS ($p < 0,01$).

GRÁFICO 8 - ESTATURA FINAL VS. EA DO GRUPO B



4.4 CARACTERÍSTICAS DO GRUPO C

O Grupo C ($n = 39$) foi constituído por pacientes tratadas com GH e oxandrolona, com média de idade cronológica de $9,75 \pm 2,84$ anos na primeira consulta, a qual ocorreu no período entre julho de 1988 e outubro de 2001. O cariótipo foi realizado em todas as pacientes.

O cariótipo 45,X foi encontrado em 59% das pacientes, com presença de isocromossomo q isolado em 7,7%, tendo uma das pacientes mosaicismo deste com 45,X. A presença de linhagem XY também só foi descrita em uma paciente (gráfico 9).

O peso médio ao nascimento foi de $2.756,53 \pm 581,83\text{g}$ ($n = 39$) e do comprimento, em média, de $46,77 \pm 3\text{cm}$ ($n = 27$). As demais características gestacionais estão dispostas na tabela 12.

GRÁFICO 9 - TIPOS DE CARIÓTIPO NO GRUPO C

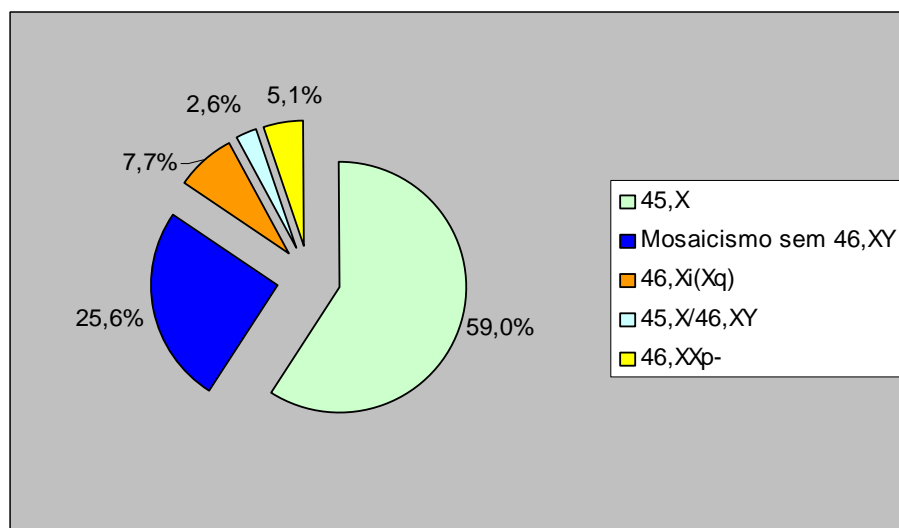


TABELA 12 – IDADE GESTACIONAL E TIPO DE PARTO NO GRUPO C

VARIÁVEL		n (%)
Idade gestacional	Termo	37 (94,87%)
	Pré-termo	02 (5,12%)
	Desconhecida	0 (0,0%)
Parto	Normal	19 (48,71%)
	Cesárea	20 (51,28%)
	Desconhecido	0 (0,0%)

Os dados de nascimento foram coletados em 100% dos casos.

A tabela 13 mostra os dados de estatura dos pais e EA.

Na tabela 14 estão dispostos os parâmetros antropométricos obtidos antes do início do tratamento com GH.

TABELA 13 – ESTATURA DOS PAIS E ESTATURA ALVO NO GRUPO C

VARIÁVEL	n	MÉDIA ± DP
Estatura do pai (cm)	36	171,86 ± 8,79
Estatura da mãe (cm)	38	159,02 ± 5,61
Estatura alvo (cm)	36	158,9 ± 6,47
Escore Z/NCHS da EA	36	-0,67 ± 0,99

TABELA 14 – IDADE E DADOS ANTROPOMÉTRICOS NO INÍCIO DO TRATAMENTO DO GRUPO C

VARIÁVEL	MÉDIA ± DP
Idade (anos decimais)	10,72 ± 2,43
Peso (kg)	28,82 ± 8,28
Estatura (cm)	122,55 ± 11,26
Idade óssea (anos)	9,27 ± 2,17

A função tireoidiana foi avaliada em todas as pacientes, tendo sido diagnosticada tireoidite de Hashimoto em três casos (7,69%); nenhuma apresentou doença de Graves. As três pacientes com tireoidite de Hashimoto estavam com estatura abaixo do terceiro percentil para as curvas de estatura do NCHS (escore Z/NCHS: -3,27; -2,78 e -2,71), porém, entre a média e +1DP para as curvas de Lyon (escore Z/Lyon: 0; 0,08; e 0,29).

Trinta e seis pacientes (92,3%) realizaram ecocardiograma, oito apresentaram alterações: PVM, estenose subaórtica, coarctação de aorta, válvula aórtica bicúspide, miocardite hipertrófica, refluxo em válvula mitral, dilatação de seio venoso e coarctação de aorta, associada a aneurisma de artéria subclávia esquerda e à válvula aórtica bicúspide. Todas apresentavam escore Z/NCHS da estatura abaixo da média no início do tratamento, porém, para curvas de ST seus escores Z variaram entre -0,57 e +1,43, não evidenciando grandes repercussões das alterações cardíacas sobre o crescimento neste grupo. Não houve relato de hipertensão arterial entre estas pacientes. A paciente com coarctação de aorta foi submetida à correção cirúrgica precocemente.

Trinta e sete pacientes (94,87%) realizaram ecografia do aparelho urinário, observando-se alterações em nove (24,32%) delas: rim em ferradura (3), dilatação

calicial (6), duplicação de ureter (1) e agenesia renal à direita (1). Infecções de repetição do trato urinário foram relatadas em 3 pacientes (7,69%) e apenas uma delas apresentava dilatação calicial à ecografia.

A ecografia pélvica foi realizada em 37 pacientes (94,87%) e seus dados estão apresentados na tabela 15.

TABELA 15 – ALTERAÇÕES DA ECOGRAFIA PÉLVICA NO GRUPO C

<u>ALTERAÇÃO ECOGRÁFICA</u>	<u>n</u>
Útero hipoplásico	22
Ovários hipoplásicos	8
Ovários não visualizados	17
Ovário esquerdo não visualizado	3
Ovário direito não visualizado	2

O GH sintético foi administrado na dose de 1UI/kg/sem, por via subcutânea, diariamente, à noite. Todas as pacientes receberam oxandrolona na dose de 0,0625mg/kg/dia, por via oral, tendo sido descrito aumento de clitóris em duas pacientes.

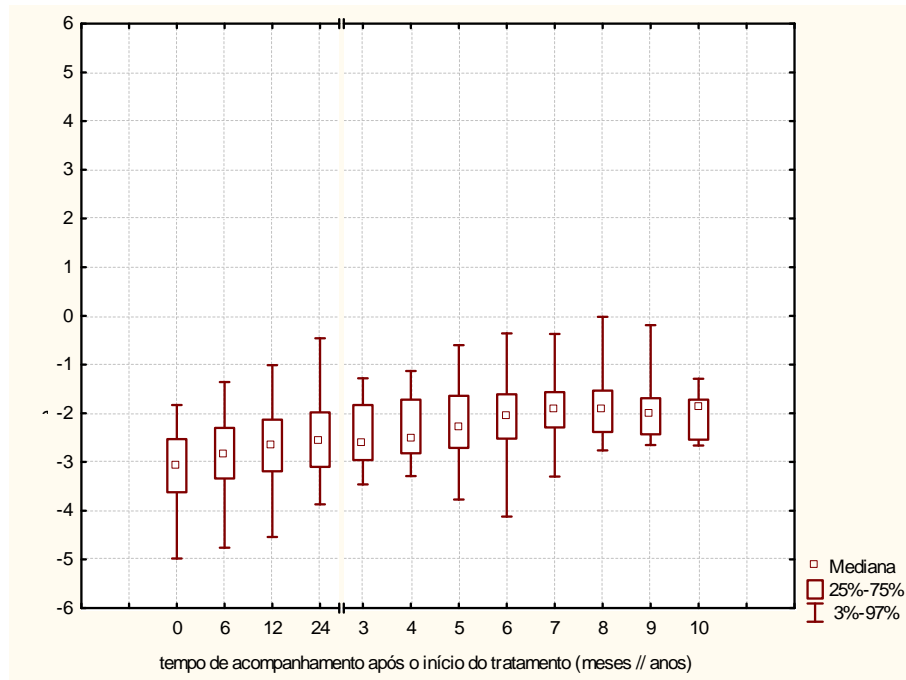
A puberdade foi induzida em 30 pacientes (76,92%); 9 pacientes (25,64%) iniciaram puberdade espontaneamente, mas apenas 4 (10,25%) delas apresentaram menarca. Destas, 3 evoluíram com ciclos menstruais regulares e suas estaturas finais, em escore Z/Lyon, foram de 0,21; 1,04; 2,01.

Neste grupo, foi realizada densitometria óssea em 16 pacientes (41,02%); destas, nove apresentaram osteopenia e nenhuma apresentou osteoporose.

O gráfico 10 ilustra o crescimento durante o uso de GH associado à oxandrolona, em escore Z/NCHS. Observa-se neste grupo uma melhora de 1 DP entre a estatura inicial e final, com o uso de GH. Ao término do crescimento, este grupo apresentou estatura, em média, de $150 \pm 5,39$ cm, o qual corresponde a uma

mediana de escore Z/Lyon de 1 (mínimo de -0,8 e máximo de 3,2) ou a um escore Z/NCHS de -2,02 (mínimo de -3,81 e máximo de -0,19).

GRÁFICO 10 – ESCORE Z/NCHS DA ESTATURA NO GRUPO C



O gráfico 11 ilustra a variação do peso durante tratamento com GH associado à oxandrolona, também em escore Z/NCHS.

A ocorrência de sobrepeso e obesidade foi verificada em 5 (12,82%) e 3 (7,69%) pacientes, respectivamente.

Os dados antropométricos iniciais e finais do grupo com seus respectivos escores Z são apresentados na tabela 16.

Diferente dos dois grupos anteriores, neste observa-se o déficit de crescimento no início do tratamento, porém, com o uso de GH, há uma diminuição do déficit estatural, com estatura final mais próxima do normal (gráfico 12).

GRÁFICO 11 – ESCORE Z/NCHS DO PESO NO GRUPO C

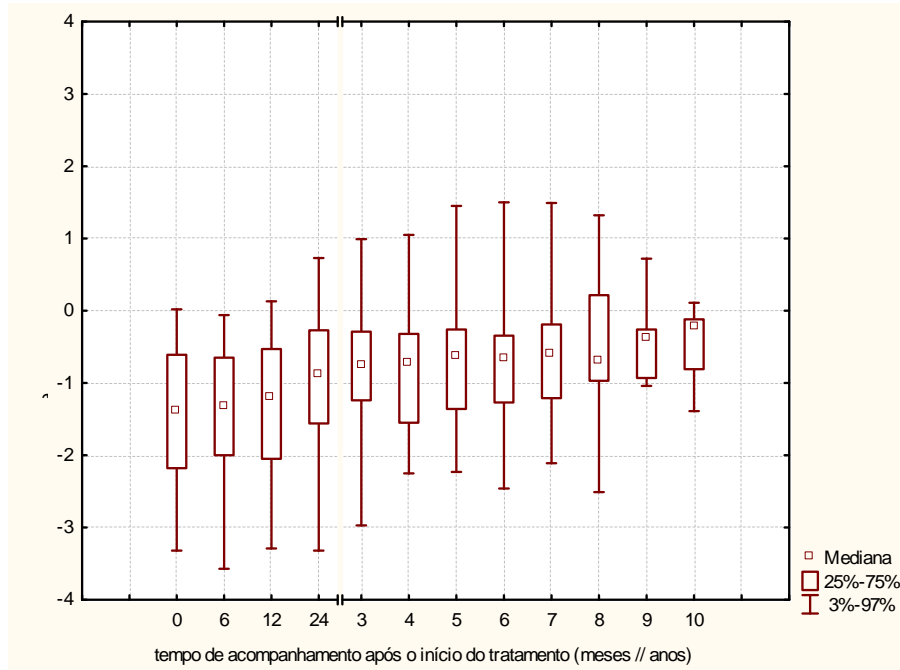
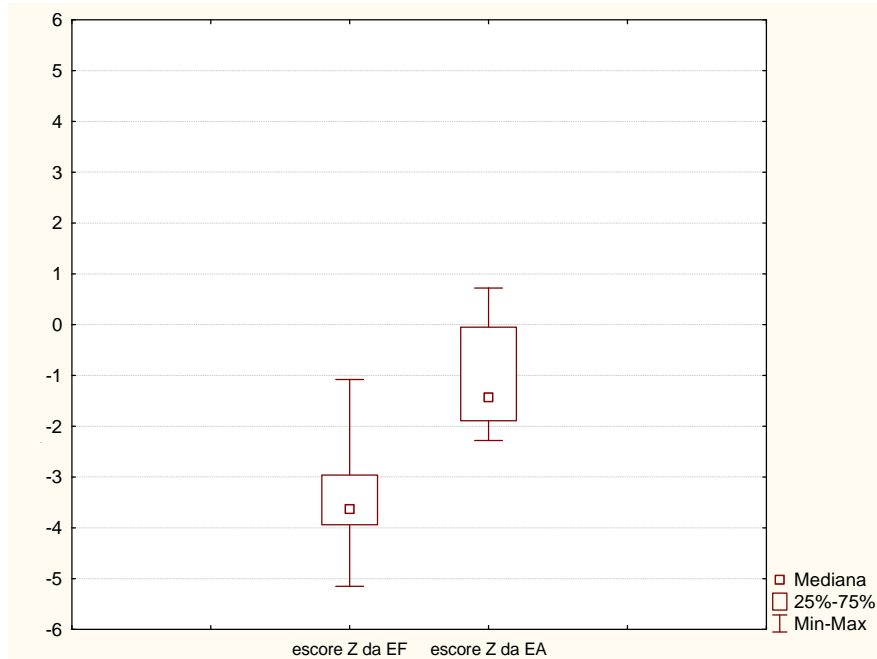


TABELA 16 – COMPARAÇÃO DOS DADOS ANTROPOMÉTRICOS DO GRUPO C

VARIÁVEL	MEDIANA (MÍNIMO – MÁXIMO)
Escore Z do Comprimento ao nascimento	-1,44 (-4,15 a 1,38)
Escore Z do Peso ao nascimento	-1,36 (-3,30 a 1,98)
Escore Z da Estatura no início do tratamento com GH	-3,06 (-5,05 a -1,21)
Escore Z do Peso no início do tratamento com GH	-1,40 (-3,99 a 0,45)
Escore Z da Estatura no início do tratamento com GH para as curvas de Lyon	0,29 (-1,59 a 2,55)
Escore Z da Estatura ao final do tratamento com GH	-2,02 (-3,81 a -0,19)
Escore Z do Peso ao final do tratamento com GH	-0,59 (-2,41 a 1,33)
Escore Z da Estatura ao final do tratamento com GH para as curvas de Lyon	1 (-0,8 a 3,2)
Escore Z da EA	-0,71 (-3,34 a 1,80)

Observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre a estatura final e estatura alvo, com $p < 0,001$.

GRÁFICO 12 - ESTATURA FINAL VS. EA DO GRUPO C



4.5 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS

Na tabela 17 observa-se a idade, em anos, do início de tratamento em cada grupo.

TABELA 17 – IDADE CRONOLÓGICA NOS GRUPOS DE ESTUDO

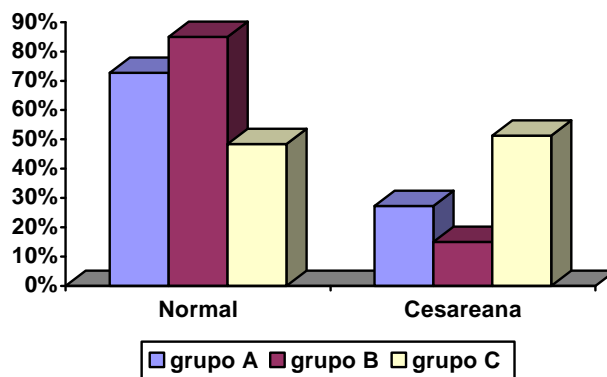
GRUPO	n	IDADE (ANOS DECIMAIS)
Grupo A	16	15,44 ± 3,69
Grupo B	21	12,11 ± 2,54
Grupo C	39	9,75 ± 2,84

Anova – $p < 0,001$

Observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com a idade inicial; maior no grupo A.

Quanto ao tipo de parto, foi constatada uma maior frequência de parto cesárea no Grupo C ($p = 0,01$) (gráfico 13).

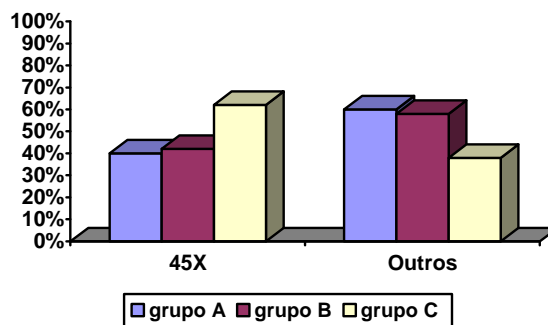
GRÁFICO 13 – TIPO DE PARTO NOS GRUPOS DE ESTUDO



Teste do qui-quadrado de Pearson: $p = 0,01$

No gráfico 14 estão apresentadas as freqüências dos cariótipos identificados nos grupos de estudo. Não se observa diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,2$).

GRÁFICO 14 – COMPARAÇÃO DO TIPO DE CARIÓTIPO ENTRE OS GRUPOS DE ESTUDO



Teste qui-quadrado de Pearson: $p = 0,20$

Os valores obtidos sobre os dados de nascimento, estatura dos pais e a EA, estão apresentados na tabela 18. Não se observa diferença estatisticamente significativa para estas variáveis entre os grupos ($p > 0,05$), tampouco no que se refere às freqüências de alterações cardiológicas, renais ou pélvicas ($p = 0,56$; $p = 0,24$ e $p = 0,30$, respectivamente).

TABELA 18 – ESTATURA E PESO AO NASCIMENTO, ESTATURA DOS PAIS E ESTATURA ALVO NOS TRÊS GRUPOS

	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	p
Estatura (cm)	*	46,85 ± 2,26	46,77 ± 3,00	0,71#
Peso (kg)	2866,62 ± 541,91	2558,82 ± 593,25	2756,53 ± 581,83	0,37
Estatura do pai (cm)	167,20 ± 6,42	168,81 ± 8,88	171,86 ± 8,79	0,28
Estatura da mãe (cm)	155,34 ± 5,24	156,35 ± 5,80	159,02 ± 5,61	0,09
EA (cm)	155,02 ± 4,95	156,53 ± 6,49	158,90 ± 6,47	0,22

* Não resgatados

Anova de Kruskal-Wallis #Teste de Mann-Whitney

O número de pacientes que realizou densitometria óssea foi diferente entre os grupos, até mesmo pela própria disponibilidade do exame na UEP-HC-UFPR. No Grupo A, apenas cinco pacientes realizaram tal exame, enquanto nos grupos B e C o exame foi realizado em 8 e 16 pacientes respectivamente. Todavia, a frequência de osteopenia/osteoporose não foi estatisticamente diferente ($p = 0,26$), apesar de não ter sido evidenciado nenhum caso de osteoporose no grupo que utilizou GH.

Os dados antropométricos ao nascimento em escore Z/NCHS estão dispostos na tabela 19. Não se observa diferença estatisticamente significativa entre os grupos no que se refere às características ao nascimento ($p > 0,05$).

TABELA 19 – ESCORE Z/NCHS AO NASCIMENTO NOS GRUPOS DE ESTUDO

VARIÁVEL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	p
Escore Z do Comprimento	*	-0,97 (-2,44 a -0,11)	-1,44 (-4,15 a 1,38)	0,53#
Escore Z do Peso	-0,99 (-2,47 a 0,79)	-1,73 (-3,16 a 0,42)	-1,36 (-3,3 a 1,98)	0,34

* Não resgatado

Anova Kruskal-Wallis #Teste de Mann-Whitney

Na tabela 20 estão apresentados os dados relativos ao início do tratamento nos grupos de estudo.

Observa-se que, em todos os grupos, o quadro de baixa estatura é evidente, sendo mais expressivo no Grupo B e menos no C.

GRÁFICO 16 - VARIAÇÃO DA ESTATURA EM CM – GRUPO B

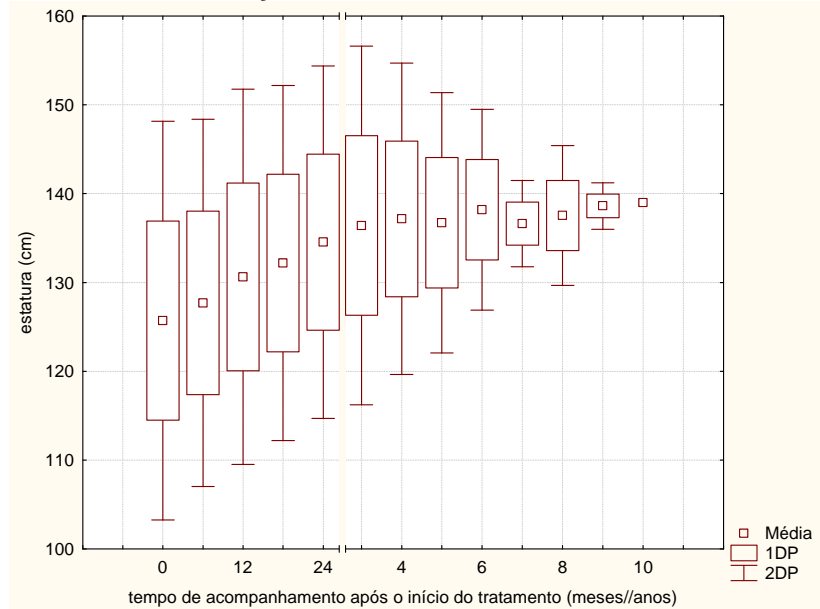
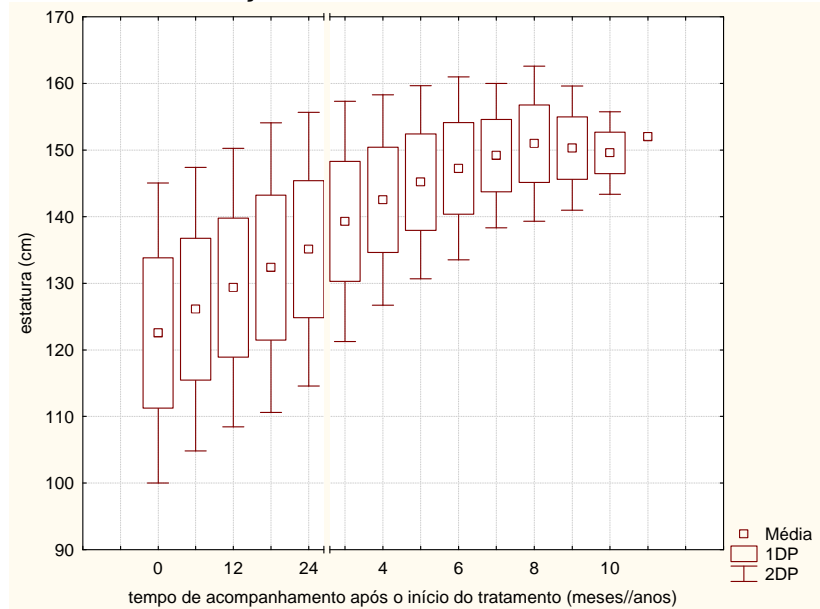


GRÁFICO 17-VARIAÇÃO DA ESTATURA EM CM – GRUPO C



Nota-se que, no Grupo A, o ganho em estatura é praticamente invariável durante a reposição de estrogênio; no Grupo B há um ganho discreto de estatura, enquanto, no Grupo C, este ganho é mais pronunciado e visível, com média de estatura após 10 anos de tratamento em torno de 150cm.

4.6 ANÁLISE MULTIVARIADA

No modelo da análise de regressão múltipla aplicada para identificar quais as variáveis relacionadas com a variabilidade do escore Z da estatura final, foram incluídos: cariótipo, idade de início do tratamento, estatura alvo, estatura materna isoladamente, tipo de tratamento, idade óssea e IMC ao início do tratamento.

Considerando estatisticamente significativo um coeficiente de determinação (R) maior que 0,6, apenas duas variáveis foram selecionadas como determinantes da estatura final, quais sejam, o tipo de tratamento ($p < 0,001$) e a estatura materna ($p = 0,01$) (tabela 22).

TABELA 22 – REGRESSÃO MÚLTIPLA - VARIÁVEL DEPENDENTE: ESTATURA FINAL

VARIÁVEIS INDEPENDENTES	R	p
Escore Z/NCHS da EA	0,48	0,91
Cariótipo	0,08	0,50
Tipo de tratamento	0,62	0,0004
Idade de início do tratamento	-0,30	0,46
Tempo de tratamento	0,32	0,08
Idade óssea	-0,17	0,46
Estatura da mãe	0,52	0,02
Peso de nascimento	0,00	0,95
IMC inicial	0,03	0,61

R = 0,60, R² = 0,54; $p < 0,001$

Ao se refazer a análise multivariada, apenas com as duas variáveis tidas como determinantes e, considerando um R estatisticamente significativo maior que 0,53, comprovamos tal importância (tabela 23).

TABELA 23 - REGRESSÃO MÚLTIPLA AJUSTADA PARA A VARIÁVEL DEPENDENTE: ESTATURA FINAL

VARIÁVEIS INDEPENDENTES	R	p
Tipo de tratamento	0,61	< 0,001
Estatura da mãe	0,52	0,001

R = 0,53, R² = 0,52; $p < 0,001$

Novamente confirma-se que o uso de GH, associado à oxandrolona, teve efeito positivo na melhora da altura final.

Na tabela 24 temos o valor de p para a correlação estatura final vs. tipo de puberdade para cada grupo.

TABELA 24 – VALOR DE p PARA ESTATURA FINAL VS. TIPO DE PUBERDADE DOS GRUPOS

GRUPOS	PUBERDADE INDUZIDA	PUBERDADE ESPONTÂNEA	p
Grupo A	12	4	1,00
Grupo B	17	4	0,32
Grupo C	30	9	0,4

Teste t de student

Os gráficos 18,19 e 20 apresentam a mediana do escore Z da estatura final em relação ao tipo de puberdade apresentada em cada grupo de estudo.

GRÁFICO 18 – ESTATURA FINAL VS TIPO DE PUBERDADE NO GRUPO A

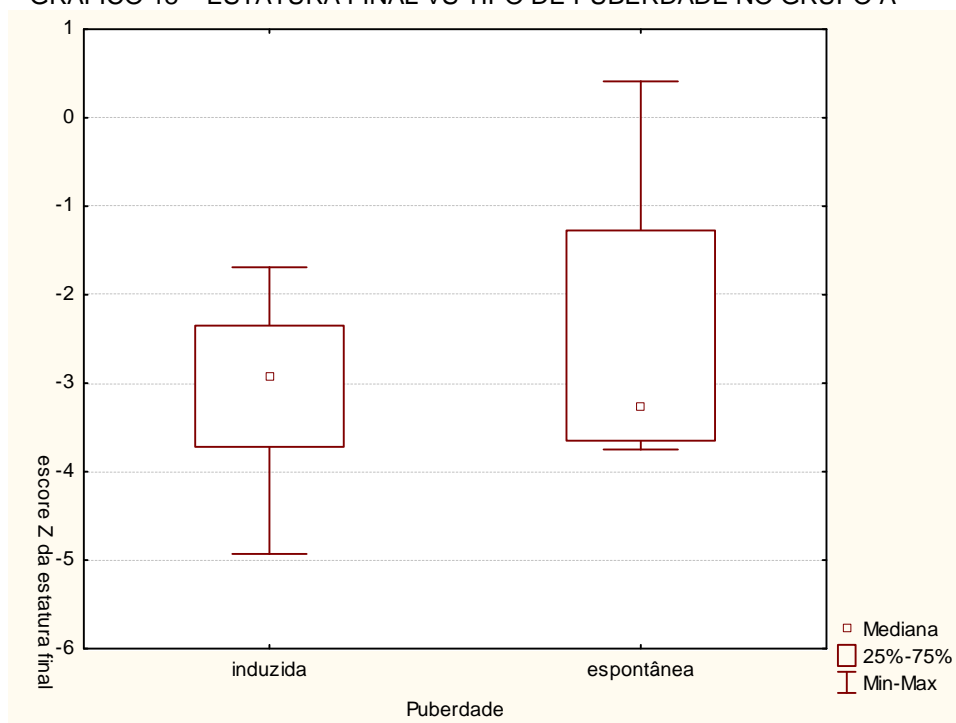


GRÁFICO 19 - ESTATURA FINAL VS TIPO DE PUBERDADE NO GRUPO B

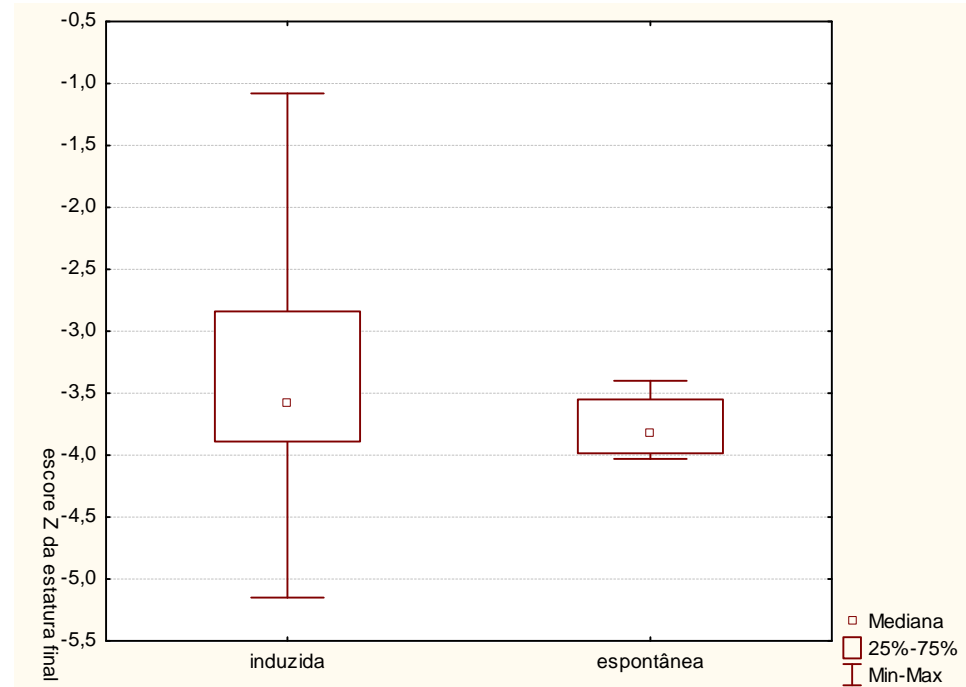
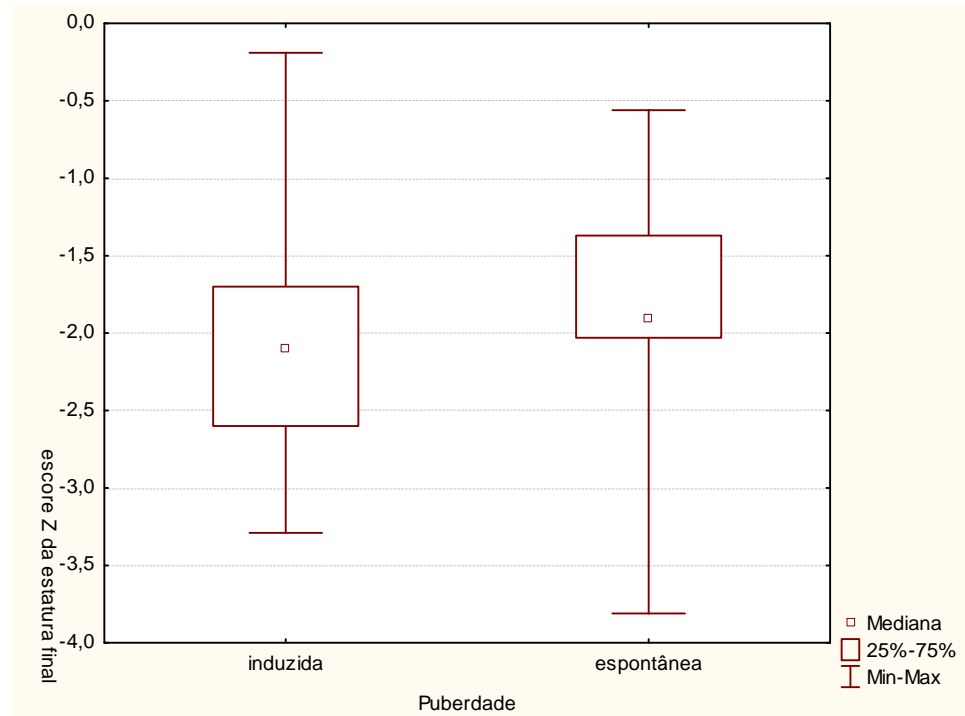


GRÁFICO 20 - ESTATURA FINAL VS TIPO DE PUBERDADE NO GRUPO C



5 DISCUSSÃO

A principal queixa dos pais das meninas com ST é a baixa estatura (BATCH, 2002). Antes dos dez anos as meninas começam a perceber que são mais baixas que suas colegas. A ausência de sinais puberais é percebida por ambos e constitui-se, junto com a baixa estatura, causa de isolamento social e de problemas psicológicos (LAGROU et al., 1998).

Tratamentos direcionados para aumentar a estatura final são uma preocupação comum entre os endocrinologistas pediátricos (BROEK, 1995; ROSENFELD et al., 1998; HOCHBERG et al., 1999; RANKE et al., 2002; MASSA et al., 2003; PAREREN et al., 2003; WANIEWSKA, 2004). Entretanto, na literatura nacional existe apenas um trabalho publicado, mostrando o efeito do uso do GH sobre a estatura final de um grupo de dezesseis meninas com ST (SETIAN et al., 1997).

Em face do elevado número de meninas com ST acompanhadas num mesmo serviço (UEP-HC-UFPR) nos últimos 33 anos, o qual sobrepuja o de vários serviços internacionais (COHEN et al., 1995; HOCHBERG et al., 1999; JOHNSTON et al., 2001; WASNIEWSKA et al., 2004), e de dados de estatura final de 76 delas, considerou-se pertinente avaliar os dados clínicos e laboratoriais dessa coorte, com ênfase sobre a estatura final em relação aos regimes de tratamento efetuados.

Na revisão dos prontuários constatou-se que um número bastante grande de pacientes (55/174) abandonou o acompanhamento. Provavelmente, isso se deveu ao fato de que o uso de GH para promoção de crescimento e aumento da estatura final, só foi possível, de forma regular, a partir dos meados dos anos 90. Assim, 43 das 55 pacientes não fizeram qualquer tipo de tratamento para aumentar a VC.

Entretanto, o número de meninas que atingiu estatura final é significativo quando comparado aos publicados por outros autores (COHEN et al., 1995; HOCHBERG et al., 1999; JOHNSTON et al., 2001; WASNIEWSKA et al., 2004). Além

do mais, não foram incluídas nesta avaliação 43 pacientes que se encontram em tratamento regular com GH ou GH associado com oxandrolona, muitas das quais, perto de alcançar a estatura final.

Quando se avalia apenas o Grupo histórico (A), observa-se que a idade cronológica das meninas, por ocasião do diagnóstico ($15,44 \pm 3,69$ anos) foi maior neste grupo do que nas meninas dos demais grupos. Este achado, provavelmente, está relacionado ao fato de que a principal queixa dos pais e/ou pacientes era ausência de caracteres sexuais secundários.

No Grupo B, composto por 21 pacientes tratadas com oxandrolona, observa-se que o diagnóstico foi feito em idade cronológica ($12,11 \pm 2,54$ anos) significativamente menor ($p < 0,001$) que a do Grupo A (tabela 17). Este achado sugere que o diagnóstico foi resultado da investigação das possíveis causas de distúrbio do crescimento, uma vez que o serviço segue a premissa de que em todas as meninas com baixa estatura, a ST deve ser sempre pensada como uma possível causa.

No Grupo C, composto de 39 pacientes, a média de idade cronológica ao diagnóstico ($9,75 \pm 2,84$ anos) foi significativamente menor que as idades cronológicas ao diagnóstico das meninas dos Grupos A e B ($p < 0,001$) (tabela 17). A diminuição progressiva da idade cronológica média ao diagnóstico, também é descrita na literatura (MASSA et al., 2005; STOCHHOLM et al., 2006). A confirmação diagnóstica com cariótipo foi realizada em todas as integrantes deste grupo, comprovando também melhora nos meios de diagnóstico (gráfico 9).

Dados de comprimento ao nascimento, foram obtidos de apenas duas pacientes do Grupo A; por isto, a análise estatística não incluiu estes valores neste grupo. Quando se compara peso entre os três grupos e comprimento ao nascimento entre os Grupos B e C, observa-se que não houve diferença significativa entre eles (tabela 19). Entretanto, os escores Z de comprimento ao nascimento das meninas dos Grupos B (-0,97) e C (-1,44) foram significativamente menores do que o escore

Z de meninas normais ($p < 0,001$). Os escores Z de peso ao nascimento das meninas do Grupo A (- 0,99), do Grupo B (- 1,73) e do Grupo C (- 1,36) foram significativamente menores do que os escores Z de meninas normais ($p < 0,001$).

Estes dados não diferem dos publicados por Ranke, segundo o qual o baixo peso e o menor comprimento ao nascimento se devem a um retardo de crescimento intra-uterino relacionado à alteração cromossômica (RANKE et al., 1983). Ademais, a diferença de estatura final dos 3 grupos indica a influência dos diferentes regimes terapêuticos utilizado em cada grupo.

Quando são comparados os escores Z de comprimento ao nascimento dos Grupos B e C com os escores Z de estatura no início do tratamento, observa-se uma redução significativa (Grupo B: - 0,97 vs - 4,11; Grupo C: - 1,36 vs - 3,06), em acordo com o fato de que todas as meninas com ST apresentam diminuição gradual da VC e desvio do canal de crescimento (LYON, 1985; RANKE et al., 1983) (tabela 20).

As comparações entre os Grupos A e B quanto à idade cronológica, idade óssea e estatura no início do tratamento, mostram dados intrigantes. Chama atenção o fato de que a média de estatura ao início do tratamento do Grupo B (IC de $12,11 \pm 2,54$ anos, estatura de $125,71 \pm 11,2$ cm) é significativamente menor que a do Grupo A (IC de $15,44 \pm 3,69$ anos; estatura $138,5 \pm 10,5$ cm) ($p < 0,001$); que apesar de idade óssea semelhante entre os grupos (Grupo A $11,21 \pm 2,26$ anos; Grupo B $11,88 \pm 2,21$ anos; $p > 0,05$), o tratamento com oxandrolona nas meninas do Grupo B não propiciou ganho de estatura final (Tabelas 4 e 9). Urban et al. (URBAN et al., 1979) descreveram ganho médio de 5,9cm da estatura final de meninas com ST tratadas com oxandrolona. Entretanto, a dose utilizada por aqueles autores, foi o dobro da utilizada pela maioria das pacientes desta casuística. Embora, nas pacientes do Grupo B tenha havido um aumento de aproximadamente 15,7cm durante o tratamento, o mesmo ocorreria independente do uso da oxandrolona, uma vez que no Grupo A, constituído de pacientes sem tratamento e com a mesma idade óssea, houve alcance de estatura final média 2,5cm maior.

Após cada grupo ter sido tratado, seguindo seus respectivos protocolos, avaliou-se a média de estatura final de cada grupo. De acordo com Lyon e Haeusler, as pacientes tratadas apenas com indução da puberdade, mantinham o mesmo déficit relativo de estatura durante todo o tratamento, até atingir a estatura final (LYON, 1985; HAEUSLER et al., 1996). O Grupo A nesta casuística apresentou o mesmo comportamento descrito por aqueles autores, com as pacientes atingindo uma estatura final média de $143,98 \pm 7,6$ cm, que corresponde a -0,3 DP do gráfico de crescimento de Lyon. Este valor de -0,3 DP esteve presente no início da indução da puberdade (tabela 20 e 21).

A maioria das meninas do Grupo A utilizou estrógenos conjugados (Premarin®), em doses crescentes. Sabe-se que os estrogênios exercem tanto aumento da VC como são cruciais para a maturação esquelética e, portanto, a cessação do crescimento (EVEN, 1998; ROSENFELD et al., 1998; SAENGER et al., 2001; BATCH, 2002; STRATAKIS, 2005). Como, neste grupo, as pacientes utilizaram doses crescentes de estrogênios, é provável que o efeito no crescimento daqueles fosse maior que o efeito sobre a maturação esquelética. Este achado é corroborado pelos dados publicados por Setian et al., que relataram estatura final média 4,88cm menor ($143,98 \pm 7,6$ vs $138,7 \pm 6,6$) de um grupo de 14 meninas que também não recebeu qualquer tipo de tratamento visando aumento de estatura final (SETIAN et al., 1997). Entretanto, deve-se ver com cautela esses achados de dois grupos brasileiros, uma vez que a casuística de ambos é muito pequena (16 vs 14). Além disso, o tratamento com estrogênio não foi igual e os dados de EA não são completos (neste estudo em apenas 7/16).

Em 2004, Marini et al. avaliaram a estatura final em um grupo maior de pacientes com ST (n = 43) as quais não receberam tratamento para promoção do crescimento. Neste estudo a indução puberal foi realizada com etinilestradiol (n = 27) ou com estrógenos conjugados (n = 15) e a média \pm DP da estatura final foi $144,8 \pm 6,4$ cm, valor mais próximo ao obtido no Grupo A (MARINI, 2004).

É possível, que fatores étnicos tenham influência sobre estatura final de neste trabalho, uma vez que, os valores registrados ($143,98 \pm 7,6\text{cm}$) são semelhantes aos de outros países, como Estados Unidos, Itália, França, Áustria, Bélgica, e Reino Unido (tabela 1) (HAEUSLER et al., 1992; RANKE, 1994; RANKE, 1995; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON GENETICS, 2003). Embora pudesse ser sugerida a influência do cariótipo sobre essa diferença, vários grupos mostraram que não existe correlação entre cariótipo e estatura final (SYBERT, 1984; LYON, 1985; ROCHICCIOLI et al., 1995; HAEUSLER et al., 1996; MARINI, 2004).

Nesta casuística, também não foi encontrada associação entre estatura final e tipo de cariótipo.

Diversos esquemas de reposição estrogênica são utilizados para indução da puberdade (STRATAKIS, 1994; VAN DEN BROECK et al., 1995; HOCHBERG et al., 1999; QUIGLEY et al., 2002; MASSA et al., 2003; STRATAKIS, 2005; SORIANO-GUILLEN et al., 2005; DAVENPORT, 2006) sendo que a adição de progestágenos é feita, geralmente, dois anos após o início do estrogênio (STRATAKIS, 1994; SAENGER, 1999; BATCH, 2002; STRATAKIS, 2005). Todavia, alguns autores questionam se a dose inicial de estrogênio proposta já não seria muito elevada, prejudicando o crescimento, quando introduzida em idades mais precoces na tentativa de mimetizar o processo fisiológico (EVEN, 1998; PIIPPO et al., 2004). Com o intuito de obter o máximo de indução puberal, sem prejuízo da estatura final, alguns autores propõem o uso de preparações estrogênicas sob a forma de gel e *patches* (QUIGLEY et al., 2002; PIIPPO et al., 2004; SORIANO-GUILLEN et al., 2005; DAVENPORT, 2006). Com essas preparações, seriam utilizadas doses aproximadamente 80% menores, com indução puberal satisfatória, numa faixa etária menor, além de evitar a primeira passagem hepática do hormônio (PIIPPO et al., 2004).

Etinilestradiol, tanto por via oral como em *patches*, tem sido utilizado por vários grupos (EVEN, 1998; ROSENFELD et al., 1998; HOCHBERG et al., 1999; PAREREN et al., 2003; MASSA et al., 2003). Todavia, por problemas de posologia, preparação galênica e custo, na UEP-HC-UFPR dá-se preferência ao uso de estrogênio conjugado, com associação posterior de progestágeno.

Na literatura, alguns estudos sobre uso de oxandrolona e estatura final, mostram resultados discordantes (HAEUSLER et al., 1995; KARL et al., 1995; ROSENFELD et al., 1998; SAENGER, 1999; REITER et al., 2001). As primeiras publicações sobre efeitos da oxandrolona em ST datam dos anos setenta; entretanto, dados de estatura final só foram conhecidos mais tarde. Assim, em 1990, Naeraa et al. publicaram dados sobre 32 pacientes, cujo tratamento foi iniciado numa idade cronológica média de $13,5 \pm 1,5$ e idade óssea de $12,1 \pm 1,0$, anos. Vinte e duas dessas pacientes atingiram estatura final, após uso de oxandrolona na dose de 0,125 mg/kg/dia por $2,1 \pm 0,4$ anos (o dobro da dose utilizada pela maioria das pacientes dos Grupos B e C deste estudo). Esses autores observaram aumento da VC no primeiro ano de tratamento, com posterior declínio, sendo que a maior resposta ocorreu nas pacientes com idade óssea < 13 anos. Também, não observaram avanço da idade óssea, mesmo com dose maior que a utilizada neste estudo (NAERAA et al., 1990).

Contudo, Ranke e Grauer, em 1994, reuniram 661 pacientes de 34 centros europeus, com IC média de 23,7 anos (16 – 63 anos) e separaram-nas em 2 grupos: um grupo que não recebeu qualquer tratamento para promover crescimento ($n = 441$) e outro que recebeu oxandrolona ($n = 220$). As médias \pm DP das estaturas finais dos dois grupos não foram significativamente diferentes ($144,4 \pm 6,8$ vs $144,3 \pm 6,0$, respectivamente) (RANKE, 1994).

Por outro lado, Bareille et al. randomizaram 19 pacientes com IC média de 10,9 anos e IO de 9,7 anos, em dois grupos: um grupo ($n = 9$) que recebeu etinilestradiol (40 ng/kg/dia) e outro ($n = 10$), oxandrolona na dose de 0,05mg/kg/dia.

A dose de oxandrolona foi duplicada nas pacientes com VC < 4 cm/ano. Após um ano, todas as pacientes receberam etinilestradiol e oxandrolona associados, sendo observado um aumento da VC de 3,6 para 6,1cm/ano. Este aumento da VC permaneceu até o terceiro e quarto anos de tratamento, com diminuição no quinto ano. Cinco pacientes alcançaram estatura final maior que 150cm. Esse ganho, segundo os autores, foi considerado significativo, correspondendo a um aumento de aproximadamente 3cm, ou seja, 0,4 DP (BAREILLE, 1997). Outros grupos de investigadores também relataram ganho de estatura final com o uso de oxandrolona. Urban et al. descreveram ganho de 5,9cm (URBAN, 1979); Joss e Zuppinger, ganho de 5,2cm (JOSS e ZUPPINGER, 1984); e Stahnke, ganho de 2,4cm (STAHNKE, 1985). Entretanto, o trabalho com maior número de pacientes foi o de Ranke e Grauer descrito anteriormente.

Nas meninas do Grupo B, não se observou nem aumento da estatura final nem aumento da idade óssea (2,68 anos de idade óssea vs 6,5 anos de IC). Portanto, a estatura final, discretamente menor das pacientes do Grupo B em relação ao Grupo A não pode ser justificada por fechamento prematuro das cartilagens de crescimento pelo uso de oxandrolona.

Baseado nos resultados de Marcantonio, que mostraram a eficácia do GH sobre o aumento da VC de 11 meninas com ST tratadas na UEP (concordando com resultados descritos na literatura) (MARCANTONIO, 1990); e como a Secretaria de Estado da Saúde do Estado do Paraná passou a disponibilizar o hormônio para tratamento das meninas com ST a partir de 1995, o uso da oxandrolona isolada foi interrompido.

No Grupo C, as médias \pm DP das IC e IO no início do tratamento foram de $10,72 \pm 2,43$ e $9,27 \pm 2,17$ anos, ambas significativamente menores que as médias dos Grupos A e B (tabelas 4, 9, 14). Portanto, neste grupo observa-se um tempo maior de tratamento, média de 7 anos, em contraste com 6 anos no Grupo B e 3 anos no Grupo A. A média \pm DP da estatura inicial era $122,55 \pm 11,26$ cm, com

escore Z do NCHS de -3,06, significativamente maior que o observado nas pacientes do Grupo B (- 4,11, $p = 0,002$).

A média \pm DP de estatura final das pacientes deste grupo foi de $150 \pm 5,32$ cm, equivalendo, aproximadamente, ao 3º percentil de estatura do NCHS para meninas normais. Este valor representa um ganho médio de 8cm em relação aos grupos anteriores, ou seja, estatura final aproximadamente 1 DP maior do que a esperada para a ST, de acordo com Lyon (LYON, 1985).

Dados da literatura sobre resposta ao GH em ST mostram resultados conflitantes, incluindo ganhos semelhantes aos obtidos com oxandrolona isolada (HOCHBERG et al., 1999), ou nenhum benefício (SYBERT, 1984). Esta discrepância pode ser atribuída a vários fatores, como número pequeno de pacientes tratadas e protocolos diferentes de tratamento, etnias e tempos de tratamento diferentes (HOCHBERG et al., 1999; SORIANO-GUILLEN et al., 2005; THE CANADIAN GROWTH HORMONE ADVISORY COMMITTEE, 2005).

Van Den Broeck publicou os primeiros dados de estatura final de meninas com ST tratadas com GH na França (VAN DEN BROECK et al., 1995). De 139 pacientes com IC e IO médias de 12,9 e 10,9 anos respectivamente, tratadas com GH, na dose de 0,5 a 1,2 UI/kg/semana, 56 atingiram estatura final média de $150,1 \pm 5$ cm, sendo que 6% delas com estatura $> 97^\circ$ percentil da curva de Lyon. A resposta ao tratamento foi maior nas crianças com IO e escore Z de estatura menores no início do tratamento; naquelas que receberam doses maiores de GH, que receberam o hormônio por mais tempo e que tinham EA maior (VAN DEN BROECK et al., 1995).

Haeusler tratou 20 pacientes com IC entre 7,3 e 16,4 anos, durante 0,9 a 2,5 anos. Usou GH na dose de 12 a 18 UI/m²/semana associado com oxandrolona na dose de 0,0625mg/kg/dia ou a baixas doses de testosterona (5mg, I.M., quinzenalmente). O ganho médio de estatura foi de $9,3 \pm 4,9$ cm e a estatura final média foi $152,9 \pm 3,5$ cm, correlacionando-se, segundo o autor, com a idade óssea inicial (HAEUSLER et al., 1996).

Em 2002, Ranke publicou os resultados de um estudo envolvendo 188 pacientes que iniciaram GH com IC > 11 anos, na dose de 0,9 UI/kg/semana. Oxandrolona, na dose de 0,05 mg/kg/dia, foi associada a um subgrupo de 35 pacientes, enquanto que estrogênio só foi iniciado após os 12 anos de idade óssea. Após 4,5 anos de tratamento, observou estatura final média de $152,2 \pm 1,3$ cm, ou seja, um ganho de 6cm (RANKE et al., 2002).

A continuidade das pesquisas e a padronização da dose de GH em 1UI/kg/semana ou 4UI /m²/dia tornou o tratamento da menina com ST com GH uma prática aceita por toda a comunidade científica e referendada pelas agências reguladoras como o FDA e órgãos similares de outros países (THE CANADIAN GROWTH HORMONE ADVISORY COMMITTEE, 2005; CAREL et al, 2005).

Apesar disso, alguns centros utilizaram ou utilizam doses maiores que a acima citada. Pareren et al. trataram 68 pacientes, as quais foram distribuídas em três grupos de acordo com a dose de GH utilizada: Grupo A, 23 pacientes, dose de 4 UI/m²/dia; Grupo B, 23 pacientes, dose inicial de 4 UI/m²/dia, aumentada para 6 UI a partir do segundo ano; e Grupo C, dose inicial de 4 UI/m²/dia, aumentada para 6UI/m² no segundo ano e para 8 UI a partir do terceiro ano. As estaturas finais foram: $157,6 \pm 6,5$ cm vs $162,9 \pm 6,1$ cm vs $163,6 \pm 6$, respectivamente. Isso correspondeu a um ganho de $11,9 \pm 3,6$ cm vs $15,7 \pm 3,5$ cm vs $16,9 \pm 5,2$ cm, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois últimos grupos (PAREREN et al., 2003).

Quando os dados desta casuística são comparados aos de Ranke, observa-se que as pacientes apresentaram maior ganho de estatura (6 vs 8cm). Esta diferença pode ser explicada por três fatores: dose maior de GH utilizada, menor IC ao início do tratamento, e maior tempo de tratamento neste estudo.

Todavia, quando comparamos os dados com os de Pareren et al. observa-se que a estatura final das pacientes da UEP-HC-UFPR é menor, apesar de ter sido usado GH associado com oxandrolona. Entretanto, não pode ser descartada a

influência étnica, uma vez que, é sabido, serem os holandeses os mais altos dentre os europeus. Poder-se-ia obter estaturas finais maiores nas pacientes estudadas se fossem utilizadas doses 50% maiores de GH, como feito por Pareren et al.? Obviamente, esta questão suscita outra, isto é, quanto seria o aumento do custo do tratamento, subsidiado pelo poder público?

A análise de regressão múltipla aplicada aos dados desta pesquisa mostrou que os fatores que mais influenciaram a estatura final foram a estatura materna e o tipo de tratamento, embora a IC ao início do tratamento também tenha tido alguma influência (tabelas 22 e 23). Dados semelhantes foram descritos por outros autores (KARL et al., 1995; COHEN et al., 1995; PLOTNICK et al., 1998; HOCHBERG, 1999; RANKE et al., 2002; MASSA et al., 2003).

Segundo Rosenfeld, o tratamento com GH promove um acréscimo de 8,4cm, enquanto que associado à oxandrolona, este valor aumenta para 10,3cm (ROSENFELD et al., 1998).

Sas refere que, quando o GH é utilizado isoladamente, antes dos 8 anos, pode-se obter um ganho entre 12,5 a 16cm, com uma dose de 1 ou 2UI/kg/semana, respectivamente (SAS et al., 1999). Independente da dose de GH, este ganho já seria maior do que o publicado por Rosenfeld (ROSENFELD et al., 1998).

Massa, em 2003, relatou ganho estatural semelhante ao deste grupo, utilizando o mesmo protocolo empregado (1UI/kg/semana), porém sem uso concomitante de oxandrolona (MASSA et al., 2003).

Para Haeusler, a associação de GH e oxandrolona mantém uma VC elevada, mesmo no segundo ano de tratamento, além de aumentar os níveis séricos de IGF-1 (HAEUSLER et al., 1995).

Saenger tratou pacientes com GH isolado e com GH e oxandrolona (SAENGER, 1999). As médias de estaturas finais obtidas foram de $150,4 \pm 5,5$ cm e de $152,1 \pm 5,9$ cm, respectivamente. Em sua discussão, ele defende que um dos

objetivos do tratamento é o de fazer com que as pacientes consigam uma estatura final superior ou igual a 150cm.

Em síntese, os dados de estatura final desta casuística de 39 pacientes com Síndrome de Turner que foram tratadas com GH e oxandrolona, evidenciaram alcance da estatura final como preconizado ($150 \pm 5,32\text{cm}$) por vários grupos de pesquisadores, inclusive quando comparados aos dados mais recentes do KIGS (*Kabi International Growth Study*) (RANKE et al., 2007).

6 CONCLUSÕES

1. Durante os anos de acompanhamento dessas pacientes, houve uma diminuição da idade cronológica média ao diagnóstico da Síndrome de Turner, com abordagem terapêutica para promoção de crescimento mais precoce;
2. As pacientes tratadas apenas com oxandrolona apresentavam estatura menor ao início do tratamento em relação àquelas que não receberam qualquer tratamento visando maior estatura final. Este fato permaneceu inalterado até o término do crescimento;
3. As variáveis mais influentes na resposta ao tratamento foram: o tipo de tratamento e a estatura materna;
4. No grupo de pacientes tratadas com GH e oxandrolona houve um aumento na estatura final de 6 a 8cm em relação aos demais grupos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN, DB; HENDRICH, A.; LEVY, J.M. Aortic dilation in Turner syndrome. **J Pediatr**, v.109, p.820-822, 1986.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON GENETICS. Health supervision for children with Turner Syndrome. **Pediatrics**, v.96, p. 1166-1173, 1995.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON GENETICS. Health supervision for children with Turner Syndrome. **Pediatrics**, v.111, p.692-702, 2003.

ATTIE, K.M. et al. Growth hormone use in Turner syndrome: a preliminary report on the effect of early vs. delayed estrogen. In: Albertsson-Wikland K and Ranke M, eds. **Turner syndrome in a Life-Span Perspective**. San Francisco: Elsevier Science, 1995, p.175-181.

BAKALOV, V. et al. Selective Reduction in Cortical Bone Mineral Density in Turner Syndrome Independent of Ovarian Hormone Deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, v.88, p.5717-5722, 2003.

BAKALOV, V. et al. Bone Mineral Density and Fractures in Turner Syndrome. **Am J Med**, v.15, p.259-264, 2003.

BAKALOV, V. et al. Growth Hormone Therapy and Bone Mineral Density in Turner Syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v.89, p.4886-4889, 2004.

BAREILLE, P.; MASSARANO, A.A.; STANHOPE, R. Final height outcome in girls with Turner Syndrome treated with a combination of low dose oestrogen and oxandrolone. **Eur J Endocrinol**, v.156, p.358-362, 1997.

BATCH, J. Turner Syndrome in childhood and adolescence. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v.16 (3), p.465-482, 2002.

BAYLEY, N.; PINNEAU, S.R. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with Greulich-Pyle hand standards. **J Pediatr**, St Louis, v.40, n.4, p. 423-441, April, 1952.

BENDER, G.G. Neuropsychological abilities in Turner Syndrome. In: Rovet J, ed. **Turner Syndrome Across the Life Span: Proceedings front the 3rd International Turner Syndrome Contact Group Meetings**, Toronto, Canada. Markham, Ontario, Canada: Klein Graphics, 1994, p.40-43.

BERTRAND, A.M. et al. Three years of GH treatment in dose results in Turner's syndrome: complex effect of GH dosage on growth parameters. **Clin Endocrinol**, v.44, p.665-671, 1996.

BILGE, I. et al. Frequency of renal malformations in Turner Syndrome: analysis of 82 Turkish children. **Pediatr Nephrol**, v.14, p.1111-1114, 2000.

BOMAN, U.W. et al. Personality traits in women with Turner Syndrome. **Scan J Psychol**, v.47, p.219-223, 2006.

BONAMICO, M. et al. Prevalence and clinical Picture of Celiac Disease in Turner Syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v.87, p.5495-5498, 2002.

BONDY, C. Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. **J Clin Endocrinol Metab**, v.92, p.10-23, 2007.

BONJOUR, J.P. et al. Critical years and stage of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 73, n.3, p. 555-563, 1991.

BRASIL, Decreto-lei 2.848, de 7 de dezembro de 1940. Aborto provocado pela gestante ou com seu consentimento. **Código Penal**, capítulo 1, art. 124-125.

BRONSHTEIN, M.; ZIMME, E.Z.; BLASER, S. A characteristic cluster of fetal sonographic markers that are predictive of fetal Turner Syndrome in early pregnancy. **Am Obstet Gynecol**, v.188, p.1016-1020, 2003.

CACCIARI, E.; MAZZANTI, L. Final height of patients with Turner's syndrome treated with growth hormone (GH): Indications for GH therapy alone at high doses and late estrogen therapy. **J Clin Endocrinol Metab**, v.84, p.4511-4515, 1999.

CALLE, E.E. et al. Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. **J Nat Cancer Inst**, v.87, p.517-523, 1995.

CANTO, P.; KOFMAN-ALFARO, S.; JIMÉNEZ A.L. Gonadoblastoma in Turner's syndrome patients with nonmosaic 45,X karyotype and Y chromosome sequences. **Cancer Genet Cytogenet**, v.150, p.70-72. 2004.

CAREL, J.C. et al. Near normalization of final height with adapted doses of growth hormone in Turner's syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v.83, p.1462-1466, 1998.

CAREL J.C. Editorial: Growth hormone in Turner syndrome: Twenty years after, what can we tell our patients? **J Clin Endocrinol Metab**, v.90, p.3793-3794, 2005.

CAREL, J.C. et al. Quality of Life Determinants in Young Women with Turner's Syndrome after Growth Hormone Treatment: Results of the Status Population-Based Cohort Study. **J Clin Endocrinol Metab**, v.90, p.1992-1997, 2005.

CATASSI, C. et al. The celiac iceberg in Italy. A multicenter antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age. **Acta Paediatric**, v.412, p.29-35, 1996.

CHANG, P. et al. Renal malformations in children with Turner's Syndrome. **J Formos Med Assoc**, v.99, p.796-780, 2000.

CHERNAUSEK, S.D. et al. Growth hormone therapy of girls with Turner syndrome: the impact of age of estrogen replacement on final height. **J Clin Endocrinol Metab**, v.85, p.2439-2445, 2000.

COHEN, A. et al. Final height of girls with Turner's Syndrome: correlation with karyotype and parental height. **Acta Paediatr**, v.84, p.550-554, 1995.

COSTA, A. et al. Bone Mineralization in Turner Syndrome: A transverse study of the determinant factors in 58 patients. **J Bone Miner Metab**, v.20, p.294-297, 2002.

CROCK, P.; WERTHER, G.A.; WETTENHALL, H.N. Oxandrolone increases final height in Turner syndrome. **J Paediatr Child Health**, v. 26, p. 221-224, 1990.

DAVENPORT, M.L. et al. Growth failure in early life: An important manifestation of Turner Syndrome. **Horm Res**, v.57, p.157-164, 2002.

DAVENPORT, M.; ROSENFELD, R. Turner Syndrome. In: Radovisk S, MacGillivray MH, eds. **Pediatric Endocrinology: a Practical Clinical Guide**. Totowa, NJ: Humana Press, 2003, p.117-137.

DAVENPORT, M.L. Evidence for early initiation of growth hormone and transdermal estradiol therapies in girls with Turner Syndrome. **Growth Horm IGF Res**, v.16, p.91-97, 2006.

DEMETRIOU, E.; EMANS, S.J.; CRIGLER, J.F. Final height in estrogen treated patients with Turner Syndrome. **Obstet Gynecol**, v.64, p.459-464, 1984.

DONALDSON, M.D.C. et al.
Optimizing management in Turner syndrome: from infancy to adult transfer. **Arch. Dis. Child**, v.91, p.513 – 520, 2006.

ELSHEIKH, M.; HODGSON, H.J.; WASS, J.A.H. Hormone replacement therapy may improve hepatic function in women with Turner's Syndrome. **Clin Endocrinol**, v.55, p.227-231, 2001.

ELSHEIKH, M. et al. Hypertension is a major risk factor for aortic root dilatation in women with Turner Syndrome. **Clin Endocrinol**; v.54, p.69-73, 2001.

ELSHEIKH, M. et al. Turner's Syndrome in Adulthood. **Endocrine Rev**; v.23, p.120-140, 2002.

EPSTEIN, C.J. Mechanisms leading to the phenotype of Turner Syndrome. In: Rosenfeld RG, Grumbach M, eds **Turner Syndrome**. New York: Marcel Dekker, 1990, pp 13-25.

EVEN, L.; BRONSTEIN, V.; HOCHBERG, Z. Bone maturation in girls with Turner Syndrome. **Eur J Endocrinol**, v.138, p. 59-62, 1998.

FANOS, V. et al. Multicystic kidney dysplasia and Turner Syndrome: two cases and literature review. **Pediatr Nephrol**, v.14, p.754-757, 2000.

FLYNN, M.T. et al. Prevalence of renal malformations in Turner Syndrome. **Pediatr Nephrol**, v.10, p.498-500, 1996.

GABBARINI, F.; CINCINNATI, P. Aortic dilatation in Turner Syndrome. **Int J Cardiol**, v.75, p.289-290, 2000.

GRAVHOLT, C.H. et al. Morbidity in Turner Syndrome. **J Clin Epidemiol**, v.51, p.147-158, 1998.

GRAVHOLT, C.H. et al. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner's syndrome and Y chromosome material: a population study. **J Clin Endocrinol Metab**, v.85, p.3199-3202, 2000.

GRAVHOLT, C.H. et al. 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**, v.87, p.2798-2808, 2002.

GRAVHOLT, C.H. Clinical practice in Turner Syndrome. **Nat Clin Pract Endocrinol Metab**, v.1, p.41-52, 2005.

GREULICH, W.W.; PYLE, S.I. **Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist**. 2.ed. Stanford: Stanford University Press, 1959, 256p.

HAEUSLER, G. et al. Spontaneous growth in Turner Syndrome: Evidence for a minor pubertal growth spurt. **Eur J Pediatr**, v.151 (4), p.283-288, 1992.

HAEUSLER, G. et al. Treatment of patients with Turner Syndrome with conventional doses of growth hormone and the combination with testosterone or oxandrolone: Effect on growth, IGF-1 and IGFBP-3 concentrations. **Eur J Pediatr**, v.154 (6), p.437-444, 1995.

HAEUSLER, G. et al. Growth hormone in combination with anabolic steroids in patients with Turner Syndrome: Effect on bone maturation and final height. **Acta Paediatr**, v.85, p.1408-1414, 1996.

HAEUSLER G. Growth Hormone Therapy in patients with Turner Syndrome. **Horm Res**, v.49, p.62-66, 1998.

HAMILL, P.V.V. et al. Physical growth: National Center for Health Statistics percentiles. **Am J Clin Nutr**, Bethesda, v.32, p.607-629, 1979.

HANTON, L. et al. The importance of estrogen replacement in Young women with Turner Syndrome. **J Women Health**, v.12, p.971-976, 2003.

HEINRICHS, C. et al. Blood spot follicle-stimulating hormone during early postnatal life in normal girls and Turner's syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v.78, p.978-981, 1994.

HELD, K.R. et al. Hypothesis: 45,X Turner Syndrome does not exist. All surviving patients have sex chromosomal mosaicism. In: Ranke MB, Rosenfeld RG, eds. **Turner syndrome: growth promoting therapies**. Amsterdam, New York, Oxford: Excerpta Medica, 1991, p.15-29.

HELD, K.R. et al. Mosaicism in 45,X Turner Syndrome: does survival in early pregnancy depend on the presence of two sex chromosomes? **Hum Genet**, v.88, p.288-294, 1992.

HIBI, I. et al. Spontaneous puberty in Turner syndrome: its incidence, influence on final height and endocrinological features. In: Ranke MB, Rosenfeld RG, eds. **Turner syndrome: growth promoting therapies**. Amsterdam, New York, Oxford: Excerpta Medica, 1991, p.75-81.

HILL, I.D. et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v.40, p.1-19, 2005.

HOCHBERG, Z.; ZADIK, Z. Final height in young women with Turner syndrome after GH therapy: an open controlled study. **Eur J Pediatr**, v.141, p.218-224, 1999.

HÖGLER, W. et al. 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**, v.89, p.193-199, 2004.

HOOK, E.B.; WARBURTON, D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: livebirth prevalence rates and evidence for

diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. **Hum Genet**, v.64, p.24-7, 1983.

HULTCRANTZ M., SYLVÉN L. Ear and hearing problems in 44 middle-age women with Turner's Syndrome. **Hear Res**, v.76, p.127-132, 1994.

HULTCRANTZ, M.; SYLVÉN, L. Turner's Syndrome and hearing disorders in women aged 16-34. **Hear Res**, v.103, p.69-74, 1997.

JACOBS, P. et al. Turner Syndrome: a cytogenetic and molecular study, **Ann Hum Genet**, v.61, p.471-483, 1997.

JOHNSTON, D.I. et al. A multicenter trial of recombinant growth, hormone and low dose oestrogen in Turner syndrome: near final height analysis. **Arch Dis Child**, v.84, p.76-81, 2001.

JOSPE, N.; ORLOWSKI, C.C.; FURLANETTO, R.W. Comparison of transdermal and oral estrogen therapy in girls with Turner's Syndrome. **J Pediatr Endocrinol**, v.8, p.111-116, 1995.

JOSS, E.E. et al. Growth promotion and Turner-specific bone age after therapy with growth hormone and in combination with oxandrolone: when should therapy be started in Turner Syndrome? **Horm Res**, v.47, p.102-109, 1997.

KARL, O.N. et al. Improved final height in Girls with Turner's syndrome treated with growth hormone and oxandrolone. **J Clin Endocrinol Metab**, v.81, p.635-640, 1995.

KAVOUSSI, S.K.; CHRISTMAN, G.M.; SMITH, Y.R. Healthcare for adolescents with Turner Syndrome. **J Pediatr Adolesc Gynecol**, v.19, p.257-265, 2006.

KOCOVA, M.; SIEGGEL, S.F.; TRUCCO, M. Detection of Y chromosome sequences in Turner's Syndrome by Southern blot analysis of amplified DNA. **Lancet**, v.342, p.140-143, 1993.

LAGROU, K. et al. Age-related Perception of Stature, Acceptance of Therapy, and Psychosocial Functioning in Human Growth Hormone-treated Girls with Turner's Syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v.83, p.1494-1501, 1998.

LARIZZA, D.; LOCATELLI, M.; VITALI, L. Serum liver enzymes in Turner syndrome. **Eur J Pediatr**, v.159, p.143-148, 2000.

LENKO, H.L.; SÖDERHOLM, A.; PERHEENTUPA, J. Turner Syndrome: effect of hormone therapies on height velocity and adult height. **Acta Paediatr Scand**, v.77, p.699-704, 1988.

LIN, A.E. et al. Aortic dilation, dissection and rupture in patients with Turner syndrome. **J Pediatric**, v.109, p.302-305, 1986.

LIN, A.E.; LIPPE, B.M.; ROSENFELD, R.G. Further delineation of aortic dilatation, dissection and rupture in patients with Turner's Syndrome. **Pediatrics**, v.102, p.e12, 1998.

LIPPE, B. et al. Renal malformations in patients with Turner syndrome: imaging in 141 patients. **Pediatrics**, v.82, p.852-856, 1988.

LIPPE, B.; WESTRA, S.J.; BOECHAT, M.I. Ovarian function in Turner syndrome: recognizing the spectrum. In: Hibi I, Takano K, eds. **Basic and clinical approach to**

Turner syndrome. Amsterdam, London, New York, Tokyo: Excerpta Medica, 1993, p.117–122.

LOPÉZ, M.H. et al. Oral and clinical characteristics of a group of patients with Turner syndrome. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v.94, p.196-204, 2002.

LOSCALZO, M.L. et al. Association between fetal lymphedema and congenital cardiovascular defects in Turner Syndrome. **Pediatrics**, v.115, p.732-735, 2005.

LYON, A.J.; PREECE, M.A.; GRANT, D.B. Growth curve for girls with Turner Syndrome. **Arch Dis Child**, v.60, p.932-935, 1985.

MARCANTONIO, S.M. **Avaliação da Eficácia do Hormônio de Crescimento Humano Biossintético no Crescimento Linear de Pacientes com Síndrome de Turner.** Curitiba, 1990. Dissertação (Mestrado em Pediatria) – Departamento de Pediatria, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

MARINI, S.H.V.L.. **Altura Final Espontânea de Pacientes Portadoras de Síndrome de Turner.** Campinas, 2004. Tese (Doutorado em Pediatria) – Departamento de Pediatria, Universidade de Campinas.

MARTINEZ, A. et al. Growth in Turner's syndrome: long-term treatment with low dose ethinyl estradiol. **J Clin Endocrinol Metab**, v.65, p.253-258, 1987.

MASSA, G.; VANDERSHUEREN-LODEWEYCKX, M.; MALVAUX, P. Linear growth in patients with Turner Syndrome: influence of spontaneous puberty and parental height. **Eur J Pediatr**, v.149, p.246-250, 1990.

MASSA, G. et al. Late or delayed induced or spontaneous puberty in girls with Turner syndrome treated with growth hormone does not affect final height. **J Clin Endocrinol Metab**, v.88, p.4168-4174, 2003.

MASSA, G. et al. Trends in age at diagnosis of Turner syndrome. **Arch Dis Child**, v.90, p.267-268, 2005.

MCCAULEY, E.; ITO, J.; KAY, T. Psychosocial functioning in girls with Turner's Syndrome and short stature: social skills, behavioral problems, and self-concept. **J Am Acad Child Psychiatry**, v.25, p.105-112, 1986.

MCCAULEY, E. et al. The Turner Syndrome: cognitive deficits, affective discrimination and behavioral problems. **Child Dev**, v.58, p.464-473, 1987.

MCCAULEY, E.; ROSS, J.; SYBERT, V. Self-concept and behavioral profiles in females with Turner Syndrome. In: Stabler B, Underwood LE, eds **Growth, Stature and Adaptation.** Chapel Hill, NC: University of North Carolina, 1994, p.181-194.

MCCAULEY, E. et al. Self-esteem and behavioral in girls with Turner Syndrome. **J Dev Behav Pediatr**, v.16, p.82-88, 1995.

MCCAULEY, E. et al. Psychosocial Development in Adolescents with Turner Syndrome. **J Dev Behav Pediatr**, v.22, p.360-365, 2001.

MAZZANTI, L. et al. Spontaneous growth and pubertal development in Turner's syndrome with different karyotypes. **Acta Paediatr**, v.83, p.299–304, 1994.

MILLER, M.J. et al. Echocardiography reveals a high incidence of bicuspid aortic valve in Turner syndrome. **J Pediatric**, v. 102, p.47-50, 1983.

NAERAA, R.W. et al. Effect of oxandrolone on growth and final height in Turner's Syndrome. **Act Paediatr Scand**, v.79, p.784-789, 1990.

NAERAA, R.W. et al. Spontaneous growth, final height and prediction of final height in Turner syndrome. In: Ranke MB, Rosenfeld RG, eds. **Turner syndrome: growth promoting therapies**. Amsterdam, New York, Oxford: Excerpta Medica, 1991, p.113-116.

NAERAA, R.W.; BRIKEN, K.; HANSEN, R.M. Skeletal size and bone mineral content in Turner's Syndrome: relation to karyotype, estrogen treatment, physical fitness and bone turnover. **Calcif Tissue**, v.49, p.77-83, 1991.

NATIONAL CENTER OF HEALTH STATISTICS (NCHS). **Clinical Growth Charts**, 2000. Disponível em:
http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/growthcharts/clinical_charts.htm. Acesso em 8 abril 2006.

NEELY, E. et al. Turner Syndrome Adolescents Receiving Growth Hormone Are Not Osteopenic. **J Clin Endocrinol Metab**, v.76, p.861-866, 1992.

NEELY, E.K.; ROSENFELD, R.G. Turner syndrome. In: Lifshitz F, editor. **Pediatric endocrinology**. 3. ed. New York: Marcel Dekker, Inc, 1996, p.267-80.

NEUDORF-GRAUSS, R. et al. Aortic dissection in a Young woman with Turner's Syndrome. **Eur J Int Med**, v.13, p.463-466, 2002.

NIELSEN, J.; WOHLERT, M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. **Hum Genet**, v.87, p.81-83, 1991.

OGATA, T. Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: deduction of the principal factors involved in the development of clinical features. **Hum Genet**, v.95, p.607-629, 1995.

OSTBERG, J.; CONWAY, G. Adulthood in Women with Turner Syndrome. **Horm Res**, v.59, p.211-221, 2003.

OSTBERG, J. et al. Vasculopathy in Turner Syndrome: Arterial dilatation and Intimal thickening without endothelial dysfunction. **J Clin Endocrinol Metab**, v.90, p.5161-5166, 2005.

OSTER, H.; CLAYTON, C.M. Y mosaicism in 45, Turner Syndrome. **Am J Med Genet**, v.34, p.294 -296, 1989.

PAREREN, Y.K. et al. Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. **J Clin Endocrinol Metab**, v.88, p.1119-1125, 2003.

PARK, E.; BAILEY, J.D.; COWELL, C.A. Growth and maturation of patients with Turner Syndrome. **Pediatr Res**, v.17, p.1-7, 1983.

PASARO, E.M. et al. Turner's Syndrome: a behavioral and cytogenetic study. **J Genet Psychol**, V.154, P.433-447, 1993.

PASQUINO, A. et al. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v.82, p.1810-1813, 1996.

- PELZ, L. et al. Body height in Turner's Syndrome. **Clin Genet**, v.22, p.62-66, 1982.
- PIIPPO S. et al. Use of percutaneous estrogen gel for induction of puberty in girls with Turner syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v.89, p.3241-3247, 2004.
- PLOTNICK, L. et al. Growth hormone treatment of girls with Turner Syndrome: The National Cooperative Growth Study Experience. **Pediatrics**, v.102(2), p.479-481, 1998.
- QUIGLEY, C.A. et al. Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: Results of a United States Multi-Center Trial to Near-final height. **J Clin Endocrinol Metab**, v.87, p.2033-2041, 2002.
- QUILTER, C.R. et al. Cytogenetic and molecular investigations of Y chromosome sequences and their role in Turner Syndrome. **Ann Hum Genet**, v.62, p.99 -106, 1998.
- RADETTI, G. et al. Frequency, clinical and laboratory features of thyroiditis in girls with Turner's syndrome. The Italian Study Group for Turner's Syndrome. **Acta Paediatr**, v.84, p.909-912, 1995.
- RANKE, M.B. et al. Turner Syndrome: Spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. **Eur J Pediatr**, v.141, p.81-88, 1983.
- RANKE, M.B. et al. Growth hormone, somatomedin levels and growth regulation in Turner's Syndrome. **Acta Endocrinol**, v.116, p.305-313, 1987.
- RANKE, M.B. et al. Spontaneous growth and bone age development in Turner syndrome: results of a multicentric study 1990. In: Ranke MB, Rosenfeld RG, eds. **Turner syndrome: growth promoting therapies**. Amsterdam, New York, Oxford: Excerpta Medica, 1991, p.101-106.
- RANKE, M.; GRAUER, M.L. Adult height in Turner Syndrome: Results of multinational survey 1993. **Horm Res**, v.42, p.90-94, 1994.
- RANKE, M. Growth Hormone Therapy in Turner Syndrome. **Horm Res**, v.44, p.35-41, 1995.
- RANKE. M.B. et al. Prediction of long-term response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: development and validation of mathematical models. **J Clin Endocrinol Metab**, v.85: p.4212-4218, 2000.
- RANKE M.; SAENGER, P. Turner's Syndrome. **Lancet**, v.358, p.309-314, 2001.
- RANKE M.B. et al. Adult height after GH therapy in 188 Ullrich-Turner syndrome patients: results of the German IGLU follow-up Study 2001. **Eur J Pediatr**, v.147, p.625-633, 2002.
- RANKE, M.B. et al. Major Determinants of height development in Turner Syndrome (TS) patients treated with GH: Analysis of 987 patients from KIGS. **Pediatr Res**, v.61 (1), p.105-110, 2007.
- REITER, E.O. et al. Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v.86, p.1936-1941, 2001.

- ROCHICCIOLI, P. et al. Final height in Turner Syndrome patients treated with growth hormone. **Horm Res**, v.44, p.172-176, 1995.
- ROSENFELD, R.L. et al. Optimizing estrogen replacement treatment in Turner Syndrome. **Pediatrics**, v.102, p.486-488, 1998.
- ROSENFELD R.G. et al. Growth hormone therapy of Turner syndrome: beneficial effect on adult height. **J Pediatr**, v.132, p.319-324, 1998.
- ROSENFELD, R.G. Turner's Syndrome: A growing concern. **J Pediatric**, v.137, p.443-444, 2000.
- ROSS, J. et al. Self-Concept and Behavioral in Adolescents with Turner Syndrome: Potential Estrogen Effects. **J Clin Endocrinol Metab**, v.81, p.916-931, 1996.
- ROSS, J. et al. Absence of Growth Hormone Effects on Cognitive Function in Girls with Turner Syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v.82, p.1814-1817, 1997.
- ROSS, J.L. et al. Phenotypes Associated with SHOX deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, v.86, p.5674- 5680, 2001.
- ROVET, J.; IRELAND, L. Behavioral phenotype in children with Turner Syndrome. **J Pediatr Psychol**, v.19, p.779-790, 1994.
- RUBIN, K. Turner Syndrome and Osteoporosis: Mechanisms and Prognosis. **Pediatrics**, v.102, p.481-485, 1998.
- RÜDIGER, J. et al. SHOX: Growth, Léri-Weill and Turner Syndromes. **TEM**, v.11, p.227-230, 2000.
- RUIZ, C.; LAMM, F.; HART, P.S. Turner syndrome and multiple-marker screening. **Clin Chem**, v.45 (12), p.2259-2261, 1999.
- SAENGER, P. Clinical Review 48: The current status of diagnosis and therapeutic intervention in Turner's Syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v.77, p.297-301, 1993.
- SAENGER, P. Turner's Syndrome. **N Engl J Med**, v.335, p.1749, 1996.
- SAENGER P. Growth-promoting strategies in Turner's syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v.84, p.4345-4348, 1999.
- SAENGER P. et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner Syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v.86, p.3061-3069, 2001.
- SAGGESE, G. et al. Mineral Metabolism in Turner's Syndrome: Evidence for Impaired Renal Vitamin D Metabolism and Normal Osteoblast Function. **J Clin Endocrinol Metab**, v.75, p.998-1001, 1992.
- SALERNO, M.; DI MAIO, S.; GASPARINI, N. Liver abnormalities in Turner Syndrome. **Eur J Pediatr**, v.158, p.618-623, 1999.
- SAS C.J. et al. Final height in girls with Turner's syndrome treated with once or twice daily growth hormone injections. **Arch Dis Child**, v.80, p.36-41, 1999.
- SAS, T.C. et al. Normalization of height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment: results of a randomized dose-response trial. **J Clin Endocrinol Metab**, v.84, p.4607-4612, 1999.

SAS T. et al. Bone Mineral Density Assessed by Phalangeal Radiographic Absorptiometry Before and During Long Term Growth Hormone Treatment in Girls with Turner's Syndrome Participating in a Randomized Dose-Response Study. **Pediatr Res**, v.50, p.417-422, 2001.

SÄVENDAHL, L.; DAVENPORT, M.L. Delayed diagnoses of Turner syndrome: Proposed guidelines for change. **J Pediatr**, v.137, p.455-459, 2000.

SCHEPPER, J. et al. Growth hormone therapy in Turner's syndrome: one *versus* two daily injections. **J Clin Endocrinol Metab**, v.79, p.489-494, 1994.

SCHWEIZER, R. et al. Experience with growth hormone therapy in Turner syndrome in a single center: low total height gain, no further gains after puberty onset and unchanged body proportions. **Horm Res**, v.53, p.228-238, 2000.

SERRA, A. et al. Audiological range in Turner's Syndrome. **Inter J Paed Otorhinol**, v.67, p.841-845, 2003.

SETIAN, N. et al. Síndrome de Turner: Tratamento da baixa estatura com hormônio de crescimento. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.41(2), p.93 – 97, 1997.

SHU, S.G. Growth response and final height in Turner syndrome after combination therapy of growth hormone and anabolic steroid. **Acta Paediatr Taiwan**, v.41(6), p.322-326, 2000.

SIEGEL, P.; CLOPPER, R.; STABLER, B. The Psychological Consequences of Turner Syndrome and Review of the National Cooperative Growth Study Psychological Substudy. **Pediatrics**, v.102, p.488-491, 1998.

SKUSE, D.; PERCY, E.L.; STEVENSON, J. Psychosocial function in Turner Syndrome: A national survey. In: Stabler B, Underwood LE, eds **Growth, Stature and Adaptation**. Chapel Hill, NC: University of North Carolina, 1994, p.151-164.

SORIANO-GUILLEN, L. et al. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. **J Clin Endocrinol Metab**, v.90, p.5197-5204, 2005.

STAHNKE, N.; LINGSTAEDT, K.; WILLIG, R.P. Oxandrolone increase final height in Turner's syndrome. **Pediatr Res**, v.19, p.620, 1985.

STAHNKE, N.; STUBBE, P.; KELLER, E. Recombinant human growth hormone and oxandrolone in treatment of short stature in girls with Turner syndrome. **Horm Res**, v.37, p.237-246, 1992.

STAHNKE N. et al. Favorable final height outcome in girls with Ullrich-Turner syndrome treated with low-doses growth hormone together with oxandrolone despite starting treatment after 10 years of age. **J Pediatr Endocrinol Metab**, v.15(2), p.129-138, 2002.

STARZYK, J. Carbohydrate metabolism in patients with Turner syndrome. The effect of therapy with growth hormone, oxandrolone and combination of both. **Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw**, v.11(2), p.79-84, 2005 (ABSTRACT).

STENBERG, A.E. et al. Otological problems in children with Turner's Syndrome. **Hear Res**, v.84, p.900-912, 1998.

STOCHHOLM, K. et al. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner Syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v.91 (10), p.3897-3902, 2006.

STRATAKIS, C.A.; RENNERT, O.M. Turner Syndrome: Molecular and Cytogenetics, Dysmorphology, Endocrine, and Other Clinical Manifestations and Their Management. **The Endocrinologist**, v.4, p.442-453, 1994.

STRATAKIS, C.A.; RENNERT, O.M. Turner Syndrome: An Update. **The Endocrinologist**, v.15, p.27-36, 2005.

SYBERT, V.P. Adult height in Turner syndrome with and without androgen therapy. **J Pediatr**, v.104, p.365-369, 1984.

SYBERT, V.P. Cardiovascular malformations and complications in Turner's Syndrome. **Pediatrics**, v.109, p.302-305, 1998.

TEUNENBROEK, A.V. et al. Yearly stepwise increments of the growth hormone dose results in a better growth response after four years in girls with Turner syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v.81, p.4013-4021, 1996.

THE CANADIAN GROWTH HORMONE ADVISORY COMMITTEE. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of Canadian randomized controlled trial. **J Clin Endocrinol Metab**, v.90, p.3360-3366, 2005.

TANNER, J.M. **Growth at adolescence**. 2. ed. Oxford: Blackwell, 1962.

VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX M. et al. Growth-promoting effect of growth hormone and low dose ethinyl estradiol in girls with Turner's syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v.70, p.122-126, 1990.

VAN DEN BROECK J. et al. Final height after long-term growth hormone treatment in Turner syndrome. **J Pediatr**, v.127, p.729-735, 1995.

VERP, M.S.; SIMPSON, J.L. Abnormal sexual differentiation and neoplasia. **Cancer Genet Cytogenet**, v.252, p.191-218, 1987.

VIGUETTI-CAMPOS, N.L. **Estudo de seleção preferencial *in vitro* de mosaicos de síndrome de Turner por intermédio de hibridização *in situ* por fluoprescência**. Campinas, 1997. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas na área de Genética) – Departamento de Ciências Biológicas, Universidade de Campinas.

WATKIN, O. Otologic disease in Turner's Syndrome. **J Laryngol Otol**, v.103, p.731-738, 1989.

WASNIEWSKA M. et al. Early treatment with GH alone in Turner Syndrome: prepuberal catch-up growth and waning effect. **Eur J Pediatr**, v.151, p.567-572, 2004.

WERTHER, G. Turner Syndrome Management Guidelines Australasian Paediatric Endocrine Group, 2003. Disponível em:
<http://www.racp.edu.au/apeg/turner_posstate.pdf> Acesso em Março, 2007.

WIKTOR, A.E.; VAN DYKE, D.L. Detection of low level sex chromosome mosaicism in Ullrich-Turner syndrome patients. **Am J Hum Genet**, v.138, p.259-261, 2005.

WIT J.M. et al. Growth hormone secretion in patients with Turner's Syndrome as determined by times series analysis. **Act Endocrinol**, v.127, p.7-12, 1992.

APÊNDICES

APÊNDICE 1
PROTOCOLO PARA OBTENÇÃO DE DADOS

PROTOCOLO SÍNDROME DE TURNER

Nome: _____ Idade: _____
 RG: _____ DN: _____ Data 1ª Consulta: _____
 Cariótipo: _____ Cromatina: _____
 Parto: _____ Idade Gestacional: _____
 Estatura Nascimento: _____ Peso Nascimento: _____
 IMC: _____ PA: _____ E: _____ P: _____

I. Quadro Clínico:

Edema mãos	Baixa implantação de orelhas	Tórax escudo	Cúbito Valgo
Edema de pés	Base nasal larga	Coarctação Aorta	4º metacarpo curto
Hipertelorismo ocular	Pescoço curto	Alterações Cardíacas	Clinodactilia
Ptose palpebral	Pescoço alado	ITU repetição	Escoliose
Palato ogiva	Baixa implantação de cabelos	Vitiligo	Cifose
Má implantação de dentes	Hipertelorismo mamário	Nevus	OMA repetição
Micrognatia	Unhas hiperconvexas/pequenas	Sinal de Madelung	Exostose média de joelhos

II. Tireóide:

Graves ()
 Hashimoto ()

Data					
TSH					
T4 total					
T4 livre					
AATg					
AATPO					
TRAb					

III. Doença Celíaca:

Anti-endomísio: _____
 Data: _____

Antigliadina: _____
 Data: _____

Dieta:

IV. Imagem:

Ecocardiograma: _____

Data : _____

Cirurgias:

Ecografia Renal: _____

Data: _____

ITU de repetição ()
 Rim em ferradura ()
 Alteração Calicial ()
 Duplicação do ureter ()

Observações:

Ecografia pélvica: _____

Data: _____

Alterações:

V. DMO

Data	Idade	g/cm ²	Z-score	T-score

VI. Audiometria

Uso de dreno ()

Data					
% perda auditiva					

Observações:

VII. Crescimento e Puberdade

Idade em que estatura $\downarrow < 3^{\circ}P$: _____

Puberdade: Espontânea () Grau de evolução _____ Menarca ()
Induzida ()

GH

IO antes do GH: _____

IGF-1: _____

VC antes do GH: _____

Data: _____

PEF antes: _____

Data Início	Idade Início	Idade Fim	Data Fim	Estatura Fim	Peso Fim	IO Fim	PEF Fim

Efeitos colaterais: _____

Oxandrolona

IO antes: _____

VC: _____

PEF antes: _____

Data Início	Idade Início	Idade Fim	Data Fim	Estatura Fim	Peso Fim	IO Fim	PEF Fim

Efeitos colaterais: _____

Estrogênio

IO antes: _____

VC: _____

PEF antes: _____

Data Início	Idade Início	Idade Fim	Data Fim	Estatura Fim	Peso Fim	IO Fim	PEF Fim

Efeitos colaterais: _____

Anticoncepcionais

IO antes: _____

VC antes: _____

PEF antes: _____

Data Início	Idade Início	Idade Fim	Data Fim	Estatura Fim	Peso Fim	IO Fim	PEF Fim

Efeitos colaterais: _____

Estatura Final:

() Tratamento iniciado antes dos 5 anos: _____

() Tratamento iniciado entre 5-10 anos: _____

() Tratamento iniciado após 10 anos: _____

Observações:

ANEXOS

ANEXO 1
TERMO DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES
HUMANOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS/UFPR



Curitiba, 02 de junho de 2006.

Ilmo (a) Sr. (a)
Dra. Ana Vlândia Ramos Fonteles
Nesta

Prezada Pesquisadora:

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "BENEFÍCIOS DO USO DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO E ESTERÓIDES ANABOLIZANTES NA SÍNDROME DE TURNER", foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 30 de maio de 2006. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

CAAE: 0047.0.208.000.06
Registro CEP: 1223.071/2006-05

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do primeiro relatório: 30 de novembro de 2006.

Atenciosamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Renato Tambara Filho".

Renato Tambara Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR

Anexo 2
PROTOCOLO DE ATENDIMENTO A PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER
DA UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA

**PROTOCOLO DE ATENDIMENTO PARA PACIENTES COM SÍNDROME DE
TURNER – UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA - UEP**

I. Identificação:

Nome: _____ RG: _____

Data de nascimento: _____ Data 1ª Consulta: _____

Idade na 1ª Consulta: _____

Endereço: _____ Telefone: _____

Queixa principal: _____

Cariótipo : _____

Baixa estatura: () Sim () Não

Antecedentes Gestacionais:

Idade gestacional: _____ Peso: _____ Talhe: _____

() PIG

() Edema de mãos e pés

() Excesso de pele em região cervical

() *Pterigium coli*

II. Exame Físico:

Peso: _____ Estatura: _____ IMC: _____

Envergadura: _____ SI: _____ SS: _____

Puberdade: M _____ P _____ Clitóris: _____

Sudorese: () Sim () Não

Cabeça:

() Hipertelorismo ocular

() Epicanto

() Estrabismo

() Ptose palpebral

() Micrognatia

() Palato em ogiva

() Dentes defeituosos

() Baixa implantação de orelhas

Outros: _____

Pescoço:

() Curto

() *Pterigium coli*

() Baixa implantação de cabelos

() Outros

Tireóide:

Palpável Aspecto: _____

Tireoidite auto-imune

Outros: _____

Tórax::

Em escudo

Aumento da distância intermamilar

Mamilos Invertidos

Outros: _____

Aparelho cardiovascular:

Auscultas: _____

PA nos quatros membros: _____

Pulso nos quatro membros: _____

Malformações associadas

Outros: _____

Aparelho respiratório:

Aparelho Genitourinário:

ITU de repetição

Malformações associadas

Quais? _____

Pele:

Nevus

Vitiligo

Outros: _____

Membros:

Cúbitos valgos

4º metacarpo curto

Clinodactilia

Displasia de unhas

Edemas de mãos e pés

Outros: _____

Coluna:

Escoliose

Cifose

Outros: _____
Densitometria óssea: _____

Ouvidos:
 OMA
Outros: _____

Visão:
 Normal
 Alterada. Qual? _____

Obesidade:
 Sim
 Não

HAS:
 Sim
 Não

Pesquisa de material cromossômico Y:
 Sim
 Não

III. Exames Complementares:

Tireóide:
T4: _____
T4I: _____
TSH: _____
Anticorpos: _____

Aparelho cardiovascular:
Radiografia do tórax: _____
Eletrocardiograma: _____
Ecocardiograma: _____
Parecer da Cardiologia: _____

Aparelho genitourinário:
Parcial de urina: _____
Ecografia renal: _____
Ecografia pélvica: _____

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](#)