

SOFIA HELENA VALENTE DE LEMOS MARINI

***ALTURA FINAL ESPONTÂNEA DE PACIENTES
PORTADORAS DE SÍNDROME DE TURNER***

CAMPINAS

2004

SOFIA HELENA VALENTE DE LEMOS MARINI

***ALTURA FINAL ESPONTÂNEA DE PACIENTES
PORTADORAS DE SÍNDROME DE TURNER***

*Tese de Doutorado apresentada à Pós-graduação
da Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade
Estadual de Campinas, para obtenção de Título de
Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente,
área de Pediatria.*

Orientadora: Profa. Dra. Andréa Trevas Maciel-Guerra

Co-orientador : Prof. Dr. André Moreno Morcillo

CAMPINAS

2004

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

M338a Marini, Sofia Helena Valente de Lemos
 Altura final espontânea de pacientes portadoras de síndrome de
Turner / Sofia Helena Valente de Lemos Marini. Campinas, SP :
[s.n.], 2004.

 Orientadores : Andréa Trevas Maciel Guerra, André Moreno
Morcillo

 Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade
de Ciências Médicas.

 1. Estatura. 2. Crescimento. I. Andréa Trevas Maciel Guerra. II.
André Moreno Morcillo. III. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Banca examinadora da tese de Doutorado

Orientadora:

Profa. Dra. Andréa Trevas Maciel-Guerra (presidente)

Co-orientador:

Prof. Dr. André Moreno Morcillo

Membros

Prof. Dr. Luis Manuel Guimarey

Prof. Dr. Osmar Monte

Prof. Dr. José Martins Filho

Profa. Dra. Maria Tereza Matias Baptista

**Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, área de
concentração Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas**

Data: 2004

DEDICATÓRIA

A

Meu bisavô

Arlindo Joaquim de Lemos

Pediatra

Formado na Faculdade de Medicina da Bahia em 1890

Meu avô

Arlindo Joaquim de Lemos Junior

Clínico geral, cirurgião geral, ginecologista e obstetra

Formado na Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro em 1916

Meu pai

Ademar Nascimento de Lemos

Clínico geral, cirurgião geral, ginecologista e obstetra

Formado na Escola Paulista de Medicina em 1950

porque acredito que, algumas vezes, a medicina está no sangue...

Roberto, Paulo, Rafael e Rodrigo com um beijo...

Minha mãe com saudades...

Aos meus orientadores, Andréa e André, sem os quais esta tese não teria se tornado realidade.

Quanto maior é o caminho já percorrido maior é o número de pessoas que participaram de nossa vida, e mais difícil fica agradecer nominalmente sem cometer alguma injustiça.

Portanto, obrigada a todos que de alguma forma me auxiliaram nesta minha caminhada. Espero ter retribuído o que recebi...

	PÁG.
RESUMO	<i>xv</i>
ABSTRACT	<i>xvii</i>
1- INTRODUÇÃO	19
1.1- Revisão da Literatura.....	20
1.1.1- Definição.....	20
1.1.2- Histórico.....	20
1.1.3- Características Cromossômicas.....	22
1.1.4- Características Clínicas.....	23
1.1.5- Sinais Dismórficos.....	24
1.1.6- Hipogonadismo Hipergonadotrófico.....	24
1.1.7- Anomalias Cardiovasculares.....	25
1.1.8- Anomalias Renais e Renovasculares.....	25
1.1.9- Hipertensão Essencial.....	25
1.1.10- Deficiência Auditiva.....	25
1.1.11- Doenças Adquiridas.....	26
1.1.12- Distúrbios Cognitivos e Psicológicos.....	27
1.1.13- Crescimento.....	28
1.1.14- Promoção do Crescimento na ST.....	34

2- JUSTIFICATIVA DO TRABALHO.....	36
3- OBJETIVOS.....	38
3.1- Objetivo Geral.....	39
3.2- Objetivos Específicos.....	39
4 - CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	40
Tipo de Estudo.....	41
Local do Estudo.....	41
4.1- Casuística.....	41
4.1.1- Histórico.....	42
4.2- Métodos.....	43
4.2.1- Obtenção dos Dados Antropométricos.....	43
4.2.1.1- Altura.....	43
4.2.1.2- Altura dos Pais.....	44
4.2.1.3- Peso e Comprimento ao Nascimento.....	44
4.2.1.4- Média da Altura Parental (midparental height).....	44
4.2.1.5- Cálculo da Altura Alvo (target height) e Canal de Crescimento.....	44
4.2.2- Transformação dos Dados Antropométricos em scores Z.....	45
4.2.3- Avaliação do Desenvolvimento Puberal.....	45
4.2.3.1- Critérios para Definição de Puberdade Espontânea.....	45
4.2.3.2- Dados Referentes à Utilização de Estrógenos.....	45
4.2.4- Dados Referentes à Constituição Cromossômica.....	46
4.2.5- Estimativa da Idade Óssea.....	46
4.2.6- Cálculo da Velocidade de Crescimento.....	47

4.2.7- Ficha Padronizada.....	47
4.2.8- Dados Referentes à Época do Nascimento.....	47
4.2.9- Banco de Dados e Análise Estatística.....	47
5- RESULTADOS.....	49
5.1- Altura Final Espontânea.....	50
5.2- Altura Materna.....	50
5.3- Altura Paterna.....	50
5.4- Peso e Comprimento ao Nascimento.....	51
5.5- Média da Altura Parental (<i>midparental height</i>).....	51
5.6- Altura Alvo (<i>target height</i>).....	51
5.7- Altura Final em Relação ao Cariótipo.....	53
5.8- Altura Final em Relação à Época do Nascimento.....	55
5.9- Altura Final em Relação à Ocorrência de Puberdade.....	56
5.10- Altura Final em Relação à Idade de Início de Estrógenos.....	57
5.11- Altura Final em Relação a Dose Inicial de Estrógenos.....	59
5.12- Correlação entre a Altura Final, o Peso e Comprimento ao Nascer, a Altura dos Pais, a Média da Altura Parental e a Altura Alvo.....	60
6- DISCUSSÃO.....	61
7- CONCLUSÃO.....	67
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	69
9- ANEXOS.....	86

LISTA DE ABREVIATURAS

Δ	Diferença entre a média da altura da mulher adulta e a da paciente com ST
a	Ano
AEP	Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica
AF	Altura final
CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
cm	Centímetro
cm/a	Centímetros por ano
CN	Comprimento ao nascimento
DP	Desvio-Padrão
DP	Desvio padrão
E	Estrógeno
EC	Estrógenos conjugados
EE	Etinilestradiol
EM	Disciplina de Endocrinologia e Metabologia - Departamento de Clínica Médica
EP	Disciplina de Endocrinologia e Metabologia - Departamento de Pediatria
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
g	Grama
GH	Hormônio de crescimento
GIEDDS	Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo
HC	Hospital das Clínicas
hGH	Hormônio de crescimento humano
Id	Número para a identificação das pacientes

IMC	Índice de massa corporal
IO	Idade óssea
kg	Quilograma
LCH	Laboratorio de Citogenética Humana
M	Menarca
Max	Máximo
mcg	Micrograma
mg	Miligrama
Min	Mínimo
n	Número de casos
NCHS	<i>National Center for Health Statistics</i>
NCHS 2000	Escore z da altura usando como referencial NCHS 2000
ng	Nanograma
PN	Peso ao nascimento
Ranke	Escore z da altura usando como referencial dados de pacientes com ST
Ref.	Referências bibliográficas
r-hGH	Hormônio de crescimento humano recombinante
Santo André	Escore z da altura usando como referencial Santo André classe IV
SHOX	<i>Short Stature Homeobox-containing gene</i>
ST	Síndrome de Turner
T	Telarca
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
VC	Velocidade de crescimento
Y	Estudo molecular do cromossomo Y

	PÁG.
Tabela 1- Cariótipos encontrados por LIPPE (1996) em um grupo de 205 pacientes norte-americanas com síndrome de Turner.....	23
Tabela 2- Sinais clínicos mais freqüentemente observados em pacientes com síndrome de Turner (LIPPE, 1996).....	24
Tabela 3- Média e desvio padrão da altura (cm) das pacientes e de mulheres adultas de diversos países e diferença entre as médias das alturas das pacientes e das mulheres adultas da população.....	29
Tabela 4- Média e desvio padrão do peso (g) e comprimento (cm) ao nascimento das pacientes com ST e da população normal em amostras obtidas em diversos países.....	30
Tabela 5- Média e desvio padrão das alturas (cm) das pacientes com ST, de suas mães e de seus pais em amostras obtidas em diversos países..	33
Tabela 6- Média, desvio padrão, valor mínimo, mediana e valor máximo da altura (cm) das pacientes, de suas mães e de seus pais, e da altura alvo e da média da altura parental das mesmas.....	51
Tabela 7- Média e escore z da altura das pacientes, de suas mães, de seus pais e de suas alturas alvo.....	52
Tabela 8- Média, desvio padrão, valor mínimo, mediana e valor máximo da altura final (cm) das 58 pacientes em relação ao cariótipo e à presença do cromossomo Y.....	53
Tabela 9- Altura final (cm) de acordo com o cariótipo.....	54

Tabela 10-	Média, desvio padrão, valor mínimo, mediana e valor máximo da altura final (cm) das 58 pacientes em relação ao ano de nascimento, à ocorrência de puberdade espontânea e à idade de início de estrógenos e das 42 pacientes que utilizaram estrógenos antes dos 18 anos em relação à dose inicial do hormônio.....	55
Tabela 11-	Tipo e dose inicial de estrógenos usados antes da idade de 18 anos.....	59
Tabela 12-	Coeficientes de correlação de Pearson (r) e respectivas probabilidades (p) da altura final em relação ao peso e comprimento ao nascimento, altura materna, altura paterna, altura alvo e média da altura parental.....	60

	PÁG.
Figura 1- Box-plot da altura final das 58 pacientes.....	52
Figura 2- Box-plot da altura final das 58 pacientes conforme o cariótipo.....	54
Figura 3- Box-plot da altura final das 58 pacientes conforme a época do nascimento	56
Figura 4- Box-plot da altura final das 58 pacientes em relação à ocorrência de puberdade.....	57
Figura 5- Box-plot da altura final das 58 pacientes em relação à idade de início do estrógeno.....	58
Figura 6- Box-plot da altura final de 42 pacientes em relação à dose do estrógeno utilizada antes dos 18 anos.....	59

	PÁG.
Anexo 1- Média e desvio padrão da altura final, diferença (cm) em relação à população normal e critérios utilizados para definição dos grupos de pacientes com ST estudados em diversos países.....	87
Anexo 2- Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da FCM/Unicamp.....	88
Anexo 3- Idade, altura final, da mãe e alvo (cm), puberdade espontânea, idade de início do estrógeno e cariótipo da amostra das pacientes com síndrome de Turner.....	90
Anexo 4- Ficha para coleta de dados.....	92
Anexo 5- Análise de variância da altura final em relação aos grupos de cariótipos 45,X; mosaico e aberração estrutural.....	93
Anexo 6- Teste t da altura final em relação à presença de Y no cariótipo.....	93
Anexo 7- Análise de variância da altura final em relação ao ano de nascimento.....	94
Anexo 8- Análise de variância da altura final em relação à ocorrência de puberdade espontânea.....	94
Anexo 9- Análise de variância da altura final em relação à idade de início do estrógeno (<10; 10-17 e >17).....	95
Anexo 10- Teste t da altura final em relação a dose de estrógeno utilizada abaixo de 18 anos.....	95
Anexo 11- Estudo da correlação entre AF e alturas materna e paterna, altura alvo, média da altura parental, peso e comprimento ao nascimento.....	96

RESUMO

A síndrome de Turner (ST) decorre da presença de um cromossomo X e ausência total ou parcial do segundo cromossomo sexual, e caracteriza-se por baixa estatura, hipogonadismo primário e diversas anomalias congênicas e patologias adquiridas. A frequência de baixa estatura varia, em diversos países, de 95 a 100%, com média de altura final (AF) variando de 136,4 a 148,7cm; é considerada um dos maiores problemas pelas pacientes e seus familiares, contribuindo para o aparecimento de dificuldades psicossociais. Vários esquemas terapêuticos vêm sendo propostos para que essas pacientes atinjam maior AF; atualmente, o uso de hormônio do crescimento isolado ou associado a esteróides sexuais parece trazer melhores resultados quanto à elevação da AF, porém questiona-se sua verdadeira relação custo-benefício. Como a avaliação do resultado de quaisquer desses tratamentos, atuais ou futuros, depende da comparação com a AF espontânea de portadoras da ST pertencentes à mesma população, este trabalho teve por objetivo determinar a AF espontânea de uma amostra de pacientes com ST e investigar fatores que influenciem sua estatura na vida adulta. Foram avaliadas 58 pacientes com ST que haviam atingido a altura final (idade cronológica ≥ 18 anos, com velocidade de crescimento < 1 cm/ano no último ano e idade óssea maior que 16 anos, ou idade cronológica ≥ 20 anos). Foram obtidos, sempre que possível, as alturas dos pais e os dados antropométricos ao nascimento; foram colhidos, ainda, os dados referentes ao cariótipo, à ocorrência de puberdade espontânea e ao esquema de reposição hormonal ao qual se submeteram. A média da AF das 58 pacientes foi 144,8cm, a da altura parental (n = 43) foi 163,6cm, e a da altura alvo 157,0cm. Dez pacientes (23%) estavam dentro do canal de crescimento. A média do peso ao nascimento foi 2.693g (n = 36) e a do comprimento 46,9cm (n = 28). Não houve diferença significativa da AF em relação ao cariótipo, à época de nascimento, à ocorrência de puberdade espontânea e à dose e idade de início do estrógeno, nem correlação da AF com o peso e o comprimento ao nascimento. Foi observada correlação com a altura alvo, a média da altura parental e a altura materna, mas não com a altura paterna. O comprometimento da AF observado foi semelhante ao descrito na literatura e inferior ao estimado em trabalhos anteriores com pacientes brasileiras, o que pode ser devido a diferenças metodológicas. A partir deste trabalho, existe a possibilidade de verificar a eficácia de medidas terapêuticas, tanto as relacionadas à reposição hormonal quanto à promoção do crescimento, sobre a AF das pacientes com ST em nosso meio.

ABSTRACT



Turner syndrome (TS) is due to the presence of a single X chromosome and partial or total absence of the second sex chromosome. It is characterized by short stature, primary hypogonadism, and various congenital anomalies and acquired diseases. The frequency of short stature was estimated as 95-100% in different countries, with a mean final height (FH) ranging from 136.4 to 148.7 cm. Short stature is considered the main factor of emotional impact by the patients and their relatives, frequently leading to psychosocial problems. Various therapeutic schemes have been proposed in order to improve FH; the use of growth hormone, alone or associated to sex steroids, seems to allow a better adult height. However, the real cost-benefit relation of this treatment has been questioned. As the evaluation of any present or future treatment to improve FH depends on comparison of the results with the spontaneous FH of TS patients from the same population, this work was carried out to determine spontaneous FH in patients with TS and to look for factors which influence their adult height. We evaluated 58 patients with TS who had reached FH (chronological age ≥ 18 years, with height velocity $< 1\text{cm/year}$ in the last year and bone age > 16 years, or chronological age ≥ 20 years). Whenever possible, the parents' heights and anthropometric birth data were also obtained. We also gathered data on karyotype, occurrence of spontaneous puberty and sex hormone replacement. Mean FH of the 58 patients was 144.8cm; mean mid-parental height was 163.6cm and mean target height was 157.0cm ($n = 43$). Ten patients (23%) were within the range of target height. Mean birth weight was 2,693g ($n = 36$) and length 46.9cm ($n = 28$). There was no significant difference on FH according to karyotype, time of birth and dosage and age at onset of estrogen. There was also no correlation between FH and birth weight and FH and birth length. There were significant correlations with target height, mid-parental height and maternal height, but not with paternal height. The deficit on FH was similar to that described in pertinent literature, but lower than that found in other studies on Brazilian patients, which may be due to methodological differences. The present study brings the possibility to verify the efficacy of therapeutic measures related to sex hormone replacement and growth promotion on FH of patients with TS in Brazilian services.

1- INTRODUÇÃO

1.1- REVISÃO DA LITERATURA

1.1.1- Definição

A síndrome de Turner (ST) é uma entidade clínica que incide em cerca de 1:2000 nascidos vivos de sexo feminino (LIPPE, 1996), determinada pela presença de um cromossomo X e ausência total ou parcial do segundo cromossomo sexual, o que afeta a expressão ou regulação de genes nele localizados. No cromossomo X, a região crítica para o surgimento dos sinais da ST é a Xp11.2 - p22.1 (ZINN et. al., 1998). Tal anomalia costuma levar a insuficiência ovariana primária por disgenesia gonadal bilateral, além de várias alterações fenotípicas, sendo a mais freqüente a baixa estatura.

1.1.2- Histórico

O primeiro relato de uma portadora da ST encontrado na literatura foi, provavelmente, o de uma mulher com baixa estatura e ausência de ovários, descrita em 1768 por MORGAGNI¹, sendo outros possíveis casos aqueles descritos por anatomopatologistas no início do século passado (OLIVET, 1923²; MEYER, 1925³; RANDERATH, 1925⁴).

Um caso semelhante ao de Morgagni, de uma paciente do sexo feminino com baixa estatura, ptose palpebral, baixa linha de implantação posterior dos cabelos, *pterygium colli*, edema de dorso de mãos e pés quando lactente, *cubitus valgus* e mamilos hipoplásicos, foi descrito por OTTO ULLRICH (1930), em reunião da Sociedade de

¹ MORGAGNI, G. B. apud LENZ, W. Enfermedades del aparato genitourinario. In: BECKER, P. E. **Genética Humana**. Tomo III/1. Barcelona: Ediciones Toray, 1968. p.362-451.

² OLIVET, J. apud WILKINS, L.; FLEISCHMANN, W. Ovarian agenesis: pathology, associated clinical symptoms and the bearing on the theories of sex differentiation. J Clin Endocrinol, 4: 357-75, 1944.

³ MEYER, R apud LENZ, W. Enfermedades del aparato genitourinario. In: BECKER, P. E. **Genética Humana**. Tomo III/1. Barcelona: Ediciones Toray, 1968. p. 362-451.

⁴ RANDERATH, E. apud WILKINS, L.; FLEISCHMANN, W. Ovarian agenesis: pathology, associated clinical symptoms and the bearing on the theories of sex differentiation. J Clin Endocrinol, 4: 357-75, 1944.

Pediatria de Munique. Essa paciente foi reavaliada em 1987 (WIEDEMANN e GLATZL, 1991), aos 66 anos, época em que foi realizado seu cariótipo, cujo resultado foi 45,X, firmando o diagnóstico de ST.

O próprio ULLRICH (1949) chamou a atenção para um trabalho de KRISTIN BONNEVIE (1934)⁵, que descreveu um grupo de anomalias congênitas em camundongos, secundárias à dissecação dos tecidos subcutâneos por líquidos. Ele acreditou ser esse o mecanismo responsável pela linfangiectasia cervical observada em alguns fetos femininos abortados, e sugeriu, assim, a denominação de síndrome de Bonnevie-Ullrich às anomalias específicas que compõem o fenótipo da ST e são decorrentes da hipoplasia linfática.

Somente em 1938 HENRY H. TURNER descreveu sete pacientes do sexo feminino com fenótipo semelhante: baixa estatura, infantilismo sexual, pescoço alado e *cubitus valgus*. Embora seu nome tenha passado a designar a síndrome, também são encontradas algumas vezes as denominações de Síndrome de Ullrich-Turner ou de Bonnevie-Ullrich-Turner.

Turner acreditava que o defeito primário que levava ao comprometimento do crescimento, da puberdade e da maturação óssea era o hipopituitarismo, fato que foi refutado por ALBRIGHT et al. e VARNEY et al. que, em 1942, encontraram aumento da excreção de gonadotrofinas e definiram o hipogonadismo da ST como primário ou hipergonadotrófico.

WILKINS e FLEISCHMANN (1944), por sua vez, verificaram por meio de laparoscopia e estudos histológicos que essas pacientes possuíam gônadas vestigiais, que, posteriormente, foram consideradas como sendo devidas à perda precoce de oócitos, que seriam substituídos por tecido fibroso.

⁵ BONNEVIE, K. apud ULLRICH, O. Turner's syndrome and status Bonnevie-Ullrich. A synthesis of animal phenogenetics and clinical observations on a typical complex of developmental anomalies. Am J Hum Genet, 1:179-202, 1949.

BARR e BERTRAM (1949) desenvolveram a técnica da cromatina sexual. Em 1954, três grupos de pesquisadores independentes liderados por DECOURT, POLANI e WILKINS⁶ observaram que a maioria dessas pacientes não apresentava cromatina sexual.

A partir de 1959, quando FORD et al. descreveram o primeiro cariótipo de paciente com sinais clínicos de ST, que mostrava 45 cromossomos e presença de somente um cromossomo X, os estudos citogenéticos desenvolveram-se, permitindo a comprovação do diagnóstico clínico. Estudos posteriores, utilizando leucócitos e fibroblastos, mostraram que existe grande variedade de anomalias numéricas e estruturais de cromossomos sexuais associadas à ST.

1.1.3- Características Cromossômicas

Classicamente, a frequência do cariótipo 45,X é descrita como sendo de 50 a 60% (LEMLI e SMITH, 1963; PALMER e REICHMANN, 1976; RANKE et al., 1983; MASSA et al., 1990; LOW et al., 1997), mas com o advento da citogenética molecular verificou-se alta frequência de mosaicismo, cerca de 67%, devendo ser ainda maior se forem analisadas células de outros tecidos (ALVAREZ et al., 1996). De fato, uma vez que cerca de 99% dos fetos 45,X são abortados espontaneamente (HOOK e WARBURTON, 1983), acredita-se que, assim como as demais monossomias cromossômicas, essa também seria letal, sendo necessário certo grau de mosaicismo para haver sobrevivência do conceito (HELD et al., 1991). Com o surgimento de técnicas de biologia molecular, foi possível confirmar que cerca de 80% das pacientes com ST herdaram seu cromossomo X normal da mãe, ou seja, nesses casos havia falha na meiose paterna ou o cromossomo sexual paterno era estruturalmente anômalo (LARSEN et al., 1995). Alguns dos diferentes cariótipos que podem ser encontrados em pacientes com ST encontram-se na Tabela 1.

⁶ WILKINS, L. et al. apud FORD, C. E.; JONES, K. W.; POLANI, P. E.; DE-ALMEIDA, J. C.; BRIGGS, J. H. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). **Lancet**, 1:711-3, 1959.

Tabela 1 - Cariótipos encontrados por LIPPE (1996) em um grupo de 205 pacientes norte-americanas com síndrome de Turner.

n	%	cariótipo
112	54,6	45,X
24	11,7	45,X/46,XX
22	10,7	45,X/46,X,i(Xq)
11	5,3	46,X,i(Xq)
11	5,3	45,X/46,X,r(X)
10	4,9	45,X/46,XY
15	7,3	outros

A biologia molecular tem papel complementar ao da citogenética, ao precisar a natureza de um fragmento cromossômico de origem não identificada, ou ainda revelar a existência de uma linhagem celular contendo cromossomo Y não detectada pelos exames citogenéticos convencionais (ASSUMPÇÃO et al., 2000), e que, apesar de sua baixa frequência, necessita ser reconhecida devido ao risco de malignidade gonadal (VERP e SIMPSON, 1987; LIPPE, 1996).

1.1.4- Características Clínicas

Uma vez que em qualquer amostra de pacientes com ST os casos são selecionados com base em critérios clínicos, como baixa estatura, hipogonadismo, e(ou) quadro dismórfico característico, distorções de averiguação são inevitáveis e comprometem qualquer tentativa de se estimar a real frequência dos diversos sinais clínicos associados a essa síndrome (FERGUSSON-SMITH, 1965). No entanto, desde as primeiras descrições clínicas até as mais atuais revisões publicadas, a baixa estatura tem sido considerada o sinal mais constante em portadoras da ST, seguida do hipogonadismo e de diversas anomalias congênitas e doenças adquiridas.

1.1.5- Sinais Dismórficos

Entre os principais sinais dismórficos encontrados estão micrognatia, *cubitus valgus* e hipoplasia de metacarpianos (Tabela 2).

Tabela 2 - Sinais clínicos mais freqüentemente observados em pacientes com síndrome de Turner (LIPPE, 1996).

Sinal clínico	%
Micrognatia	60
<i>Cubitus valgus</i>	47
Implantação baixa de cabelos na nuca	42
Pescoço curto	40
Encurtamento de metacarpianos	37
Palato ogival	36
<i>Genu valgum</i>	35
Múltiplos nevos pigmentados	26
Pescoço alado	25
Linfedema no dorso de mãos e(ou) pés	22
Estrabismo	17,5
Escoliose	12,5
Ptose palpebral	11
Deformidade de Madelung	7,5

1.1.6- Hipogonadismo Hipergonadotrófico

Embora a ocorrência de puberdade espontânea varie entre 15 e 35% das pacientes e 10 a 16% delas possam apresentar menarca (PARK et al., 1983; LIPPE et al., 1993b; PASQUINO et al., 1997), havendo descrições de casos de fertilidade até mesmo em pacientes 45,X (NIELSEN et al., 1979; KAWAGOE et al., 1993; PASQUINO et al., 1997; HOWATTA, 1999), a maioria apresenta falência ovariana precoce, que se expressa pelo aumento das gonadotrofinas na época em que normalmente deveria iniciar-se a puberdade (BOYAR et al., 1978; CONTE et al., 1975).

1.1.7- Anomalias Cardiovasculares

Estão presentes entre 25 e 50% dos casos, ocorrem geralmente em câmaras cardíacas esquerdas, e são a principal causa de óbito entre as portadoras desta síndrome (LIN, 2000; MAZZANTI et al., 2000). A anomalia mais comum é a válvula aórtica bicúspide isolada (30%), seguida da coarctação da aorta, associada ou não à válvula aórtica bicúspide (10,4%), prolapso de válvula mitral (8,9%) e dilatação da aorta ascendente (8,9%) (LIPPE, 1996), que pode levar à dissecção e rotura, uma complicação potencialmente fatal (LIN et al., 1986).

1.1.8- Anomalias Renais e Renovasculares

Duplicação do sistema coletor, rim pélvico, ectopia cruzada, rim em ferradura, agenesia renal, anomalias de rotação, obstrução da junção ureteropélvica, obstrução da junção ureterovesical e anomalias vasculares, como artérias renais múltiplas, estão presentes em 24 a 33% dos casos (LIPPE et al., 1988; FLYNN et al., 1996).

1.1.9- Hipertensão Essencial

Em 7% dos casos ocorre hipertensão, não associada à coarctação da aorta ou a lesões renais estruturais evidentes (LIPPE, 1996).

1.1.10- Deficiência Auditiva

Torna-se mais freqüente com o avanço da idade. Na adolescência encontra-se, em 36% dos casos, deficiência auditiva condutiva (conseqüente à otite média recorrente), em 14% neurossensorial e em 23% mista (SCULERATI et al., 1990; SCULERATI et al., 1996), com predomínio de perda da acuidade auditiva para sons de alta freqüência (GÜNGÖR et al., 2000).

1.1.11- Doenças Adquiridas

Existe aumento na frequência de doenças auto-imunes, como tireoidite linfocítica crônica, hipertireoidismo, vitiligo e alopecia (BROOKS et al., 1977; GRUÑEIRO DE PANPEDIECK et al., 1987; LIPPE, 1991; DUGOUJON e CAMBON-THOMSEN, 1995; LEE e YOO, 1996). A tireoidite linfocítica crônica (tireoidite de Hashimoto) acomete cerca de 30% das pacientes, sendo que 10% delas apresentam hipotireoidismo (LIPPE, 1996; MEDEIROS et al., 2000), havendo aumento na prevalência com a idade (GERMAIN e PLOTNICK, 1986; MEDEIROS et al., 2000). Ocorrem, também, com frequência aumentada na ST, a doença de Crohn e a retocolite ulcerativa (PRICE, 1979; KNUDTZON e SVANE, 1988; MANZIONE et al., 1988).

A intolerância aos carboidratos é achado comum. ARMANI (2004), avaliando 35 pacientes de 5 a 43 anos que não haviam utilizado previamente esteróides anabolizantes ou hGH, não encontrou resistência insulínica usando os métodos de HOMA e QUICKY (MATTHEWS et al., 1985; HAFFNER et al., 1996; KATZ et al., 2000). Alterações nos resultados dos testes orais de tolerância à glicose passam a ser observados geralmente após a puberdade, sendo que cerca de 50% das pacientes com mais de 20 anos de idade apresentam intolerância aos carboidratos, embora sejam assintomáticas ou oligossintomáticas e raramente necessitem tratamento (TANAKA et al., 1993).

As portadoras da ST parecem ter tendência à obesidade. Alguns autores relataram índice de massa corporal (IMC) significativamente superior ao dos controles, tanto em pacientes pré-púberes (ROSS et al., 1995) quanto nas adultas (HOLL et al., 1994; GRAVHOLT et al., 1998). BALDIN (2004), avaliando 50 pacientes do HC da Unicamp com idades variando entre 5 e 43 anos, encontrou um score z médio de IMC de -0,06, embora nove pacientes apresentassem IMC entre 25 e 30 Kg/m² e duas acima de 30 Kg/m²; este autor mostrou, ainda, que essas pacientes tendem a apresentar deposição de gordura localizada, com predomínio abdominal.

A osteoporose também está entre as anomalias encontradas em pacientes adultas (BROWN et al., 1974; SMITH et al., 1982) e tem sido considerada resultante da ausência do desenvolvimento puberal e, conseqüentemente, das baixas concentrações de

estrógenos circulantes. GABBAY (1998) não encontrou osteopenia em meninas com ST antes dos 10 anos e sim naquelas com mais de 10 anos, quando comparadas a controles com mesmo peso, IMC, idade cronológica e idade óssea; no entanto, não havia osteopenia quando as pacientes eram comparadas com controles que apresentavam a mesma estatura. COSTA et al. (2002) encontraram escore z da densidade mineral óssea abaixo de -2,5 em quase metade das pacientes com ST com idades entre 5 e 29 anos; a densidade mineral óssea foi inversamente proporcional à idade e altura das pacientes, e a osteopenia era menos acentuada em pacientes que haviam apresentado puberdade espontânea e naquelas em reposição estrogênica há mais de 2 anos.

Pacientes com ST apresentam risco relativo de 1,1 de desenvolverem neoplasias em comparação com a população em geral (HASLE et al.1996). As mais citadas são as neoplasias de cólon, os tumores neurogênicos, os carcinomas renal e de endométrio e as neoplasias hematológicas (SANDBERG, 1993), além das gonadais (gonadoblastomas e disgerminomas malignos), sendo que as últimas ocorrem em pacientes cuja constituição cromossômica contenha seqüências do cromossomo Y. Nestes casos, o risco de desenvolvimento tumoral uni ou bilateral foi estimado em 15 a 50% (VERP e SIMPSON, 1987; LIPPE, 1996). Por este motivo, é consenso que seja realizada gonadectomia profilática em todas as pacientes com ST que possuem cromossomo Y no cariótipo, ou naquelas com cromossomos marcadores, potencialmente derivados de Y, quando não houver disponibilidade de estudos moleculares que comprovem sua origem (SANDBERG, 1993).

1.1.12- Distúrbios Cognitivos e Psicológicos

Inicialmente acreditava-se que a deficiência mental fosse um dos elementos constituintes da ST (FERGUSSON-SMITH, 1965), provavelmente pela dificuldade de distingui-la da Síndrome de Noonan, cujo quadro clínico assemelha-se ao da ST e que mais comumente acompanha-se de deficiência mental (JONES, 1997). Atualmente sabemos que a inteligência das portadoras da ST é normal, com média de QI 90 (JONES, 1997), embora algumas possam ter dificuldade na resolução de problemas espaciais (SHAFER, 1962;

MONEY e ALEXANDER, 1966), o que levaria a dificuldade no aprendizado de matérias que exijam habilidades espaciais como, por exemplo, a matemática (MAZZOCCO, 1998). Apesar disso, não se encontra diferença no nível final de escolarização entre as pacientes com ST e suas irmãs (KONRADSEN e NIELSEN, 1993) e muitas delas completam o curso superior (JOB et al., 1993; TOUBLANC et al., 1995). As exceções são os casos de deficiência mental acentuada associada a quadro dismórfico distinto do quadro habitual da ST, observado em algumas pacientes com cromossomo X em anel (FRYNS et al., 1990). KUSHNICK et al. (1987) propuseram que a deficiência mental e o quadro dismórfico exuberante fossem decorrentes da falta de inativação do cromossomo em anel por perda do centro de inativação do X, levando a dissomia de vários genes deste cromossomo.

Em relação à personalidade, acredita-se que a baixa estatura contribua para determinar o aparecimento de problemas psicossociais nestas pacientes, provocando o surgimento de imagem corporal e auto-conceito imaturos e negativos (HUISMAN et al., 1993) com dificuldades de interação social e de relacionamento amoroso (SUZIGAN et al., 2004).

1.1.13- Crescimento

A frequência de baixa estatura varia entre 95% (SAENGER, 1993) e 100% (LIPPE, 1982), e é considerada como um dos maiores problemas pelas pacientes e seus familiares. A média de altura final (AF) de meninas com ST varia de 136,4 a 148,7cm (Anexo 1 e Tabela 3), sendo em média, cerca de 20cm menor que a de mulheres da população normal (NAERAA et al., 1991). A Tabela 3 mostra a AF espontânea de pacientes com ST e de mulheres da população geral citada em trabalhos realizados em diferentes países.

Tabela 3 - Média e desvio padrão da altura (cm) das pacientes e de mulheres adultas de diversos países e diferença entre as médias das alturas das pacientes e das mulheres adultas da população.

País	n	Altura ST	Mulheres adultas	Δ	Ref.
Alemanha	25	148,7 $\pm$ 1,1	164,6 $\pm$ 0,5	15,9	Holl et al., 1994
Dinamarca	76	146,8 $\pm$ 5,8	166,8 $\pm$ 5,9	20,0	Naeraa e Nielsen, 1990
França	216	141,5 $\pm$ 6,4	160,0 $\pm$ 5,0	18,5	Rochiccioli et al., 1994
Argentina	110	137,9 $\pm$ 5,7	160,7 $\pm$ 6,1	22,8	Garcia-Rudáz et al., 1995
México	87	136,9 $\pm$ 5,5	160,6 $\pm$ 7,3	23,7	Robles-Valdés et al., 2003

n = número de casos Δ = diferença entre a média da altura da mulher adulta e a da paciente com ST

Ref = referência bibliográfica

Um dos dois trabalhos brasileiros disponíveis sobre AF espontânea na ST refere-se a um grupo de 14 pacientes utilizadas como controle do efeito do uso de r-hGH sobre o crescimento de meninas com esta síndrome (SETIAN et al., 1997). A AF encontrada (138,7 $\pm$ 6,6cm) fica abaixo da média de 142,0cm citada pela maioria dos estudos internacionais, bem como daquela encontrada em estudo retrospectivo de 58 pacientes atendidas em diversos serviços do HC da UNICAMP, que foi 141,7 $\pm$ 6,6cm (MARINI, et al., 1997).

Os estudos de BROOK et al. (1974) e de RANKE et al. (1983) mostram que elas já apresentam comprometimento moderado do crescimento intra-uterino, afetando tanto peso quanto estatura, sendo o comprimento médio ao nascer 48cm (aproximadamente 2,8cm menor que o recém-nascido normal) e o peso médio 2.800g (cerca de 500g a menos que o normal), ambos um desvio-padrão (DP) abaixo da média (BROOK et al., 1974; LENKO et al., 1979; PARK, et al., 1983; RANKE et al., 1983; LYON et al., 1985). A Tabela 4 mostra o peso e o comprimento ao nascer de pacientes com ST em amostras obtidas em diversos países.

Tabela 4 - Média e desvio padrão do peso (g) e comprimento (cm) ao nascimento das pacientes com ST e da população normal em amostras obtidas em diversos países.

País	n	PN ST	PN pop	n	CN ST	CN pop	Ref.
Finlândia	30	3160 ± 390	-	30	48,4 ± 1,9	-	Lenko et al., 1979
Argentina	18	2960 ± 498	3340 ± 480	18	46,6 ± 3,0	50,0 ± 1,8	Garcia-Rudáz et al., 1995
Itália	624	2950 ± 500	3320 ± 420	-	-	-	Bernasconi et al., 1994
Dinamarca	50	2921 ± 471	3363 ± 512	50	49,5 ± 2,6	50,9 ± 2,2	Naeraa e Nielsen, 1990
Canadá	99	2860 ± 554	3410 ± 455	-	-	-	Park et al., 1983
Alemanha	57	2828 ± 573	-	49	48,3 ± 3,2	-	Ranke et al., 1983
Inglaterra	55	2810 ± 510	-	36	47,6 ± 2,8	-	Brook et al., 1974
França	151	2800 ± 500	3300 ± 400	57	46,4 ± 2,5	49,4 ± 1,8	Sempé et al., 1996
Áustria	62	2790 ± 490	3353 ± 444	62	47,6 ± 2,9	49,9 ± 1,8	Haeusler et al., 1992
México	13	2700 ± 900	3200 ± 300	13	46,3 ± 5,0	49,3 ± 2,0	Robles Valdés et al., 2003
Japão	657	2677 ± 429	-	515	47,1 ± 2,5	-	Suwa, 1993
China		-	-	10	51,8 ± 4,4	-	Low et al., 1997
Chile		-	-	42	46,8 ± 2,1	-	Román et al., 2002

n = número de casos Ref = referência bibliográfica

PN ST = peso e desvio padrão ao nascimento de pacientes com ST (g)

PN pop = peso e desvio padrão ao nascimento da população normal (g)

CN ST = comprimento e desvio padrão ao nascimento de pacientes com ST (cm)

CN pop = comprimento e desvio padrão ao nascimento da população normal (cm)

RANKE et al. (1983) observaram velocidade de crescimento normal ou quase normal até os três anos de idade, com a estatura situando-se em torno de -1 a -2 DP e atraso progressivo da maturação óssea. Dos 3 aos 12 anos foi observada diminuição do ganho estatural, mantendo-se atraso de cerca de 2 anos na idade óssea. A partir de então as pacientes apresentam período de crescimento que pode prolongar-se até os 20 a 22 anos, mas com baixa velocidade de ganho em altura (sem o típico estirão de crescimento que a população normal exhibe), estando a altura final em torno de -3 DP.

Estudo mais recente (DAVENPORT et al., 1999) mostrou, no entanto, que as pacientes com ST podem apresentar comprometimento de crescimento já nos dois primeiros anos de vida, sendo a estatura ao nascimento em torno de - 0,5 DP em relação à média da população, aos 12 meses - 1,5 DP e com 18 meses -1,8 DP.

A causa da deficiência de crescimento na ST ainda não está totalmente esclarecida, porém acredita-se que se deva, em grande parte, à ausência de uma das cópias do gene *SHOX* (*short stature homeobox-containing gene*) (RAO et al., 1997), que se localiza no braço curto dos cromossomos sexuais (regiões Xp22 e Yp11.3) e que, nas mulheres normais, escapa à inativação.

PELZ et al. (1991) e HAEUSLER et al. (1992) observaram um pequeno estirão de crescimento, menor do que o de meninas normais, nas pacientes com ST por eles estudadas. Esse estirão tem início aos nove anos e adquire uma intensidade maior aos 12 anos de idade. Várias hipóteses foram aventadas para a ocorrência deste discreto pico puberal, entre elas a existência de função ovariana residual e a possibilidade de que, por ocasião da puberdade, o osso possa ser mais sensível à ação estrogênica que o tecido mamário (HAEUSLER et al., 1992). Esta última hipótese é reforçada pelo fato de que, em algumas meninas normais, o primeiro sinal de puberdade é o estirão de crescimento puberal. Além disso, é provável que outros esteróides não gonadais, como os andrógenos adrenais (TELLER et al., 1986), e a conversão periférica do andrógeno a estrógeno (ZACHMANN et al., 1984) tenham também um papel no crescimento na fase puberal.

Alguns estudos procuraram estudar a influência da puberdade espontânea sobre a AF. Verificou-se que a AF nesses casos não diferia da observada nas pacientes cuja puberdade havia sido induzida com estrógenos (NAERAA e NIELSEN, 1990; MASSA et al., 1991). Na realidade, o que parece ocorrer nas pacientes com puberdade espontânea é a AF ser alcançada mais precocemente (MASSA et al., 1990). BERNASCONI et al. (1994) não encontraram diferença significativa entre a AF de pacientes com ST que tiveram puberdade espontânea e a daquelas com puberdade induzida, e que não usaram estrógeno até a AF.

HIBI et al. (1991), por sua vez, também não demonstraram diferença significativa entre a AF de pacientes com ST e puberdade espontânea e a daquelas com ausência de puberdade, desde que estas últimas não tivessem sido submetidas ao tratamento com estrógeno e esteróides anabolizantes, havendo piora significativa da altura final no grupo de pacientes com puberdade espontânea tratado com esteróides anabolizantes.

Como na população geral, outros dados importantes a considerar na determinação da AF, além das características da própria síndrome, são o fator étnico e o crescimento secular mundial (BERNASCONI et al., 1994).

Diferenças na altura das populações normais dos diversos países podem ser explicadas como interações genético-ambientais, e supõe-se que o mesmo deveria aplicar-se às mulheres afetadas pela ST. Coeficientes de correlação positivos entre pais e filhos em relação à altura são semelhantes na ST aos encontrados na população normal (BROOK et al., 1974; MASSA e VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, 1991), sugerindo que a interação poligênica na determinação da estatura reside principalmente nos autossomos e age do mesmo modo que em crianças normais.

São conflitantes os dados relativos à correlação da AF com as estaturas das mães e com as dos pais isoladamente. RANKE et al. (1991) observaram correlação significativamente positiva apenas no primeiro caso, enquanto que ROCHICCIOLI et al. (1994) encontraram correlação maior com a dos pais do que com a das mães. Embora SYBERT (1984) não tenha encontrado relação entre AF e média da altura parental, na maioria dos estudos tem sido encontrada correlação significativamente positiva com a

média da estatura dos pais (NAERAA e NIELSEN, 1990; MASSA e VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, 1991; HOLL et al., 1994). A Tabela 5 mostra os dados de trabalhos onde a média de AF das pacientes é mencionada juntamente com a média da estatura dos pais.

Tabela 5 - Média e desvio padrão das alturas (cm) das pacientes com ST, de suas mães e de seus pais em amostras obtidas em diversos países.

País	ST (cm)	MÃES (cm)	PAIS (cm)	Ref.
Bélgica	143,4 ± 5,6	161,1 ± 5,8	174,1 ± 6,2	Massa et al., 1990
Israel	142,9 ± 5,1	161,3 ± 7,3	172,7 ± 5,8	Hochberg e Zadik, 1999
Itália	142,5 ± 7,0	158,2 ± 6,9	169,3 ± 7,2	Bernasconi et al., 1994
França	141,5 ± 6,4	160,1 ± 6,2	170,4 ± 7,1	Rochiccioli et al., 1994
México	136,9 ± 5,5	156,0 ± 4,7	168,4 ± 5,3	Robles Valdés et al., 2003

ST = altura final e desvio padrão de pacientes com ST (cm)

Mães = altura e desvio padrão de mães das pacientes com ST (cm)

Pais = altura e desvio padrão de pais das pacientes com ST (cm)

Ref = referência bibliográfica

Em razão do crescimento das pacientes com ST diferir consideravelmente dos padrões normais, curvas de crescimento específicas devem ser utilizadas no seu seguimento. LYON et al. (1985) construíram uma curva de crescimento a partir dos dados das médias e desvios-padrão de altura de meninas com ST em diferentes idades, a partir de quatro estudos anteriormente publicados, envolvendo mais de 300 pacientes (ROSENBERG e TELL, 1972; LENKO et al., 1979; PELZ et al., 1982; RANKE et al., 1983).

Em 1993, KALBERG et al. publicaram dados a respeito da estatura e velocidade de crescimento de 589 pacientes européias portadoras de ST. Embora a AF tenha sido semelhante à observada por LYON et al. (1985), em torno de 146cm, entre as idades de 2 e 8 anos a altura observada por KALBERG et al. (1993) era 2cm maior.

Acredita-se que a diferença seja devida a vários fatores, tais como tendência secular do crescimento, tamanho da amostra e diferença de nacionalidade das pacientes, ou ainda à metodologia do segundo estudo, que era semi-longitudinal. É interessante observar que no estudo de BERNASCONI et al. (1994) pacientes nascidas na década de 70 eram 7cm mais altas do que aquelas nascidas na de 50 o que fortaleceria a hipótese de as pacientes com ST também apresentarem a tendência secular do crescimento.

No que se refere à influência do resultado do cariótipo sobre a AF, não têm sido observadas, na maioria dos trabalhos, diferenças entre as pacientes com diversas constituições cromossômicas (SYBERT, 1984; NAERAA et al., 1991; RANKE et al., 1991; ROCHICCIOLI et al., 1991). LOW et al. (1997), porém, encontraram AF significativamente maior em pacientes com cariótipos 45,X/46,XY e 46,X,del(Xq), e menor naquelas com cariótipos 46,X,i(Xq).

1.1.14- Promoção do Crescimento na ST

Vários esquemas terapêuticos com o objetivo de promover o crescimento dessas pacientes e permitir que atinjam maior estatura final vêm sendo propostos há varias décadas. Já foram utilizados com esse propósito o hormônio do crescimento, esteróides anabolizantes e estrógenos em baixas doses (ROSEMBLOON e FRIAS, 1973; MOORE et al., 1977; DEMETRIOU et al., 1984; MARTINEZ et al., 1987; RONGEN-WESTERLAKEN et al., 1988; ROSENFELD, 1989; NAERA et al., 1990; VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX et al., 1990; ROSENFELD et al., 1992; LIN et al., 1994; HAEUSLER et al., 1996; CHERNAUSEK E ATTIE, 1999).

Os esquemas de tratamento preconizados atualmente baseiam-se no uso de hormônio do crescimento humano recombinante (r-hGH), isolado ou associado a oxandrolona ou a estrógenos em baixas doses (STAHNKE et al., 1993; STEPHURE et al., 1993; SAENGER, 1999; PAREREN et al., 2003). Alguns estudos, nos quais o tratamento foi iniciado em idade precoce, mostram AF que se aproxima da faixa da normalidade da população (SAENGER, 1999; SAS et al., 1999a). Estes melhores resultados obtidos com o

uso de r-hGH parecem ter sido ainda decorrentes do uso de doses progressivamente maiores, ou moduladas de acordo com os resultados obtidos na velocidade de crescimento (CHAUSSAIN et al., 1993; CAREL et al., 1998; SAS et al., 1999a; RANKE et al., 2002, PAREREN et al., 2003).

Com o uso disseminado do r-hGH, começam a ser publicados trabalhos referentes a alguns efeitos colaterais como, por exemplo, o crescimento desproporcional das extremidades (SAS et al., 1999b) que, em alguns casos, pode levar a paciente a optar pela interrupção do tratamento.

Embora os estudos mais recentes a respeito das terapias de promoção do crescimento pareçam mostrar melhores resultados quanto à elevação da AF das pacientes com ST, trata-se de terapêuticas de longa duração com substâncias estranhas ao organismo (esteróides anabolizantes), ou substâncias biosintéticas de alto custo (r-hGH). Além disto, o GH vem sendo algumas vezes utilizado em doses até três vezes maiores que as empregadas em reposição hormonal fisiológica, cujos efeitos colaterais a médio e a longo prazo ainda não são conhecidos. Assim sendo, começam a surgir questionamentos quanto à verdadeira relação custo-benefício deste tratamento (HOCHBERG e ZADIK, 1999; HEINRICH et al., 2001; BRYANT et al., 2002).

2- JUSTIFICATIVA DO TRABALHO

A avaliação do resultado de quaisquer tratamentos, atuais ou futuros, para melhoria da AF de pacientes com ST depende do conhecimento da AF espontânea de portadoras desta síndrome pertencentes à mesma população, uma vez que deve ser levada em consideração a interação entre fatores genéticos e ambientais que lhe são peculiares. Depende, também, do conhecimento a respeito dos fatores que podem influenciar a AF destas pacientes, tais como o peso e o comprimento ao nascer, a estatura dos pais, a tendência secular do crescimento, a constituição cromossômica, a ocorrência ou não de puberdade espontânea e o esquema terapêutico de reposição hormonal (RH). Além disso, a compreensão sobre o papel de alguns destes fatores, como idade de início, tipo e dose do estrógeno utilizado na RH, pode contribuir ainda para orientar os clínicos sobre as medidas necessárias para evitar prejuízo adicional ao crescimento e permitir que as pacientes atinjam o máximo de seu potencial de crescimento.

Desde sua criação, em 1981, o Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica (AEP) do HC da Unicamp vem progressivamente dispensando especial atenção ao acompanhamento sistemático das pacientes com ST, particularmente em relação ao crescimento.

Em pouco mais de 20 anos, foram atendidas neste serviço cerca de 140 pacientes, o que corresponde a 60% dos casos de ST já diagnosticados no HC da Unicamp ou a ele encaminhados, sendo que 80 são seguidas atualmente com consultas, no mínimo, semestrais. A autora deste trabalho tem procurado acompanhar pessoalmente todas estas pacientes, particularmente nos últimos oito anos, o que confere maior homogeneidade aos dados obtidos dos prontuários das pacientes atendidas neste período.

Assim sendo, configurou-se a situação ideal de obtenção não só da AF espontânea de número significativo de pacientes com ST com base em critérios mais homogêneos, mas também de diversos dados necessários à investigação dos fatores a ela associados.

3- OBJETIVOS

3.1- OBJETIVO GERAL

Fornecer subsídios para a avaliação da eficácia de tratamentos que visem a promoção do crescimento e o aumento da AF de pacientes com ST em nosso meio.

3.2- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1- Determinar a altura final de uma amostra de pacientes com ST que não haviam sido submetidas a terapêuticas de promoção do crescimento.

3.2.2- Avaliar a influência da altura da mãe e do pai, da altura alvo e da média da altura parental, do ano, peso e comprimento de nascimento, do cariótipo, da ocorrência de puberdade espontânea, da idade e da dose de início do estrógeno sobre a altura final espontânea de uma amostra de pacientes brasileiras com ST.

4- CASUÍSTICA E MÉTODOS

TIPO DE ESTUDO

Realizou-se um estudo descritivo, com base em dados colhidos em nosso serviço.

LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Ambulatório de Pediatria do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

4.1- CASUÍSTICA

Foram avaliadas pacientes com diagnóstico citogenético de ST, acompanhadas nos ambulatórios de Endocrinologia dos Departamentos de Pediatria (EP) ou de Clínica Médica (EM) e do Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo (GIEDDS) da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da FCM/Unicamp, processo 416/2001 (Anexo 2), e os dados foram coletados durante o período de janeiro de 1998 a outubro de 2003.

O sigilo das informações foi obtido mediante a criação de um número para a identificação (Id) de cada uma das pacientes, preservando sua privacidade, conforme as normas da Declaração de Helsinque.

Foram consideradas como tendo atingido a altura final as pacientes portadoras de ST com idade cronológica igual ou maior que 18 anos e que apresentaram velocidade de crescimento menor que 1 cm por ano, no último ano, e idade óssea maior que 16 anos, e aquelas com idade cronológica igual ou maior que 20 anos. Foram incluídas no estudo somente as pacientes que tiveram sua AF aferida pela autora.

Foram excluídas as pacientes submetidas a terapêutica visando aumento da altura final com hGH ou esteróides anabolizantes, aquelas portadoras de doenças crônicas graves descompensadas ou mal controladas e as portadoras de displasias ósseas graves ou doenças ortopédicas que possam ter afetado o crescimento ósseo ou dificultar a medida da estatura.

4.1.1- Histórico

Este trabalho iniciou-se em 1996, quando foram identificadas todas as pacientes cujo diagnóstico citogenético de ST havia sido realizado pelo Laboratório de Citogenética Humana do Departamento de Genética Médica da FCM/Unicamp. A este grupo de pacientes acrescentamos aquelas acompanhadas no HC/Unicamp com diagnóstico confirmado por cariótipos realizados em outros serviços, o que nos forneceu o número total de 232 pacientes com ST registradas no HC até outubro de 2003, das quais conseguimos localizar 225 prontuários.

As pacientes adultas ainda acompanhadas pelos ambulatórios da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Clínica Médica da FCM/Unicamp (EM) e do Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo (GIEDDS) foram encaminhadas para terem sua estatura medida pela autora.

Daquelas acompanhadas pela Endocrinologia Pediátrica, foram selecionadas as pacientes com mais de 15 anos de idade que passaram, a partir de janeiro de 1998, a ter a aferição do peso e da estatura nas consultas de rotina realizada pela autora.

As pacientes anteriormente acompanhadas no Departamento de Pediatria e que haviam perdido seguimento foram convidadas a retornar. Todas aquelas que responderam ao convite concordaram com uma nova avaliação antropométrica e realização de entrevista. Algumas decidiram, ainda, voltar a ser acompanhadas em nosso Serviço.

Em outubro de 2003 foi encerrada a coleta de dados, época em que 128 pacientes cadastradas tinham idade igual ou superior a 18 anos. Deste grupo, 74 puderam ser avaliadas pessoalmente pela autora e, entre estas, oito foram consideradas como não tendo atingido a altura final, já que apresentavam velocidades de crescimento em altura iguais ou superiores a 1 cm/ano, no último ano.

Das 66 pacientes que preenchiam os critérios pré-definidos de estatura final, foram excluídas quatro por terem sido submetidas ao tratamento com hormônio de crescimento (hGH) ou esteróides anabolizantes, uma por antecedente de necrose de cabeça de fêmur, uma por hipotireoidismo cronicamente mal controlado e duas por displasia óssea grave, uma delas associada a desnutrição pregressa.

Restaram, portanto, 58 pacientes que atingiram a AF sem uso de medicamentos para promoção do crescimento, não apresentaram doenças crônicas nem displasias ósseas graves ou doenças ortopédicas que pudessem afetar o crescimento ósseo ou dificultar a medida da estatura.

4.2- MÉTODOS

4.2.1- Obtenção dos Dados Antropométricos

4.2.1.1- Altura

Empregou-se um antropômetro vertical, construído em madeira, com 230cm de comprimento. A altura foi medida estando as pacientes com os pés juntos e as plantas totalmente apoiadas na base e com os calcanhares, glúteos, ombros e cabeça apoiados no plano vertical do antropômetro. A examinadora posicionava a cabeça da paciente de modo que um plano horizontal passasse pelas fendas palpebrais e condutos auditivos e, segurando com a mão esquerda a mandíbula, fazia uma leve tração para cima enquanto com a mão direita descia a peça cefálica até apoiá-la no ponto mais alto da cabeça, realizando a leitura na escala em cm e mm (CAMERON, 1978).

A idade na ocasião da determinação da altura final foi calculada a partir da data de nascimento e da data da avaliação.

4.2.1.2- Altura dos Pais

A determinação da estatura dos pais foi realizada pela autora, quando possível, do mesmo modo. Em caso de impossibilidade foram utilizados dados considerados confiáveis obtidos dos prontuários, ou de aferições realizadas em Centros de Saúde, conforme nossa solicitação.

4.2.1.3- Peso e Comprimento ao Nascimento

Foram obtidos, preferencialmente, das anotações das carteiras das maternidades ou vacinação. Em caso de impossibilidade, foram utilizados dados considerados confiáveis: obtidos dos prontuários ou através de informações fornecidas pela família.

4.2.1.4- Média da Altura Parental (*midparental height*)

A partir dos dados de estatura de pais e mães calculamos a média da altura parental.

$$\text{Média da altura parental} = (\text{estatura mãe} + \text{estatura pai})/2$$

4.2.1.5- Cálculo da Altura Alvo (*target height*) e Canal de Crescimento

A partir dos dados de estatura de pais e mães foi possível calcular a altura alvo de 43 pacientes utilizando a fórmula:

$$\text{Altura alvo} = [\text{estatura mãe} + (\text{estatura pai} - 13\text{cm})]/2 \text{ (TANNER et al., 1970).}$$

Os limites inferior e superior do canal de crescimento foram calculados somando ou subtraindo 8,5cm da altura alvo de cada paciente (TANNER et al., 1970).

4.2.2- Transformação dos Dados Antropométricos em escores Z

A altura das pacientes e de seus pais foi transformada em desvios padrão da média (escore z), usando como referência para população normal o estudo de Santo André classe IV (MARQUES et al., 1982) e o NCHS/CDC 2000¹ e, para as pacientes, também os dados de RANKE et al. (1983) de altura final de amostra de pacientes com ST.

4.2.3- Avaliação do Desenvolvimento Puberal

A obtenção dos dados referentes ao desenvolvimento puberal e à reposição estrogênica foi realizada a partir do prontuário clínico e das entrevistas realizadas com as pacientes.

4.2.3.1- Critérios para Definição de Puberdade Espontânea

Foi considerado desenvolvimento puberal espontâneo a presença de estadio mamário igual ou maior que 2, segundo a classificação de MARSHALL E TANNER, (1969) (HAEUSLER et al., 1992), em pacientes que não haviam previamente utilizado estrógenos.

A puberdade espontânea foi considerada completa quando a paciente chegou a apresentar sangramentos menstruais regulares por pelo menos seis meses. Caso contrário foi designada incompleta.

4.2.3.2- Dados Referentes à Utilização de Estrógenos

A obtenção dos dados referentes à utilização de estrógenos foi realizada a partir do prontuário clínico e das entrevistas realizadas com as pacientes. Determinamos a idade de introdução do estrógeno (se antes de 10; entre 10 e 17 ou a partir de 18 anos de idade cronológica) e a dose prescrita inicialmente para pacientes abaixo de 18 anos, que foi

¹ MORCILLO, A. M., LEMOS-MARINI, S. H. V. **SISCRES - Sistema de análise do crescimento**. Versão Windows, 2002.

subdividida em baixa, quando a medicação inicial utilizada foi o etinilestradiol em doses de, no máximo, 100 ng/kg/dia e alta quando a reposição foi iniciada com etinilestradiol em doses maiores ou estrógenos conjugados em doses iguais ou superiores a 0,3 mg/dia.

4.2.4- Dados referentes à Constituição Cromossômica

Os dados referentes ao exame de cariótipo foram obtidos do prontuário da paciente e do arquivo do Laboratório de Citogenética Humana (LCH), do Departamento de Genética Médica - FCM/Unicamp. O cariótipo foi realizado em cultura de linfócitos de sangue periférico por este mesmo laboratório (a grande maioria) ou em laboratórios externos conceituados. A partir de 1989, a análise citogenética dos casos de suspeita clínica de ST no LCH vem sendo feita com a análise rotineira de, no mínimo, 50 células.

Nas pacientes com constituição cromossômica 45,X e cromatina X negativa, bem como naquelas com cromossomo em anel ou marcador, procurou-se, sempre que possível, pesquisar a presença de fragmentos de cromossomo Y por estudo molecular realizado no Centro de Biologia Molecular e Engenharia Genética da Unicamp.

No que se refere à constituição cromossômica, as pacientes foram subdivididas em 3 grupos, de acordo com o tipo de aberração observada (45,X; mosaicismo sem aberração estrutural de cromossomos sexuais; ou aberração estrutural com ou sem mosaicismo), e ainda em 2 grupos de acordo com a presença ou não de cromossomo Y, íntegro ou aberrante, detectável por estudo citogenético ou molecular.

4.2.5- Estimativa da Idade Óssea

A avaliação da última idade óssea (IO), em anos, foi realizada por profissional treinado através do método TW2 com análise de 20 ossos (TANNER et al., 1975).

4.2.6- Cálculo da Velocidade de Crescimento

A avaliação da velocidade de crescimento em altura (cm/ano) foi obtida utilizando dados de estatura prévios, determinados pela autora ou obtidos no prontuário das pacientes referentes às duas consultas imediatamente anteriores àquela onde foi determinada a estatura final. Sempre que possível, a análise foi feita utilizando dados de estatura com intervalos de pelo menos seis meses ou, preferencialmente, 12 meses.

4.2.7- Ficha Padronizada

Os dados referentes à identificação da paciente (nome, data de nascimento), cariótipo, peso e comprimento ao nascimento, altura do pai, altura da mãe, altura da paciente, doenças intercorrentes, idade óssea, uso e dose de estrógenos, foram anotados em uma ficha padronizada (Anexo 4).

4.2.8- Dados Referentes à Época do Nascimento

De acordo com o ano de nascimento as pacientes foram divididas em 3 grupos: até 1975; de 1976 a 1980 ou após 1980, buscando diferenças de AF decorrentes da tendência secular de crescimento descrita em populações normais.

4.2.9- Banco de Dados e Análise Estatística

Variável dependente

Foi considerada variável dependente a estatura final medida em centímetros

Variáveis independentes

Foram consideradas variáveis independentes:

- as estaturas do pai e da mãe;
- a altura alvo e a média da altura parental;
- o peso e o comprimento ao nascimento;
- a constituição cromossômica;
- a época do nascimento;
- o desenvolvimento puberal;
- a dose inicial de estrógeno utilizada;
- a idade de início do estrógeno;

Os dados obtidos foram processados usando o *software* SPSS versão 11.0².

Os dados da altura final foram apresentados em tabela contendo média, desvio padrão, mediana e valores mínimo e máximo, e em gráficos tipo *Box-plot*.

Para comparação entre as médias de duas amostras independentes foi utilizado o teste t. Para comparação das médias de três ou mais amostras utilizou-se a análise de variância. Na aplicação do teste t e da análise de variância garantiu-se que a variável dependente tivesse distribuição normal. Nos casos em que a análise de variância foi significativa usou-se o Teste de Tukey para identificar as diferenças entre as médias (HOWELL, 2002).

Avaliou-se a correlação da altura final com as alturas da mãe, do pai, a média da altura parental, a altura alvo e o peso e o comprimento ao nascer usando o coeficiente de correlação de Pearson (LEVIN, 1987).

Para tomada de decisão adotou-se o nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$)

² SPSS, Inc., Chicago, USA

5- RESULTADOS

5.1- ALTURA FINAL ESPONTÂNEA

A altura final das 58 pacientes variou de 132,6 a 162,3cm, com média de 144,8cm, equivalente a uma média de escore z de -2,83 quando o referencial foi o NCHS/CDC 2000, de -2,39 (min = - 4,33; max = + 0,38) quando o referencial foi a população feminina de Santo André classe IV (MARQUES et al., 1982) e de -0,33 quando utilizamos o referencial para pacientes com ST de RANKE, et al. (1983) (Tabelas 6 e 7 e Figura 1).

A média da idade das pacientes na determinação da altura final foi $24,9 \pm 6,5$ anos (18,0 a 45,8 anos); oito pacientes tinham idade cronológica menor que 20 anos (Anexo 3).

5.2- ALTURA MATERNA

A altura de mães de 50 das pacientes variou entre 143,5 e 173,0cm, com média de 156,3cm, equivalente à média de escore z de -0,57 (min = - 2,60; max = + 2,07) quando o referencial foi a população feminina de Santo André classe IV (MARQUES et al., 1982) e de -1,08 quando o referencial foi o NCHS/CDC 2000 (Tabelas 6 e 7).

5.3- ALTURA PATERNA

A média da altura de pais de 43 das pacientes foi 170,4cm, equivalente à média de escore z de -0,35 quando o referencial foi a população masculina de Santo André classe IV (MARQUES et al., 1982) e de -0,89 quando o referencial foi o NCHS/CDC 2000 (Tabelas 6 e 7).

5.4- PESO E COMPRIMENTO AO NASCIMENTO

Ao nascimento, a média do peso de 36 pacientes foi 2.693g enquanto a média do comprimento de 28 pacientes foi 46,9cm o que corresponde, respectivamente, a escores z de -1,03 e - 2,09, quando usamos como referência recém-nascidas do Projeto Santo André (MARCONDES, 1994).

5.5- MÉDIA DA ALTURA PARENTAL (*midparental height*)

A média da altura parental de 43 das pacientes foi 163,6cm (Tabela 6).

5.6- ALTURA ALVO (*target height*)

A média da altura alvo de 43 das pacientes foi 157,0cm, equivalente à média de escore z de -0,46 quando o referencial foi a população feminina de Santo André classe IV (MARQUES et al., 1982) e de -0,98 quando o referencial foi o NCHS/CDC 2000 (Tabelas 6 e 7). Quando comparamos a altura alvo de cada paciente com sua altura final vemos que 10 (10/43 - 23,2%) se encontram dentro do canal de crescimento, enquanto 33 (33/43 - 76,7%) se encontram abaixo do limite inferior do mesmo.

Tabela 6 - Média, desvio padrão, valor mínimo, mediana e valor máximo da altura (cm) das pacientes, de suas mães e de seus pais, e da altura alvo e da média da altura parental das mesmas.

Variável	n	Média	DP	Min	Mediana	Max
Altura das Pacientes	58	144,8	6,4	132,6	143,7	162,3
Altura das Mães	50	156,3	6,6	143,5	155,7	173,0
Altura dos Pais	43	170,4	6,1	157,0	170,0	188,0
Altura Alvo	43	157,0	4,7	144,9	156,9	167,5
Média da altura parental	43	163,6	4,7	151,4	163,4	174,0

n = número de casos DP = desvio padrão Min = mínimo Max = máximo

Tabela 7 - Média e escore z da altura das pacientes, de suas mães, de seus pais e de suas alturas alvo.

Variável	Média	NCHS 2000	Santo André	Ranke
Altura das Pacientes	144,8	-2,83	-2,39	-0,33
Altura das Mães	156,3	-1,08	-0,57	
Altura dos Pais	170,4	-0,89	-0,35	
Altura Alvo	157,0	-0,98	-0,46	

NCHS 2000 = escore z da altura usando como referencial NCHS/CDC 2000

Santo André = escore z da altura usando como referencial Santo André classe IV

Ranke = escore z da altura usando como referencial Ranke et al., 1983

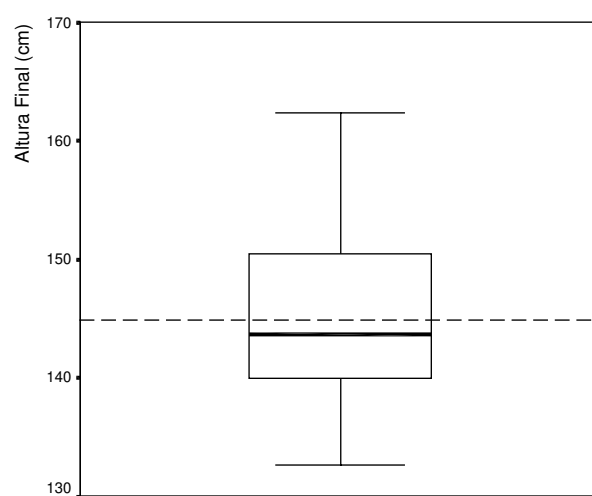


Figura 1 - Box-plot da altura final das 58 pacientes.

5.7- ALTURA FINAL EM RELAÇÃO AO CARIÓTIPO

No grupo de pacientes com cariótipo 45,X a média da altura final foi 144,2cm, enquanto que no grupo que apresentava mosaicismo de cromossomos sexuais sem aberrações estruturais foi 146,2cm. Por sua vez, entre aquelas com aberrações estruturais dos cromossomos sexuais com ou sem mosaicismo a média foi 144,3cm (Tabelas 8 e 9, e Figura 2). As diferenças observadas entre as médias não são estatisticamente significantes ($F=0,555$; para 2 e 55GL; $p=0,578$) (Anexo 5).

Quando analisamos os cariótipos em relação à presença ou não do cromossomo Y, íntegro ou não, obtivemos uma média da altura final de 145,0cm quando ele não era detectado e de 139,5cm quando ele estava presente (Tabela 8). As diferenças observadas entre as médias não são estatisticamente significantes ($t=1,201$; para 56GL; $p=0,235$) (Anexo 6).

Tabela 8 - Média, desvio padrão, valor mínimo, mediana e valor máximo da altura final (cm) das 58 pacientes em relação ao cariótipo e à presença do cromossomo Y.

Variável	Altura Final					
	n	Média	DP	Min	Mediana	Max
cariótipo(1)						
45,X	26	144,2	6,1	132,6	143,7	154,3
mosaico	18	146,2	6,3	136,0	144,0	162,3
aberrações estruturais	14	144,3	7,2	133,1	142,8	156
cromossomo Y(2)						
ausente	56	145,0	6,4	132,6	144,0	162,3
presente	2	139,5	4,9	136,0	139,5	143,0

n = número de casos DP = desvio padrão Min = mínimo Max = máximo

(1) $F=0,555$; para 2 e 55 GL; $p=0,578$

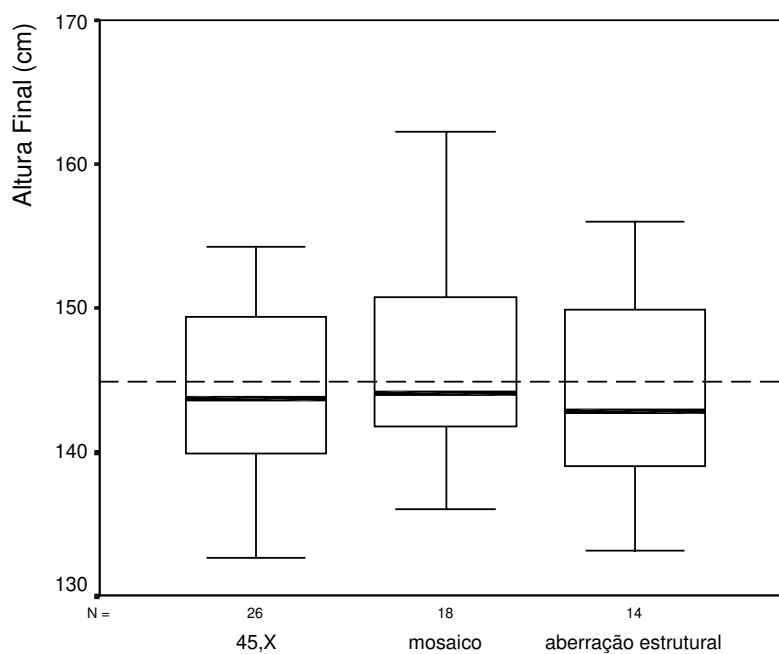
(2) $t=1,201$; para 56 GL; $p=0,235$

Tabela 9 - Altura final (cm) das pacientes de acordo com o cariótipo.

n	Altura final	Cariótipo
26	144,2*	45,X
11	149,4*	45,X/46,XX
2	147,9*	45,X/46,XX/46,X,i(Xq)
4	146,1*	45,X/46,X,i(Xq)
2	143,8*	46,X,i(Xq)
1	156,0	45,X/46,X,idic(X)
3	143,0*	45,X/46,X,r(X)
3	141,7*	45,X/46,X, + mar
1	140,5	45,X/46,XX/47,XXX/47,XX, + mar
1	143,6	45,X/46,XX/47,XX, + mar
1	135,9	45,X/46,X,del(Xq)/46,X,r(X)
1	133,1	45,X/46,X,i(Xq)/46,X,r(X)
2	139,5*	45,X/46,XY

n = número de pacientes

* = média



(F=0,555; para 2 e 55 GL; p=0,578)

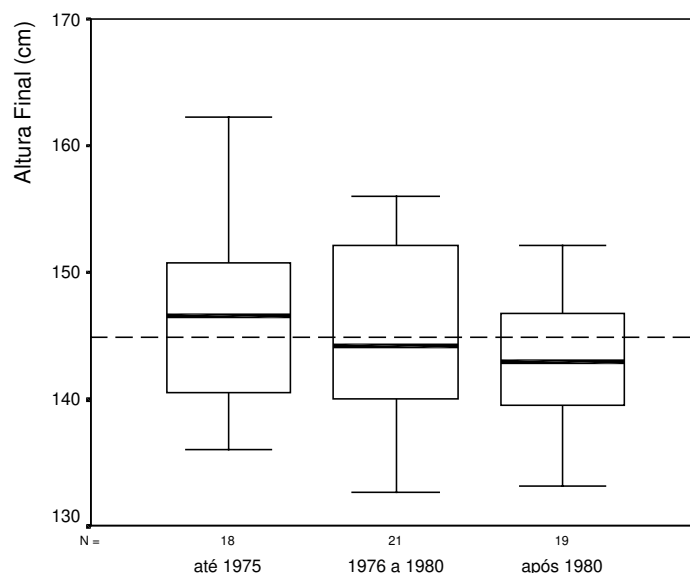
Figura 2 - *Box-plot* da altura final das 58 pacientes conforme o cariótipo

5.8- ALTURA FINAL EM RELAÇÃO À ÉPOCA DO NASCIMENTO

No grupo de pacientes nascidas antes de 1976 (n=18) a média da altura final foi 146,3cm, enquanto que entre aquelas nascidas de 1976 a 1980 (n=21) foi 145,3cm. No grupo nascido após 1980 (n=19), por sua vez, a média foi 143,0cm (Tabela 10 e Figura 3). As diferenças observadas entre as médias não são estatisticamente significantes (F=1,301; para 2 e 55 GL; p=0,281) (Anexo 7).

Tabela 10 - Média, desvio padrão, valor mínimo, mediana e valor máximo da altura final (cm) das 58 pacientes em relação ao ano de nascimento, à ocorrência de puberdade espontânea, e à idade de início de estrógenos e das 42 pacientes que utilizaram estrógenos antes dos 18 anos em relação à dose inicial do hormônio.

Variável	Altura Final					
	n	Média	DP	Min	Mediana	Max
ano de nascimento(1)						
< 1976	18	146,3	6,5	136,0	146,6	162,3
1976 a 1980	21	145,3	6,9	132,6	144,2	156,0
> 1980	19	143,0	5,5	133,1	143,0	152,1
puberdade espontânea(2)						
completa	6	148,0	4,6	140,5	149,8	152,7
incompleta	12	145,2	6,1	132,6	145,2	152,8
ausente	40	144,2	6,7	133,1	142,8	162,3
idade de início estrógenos(3)						
Não usou até 18 anos	16	146,4	7,2	135,9	146,8	162,3
entre 10 e 17 anos	38	144,8	6,0	132,6	143,7	156,0
abaixo de 10 anos	4	138,9	4,8	135,5	137,1	146,1
dose inicial estrógenos(4)						
baixa	26	144,3	6,0	133,1	143,3	156,0
alta	16	144,1	6,4	132,6	144,9	154,3
n = número de casos DP = desvio padrão Min = mínimo Max = máximo						
(1) F=1,301; para 2 e 55 GL; p=0,281			(2) F=0,894; para 2 e 55 GL; p=0,415			
(3) F=2,244; para 2 e 55 GL; p=0,116			(4) t=0,127; para 40 GL; p=0,900			

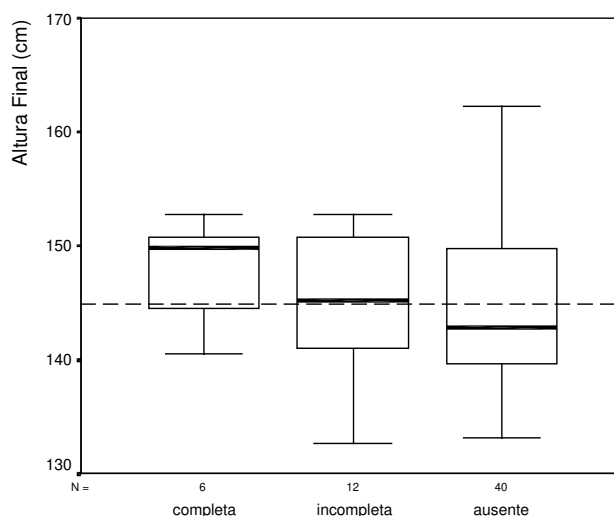


$F=1,301$; para 2 e 55 GL; $p=0,281$

Figura 3 - *Box-plot* da altura final das 58 pacientes conforme a época do nascimento

5.9- ALTURA FINAL EM RELAÇÃO À OCORRÊNCIA DE PUBERDADE

No grupo de pacientes que apresentou puberdade espontânea completa ($n=6$) a média da altura final foi 148,0cm; já no grupo em que a puberdade espontânea foi incompleta ($n=12$), foi 145,2cm, e no grupo das 40 pacientes que não apresentaram puberdade espontânea a média foi 144,2cm. As diferenças observadas entre as médias não são estatisticamente significantes ($F=0,894$; para 2 e 55 GL; $p=0,415$) (Anexo 8). A distribuição dos dados é apresentada na Tabela 10 e Figura 4.



F=0,894; para 2 e 55 GL; p=0,415

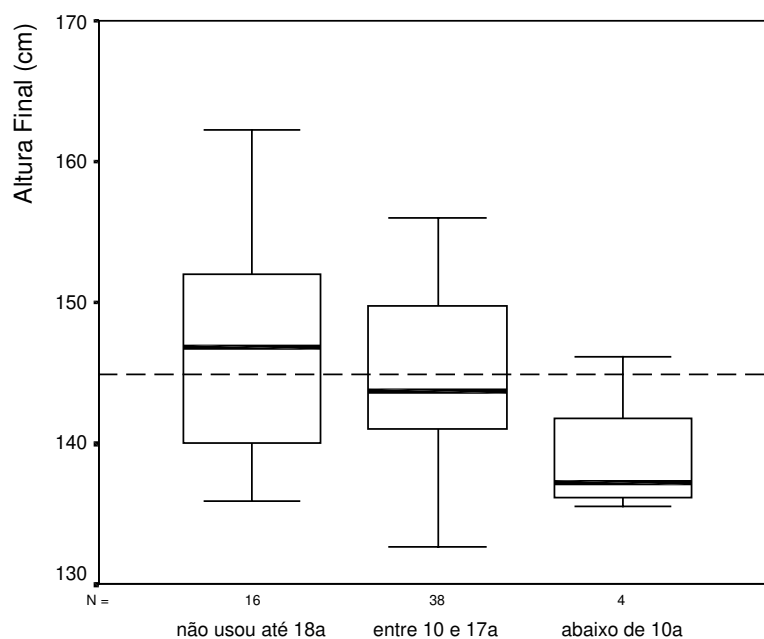
Figura 4 - Box-plot da altura final das 58 pacientes em relação à ocorrência de puberdade espontânea.

5.10- ALTURA FINAL EM RELAÇÃO À IDADE DE INÍCIO DE ESTRÓGENOS

No grupo de 16 pacientes que não utilizou estrógenos até 18 anos, entre as quais estão seis com puberdade espontânea completa e três com puberdade espontânea incompleta, a média da altura final foi 146,4cm; quando o início do estrógeno foi entre 10 e 17 anos ela foi 144,8cm, e no grupo em que a administração de estrógeno iniciou-se antes de 10 anos de idade a média foi 138,9cm. As diferenças observadas entre as médias não são estatisticamente significantes (F=2,244; para 2 e 55 GL; p=0,116) (Anexo 9). A distribuição dos dados é apresentada na Tabela 10 e Figura 5.

No que se refere aos quatro casos em que a administração inicial de estrógeno se deu abaixo de 10 anos de idade cronológica, três pacientes - alturas finais de 135,5; 138,6 e 146,1cm - usaram etinilestradiol na dose inicial de 100ng/kg/dia e a outra (137,5cm) na dose inicial de 50ng/kg/dia. Dentre aquelas entre 10 e 14 anos ao iniciar o uso

de estrógenos (16 casos), observou-se que as três pacientes que fizeram uso de 0,3 mg/dia de estrógeno conjugado a partir de 12,3; 13,8 e 14 anos tiveram alturas finais de, respectivamente, 141,8; 140,9 e 151,2cm. Em 13 pacientes o estrógeno utilizado foi o etinilestradiol, em dois casos (13,6 e 10,1 anos) na dose de 100ng/kg/dia (133,1 e 143,8cm); em seis (10,5; 13,0; 13,0; 11,2; 11,6 e 12,8 anos) na dose de 50ng/kg/dia (141,4; 143,0; 144,2; 146,6; 152,1 e 156,0cm) e em cinco (13,1; 12,1; 13,3; 13,4 e 11,4 anos) na dose de 10 ng/kg/dia (142,4; 142,7; 143,0; 147,5 e 150,6cm).



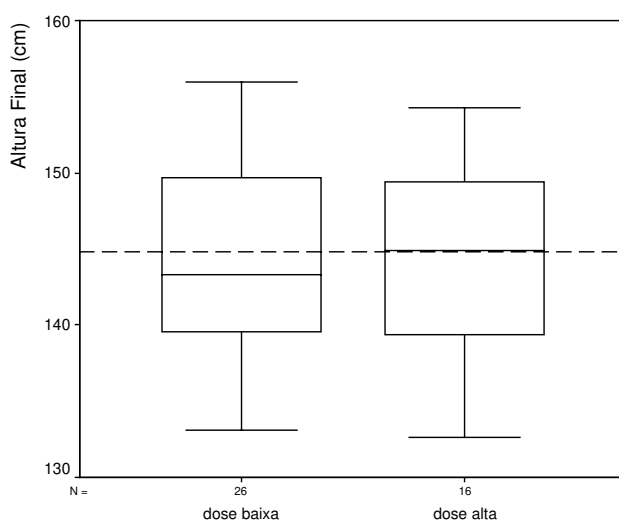
F=2,244; para 2 e 55 GL; p=0,116

Figura 5 - Box-plot da altura final das 58 pacientes em relação à idade de início do estrógeno.

5.11- ALTURA FINAL EM RELAÇÃO À DOSE INICIAL DE ESTRÓGENOS

A média de idade de início do estrógeno no grupo que usou baixas doses abaixo de 18 anos foi 12,8 anos; quando se utilizou doses altas ela foi 16,0 anos.

Quando as doses iniciais de estrógenos foram baixas a AF foi 144,3cm, e no grupo que utilizou doses altas de estrógeno a média foi 144,1cm. As diferenças observadas entre as médias não são estatisticamente significantes ($t=0,127$; para 40 GL; $p=0,900$) (Anexo 10). A distribuição dos dados é apresentada na Tabela 10 e Figura 6. As doses iniciais de estrógeno utilizadas são apresentadas na Tabela 11.



$t=0,127$; para 40 GL; $p=0,900$

Figura 6 - *Box-plot* da altura final de 42 pacientes em relação a dose de estrógeno utilizada antes dos 18 anos.

Tabela 11 - Tipo e dose inicial de estrógenos usados antes da idade de 18 anos.

Estrógeno	N	Dose inicial
Etinilestradiol	26	$\leq 100\text{ng/kg/dia}$
	1	30mcg/dia
Estrógenos Conjugados	11	0,3 mg/dia
	4	0,625 mg/dia

n = número de pacientes

5.12- CORRELAÇÃO ENTRE A ALTURA FINAL, O PESO E COMPRIMENTO AO NASCER, A ALTURA DOS PAIS, A MÉDIA DA ALTURA PARENTAL E A ALTURA ALVO

Encontramos uma correlação linear positiva entre a altura final e a altura da mãe ($r = 0,351$; $p = 0,013$), a altura alvo ($r = 0,332$; $p = 0,03$) e a média da altura parental ($r = 0,331$; $p = 0,03$), mas não houve correlação com a altura do pai, o peso ao nascimento e o comprimento ao nascer (Tabela 12 e Anexo 11).

Tabela 12 - Coeficientes de correlação de Pearson (r) e respectivas probabilidades (p) da altura final em relação ao peso e comprimento ao nascimento, altura materna, altura paterna, altura alvo e média da altura parental.

Variável	n	r	p
Peso de nascimento	36	0,224	0,188
Comprimento de nascimento	28	0,290	0,134
Altura materna	50	0,351	0,013 *
Altura paterna	43	0,142	0,363
Altura alvo	43	0,332	0,030 *
Média da altura parental	43	0,331	0,030 *

n = número de pacientes

* = significativo

6- DISCUSSÃO

Os resultados apresentados revelam que nesta amostra de pacientes com ST houve comprometimento da AF de modo semelhante ao descrito na literatura. A AF encontrada (144,8cm) situou-se 15,0cm abaixo da estatura média de mulheres da população normal estudadas por MARQUES et al. (1982); situou-se, ainda, 11,5cm abaixo da média da altura das mães de 50 dessas pacientes e 12,2cm abaixo da média da altura alvo de 43 delas (Tabela 6). Esse comprometimento foi semelhante ao encontrado por vários autores (Anexo 1), porém a diferença entre as alturas das pacientes com ST e a população geral foi cerca de 5,0cm menor, em nosso estudo, que a citada por NAERAA et al. em 1991 (20,0cm).

Com relação aos outros trabalhos brasileiros, a AF encontrada está 6,1cm acima daquela observada por SETIAN et al. (1997) e 3,1cm acima da obtida em levantamento realizado em 1997 na Unicamp (MARINI et al., 1997). Um dos fatores que poderiam explicar essas diferenças seria o caráter retrospectivo de ambos os estudos, provavelmente com aferições tecnicamente inadequadas; além disso, no estudo realizado anteriormente na Unicamp os critérios para definição da AF foram diferentes dos utilizados neste trabalho: foram incluídas pacientes a partir de 16 anos, com idade óssea ≥ 16 anos ou velocidade de crescimento menor que 1cm/ano.

É possível observar neste trabalho que a altura de 22 pacientes (37,9%) está dentro dos limites da normalidade da população, uma vez que, segundo MARQUES et al. (1982), o limite inferior seria de 147,3cm. Além disso, a AF de 10 das 43 pacientes cuja altura alvo pôde ser calculada (23,2%) está dentro do canal de crescimento. Foram encontradas, ainda, duas pacientes (45,X/46,XX) que chegam a ser mais altas que suas mães. Chama a atenção o fato de que em nove das 26 das pacientes com cariótipo 45,X, sete das 18 com mosaico sem aberrações estruturais (todas com cariótipo 45,X/46,XX) e seis das 14 com aberração estrutural a AF estava acima de - 2DP para a população feminina normal (MARQUES et al., 1982). Considerando, porém, apenas as 43 das quais temos a altura alvo, nenhuma paciente com cariótipo 45,X ficou dentro do canal de crescimento.

Além de ser mais uma indicação da grande variabilidade fenotípica existente nessa síndrome, estes dados demonstram uma dificuldade adicional para o reconhecimento clínico, já que a baixa estatura, que tem sido considerada como o sinal mais constante da

ST, com frequência de 95 a 100% dos casos, teve em nossa casuística frequência em torno de 60%. Devemos ter em mente, porém, que está sendo analisada a *altura final*; sabendo que as pacientes com ST apresentam crescimento lento, porém mais prolongado, é possível que em outras faixas etárias um maior número dessas pacientes tivesse, de fato, estatura abaixo do limite inferior daquela encontrada na população.

As pacientes avaliadas neste trabalho tiveram peso e comprimento de nascimento reduzidos, semelhante ao que já foi descrito por outros autores (LENKO et al., 1979; RANKE et al., 1983; HÄEUSLER et al., 1992; GARCIA-RUDÁZ et al., 1995) (Tabela 4). Em comparação com dados antropométricos de recém-nascidas de Santo André estudadas por MARCONDES (1994), o escore z é de -1,03 para o peso e de -2,09 para o comprimento ao nascimento, o que demonstra haver, de fato, um comprometimento do crescimento intra-uterino.

Não foram observadas diferenças na AF entre pacientes com diferentes cariótipos, seja agrupando-as de acordo com a presença ou não de mosaicos ou aberrações estruturais, seja de acordo com a presença ou ausência de cromossomo Y, muito embora essa última análise tenha sido certamente prejudicada pelo número pequeno de pacientes com essa constituição cromossômica. Esses resultados são semelhantes aos observados pela maioria dos autores, indicando que o tipo de cariótipo não está associado à AF e, portanto, não teria um valor prognóstico.

Deve-se salientar, porém, que é sempre difícil fazer esse tipo de análise, uma vez que sob o diagnóstico citogenético 45,X deve haver certo número de mosaicos crípticos e que este é, portanto, um grupo potencialmente heterogêneo. Outra dificuldade é o fato de que entre os mosaicos certamente há grande variabilidade na proporção de células normais (XX ou XY) e anômalas em diferentes tecidos; além disso, com relação às aberrações estruturais, os pontos de quebra e as proporções de células 45,X em mosaico também devem variar muito.

O fato de o cariótipo 45,X ter uma frequência menor que 50% da amostra reforça a idéia atual de que pacientes com ST apresentam com maior frequência outras constituições cromossômicas que não a classicamente descrita. É possível cogitar que essa

proporção seja ainda menor, já que cerca de metade dos nossos casos foram diagnosticados em uma época em que não eram analisadas 50 células rotineiramente.

Não houve diferença entre as AF das pacientes quando elas foram divididas em grupos de acordo com o ano de nascimento, diferente do observado por BERNASCONI et al. (1994). Houve uma aparente queda progressiva da AF, embora não significativa, que poderia ser decorrente dos esquemas de reposição hormonal utilizados ou do fato de que algumas pacientes mais novas ainda não tivessem atingido realmente a AF.

Não foi encontrada diferença significativa na AF de acordo com a presença ou não de puberdade espontânea, resultado semelhante ao de MASSA et al. (1990), HOLL et al. (1994) e ROCHICCIOLI et al. (1994). Apesar de não ser um objetivo deste trabalho, é digno de nota o achado de puberdade espontânea em 31% dos casos, sendo a puberdade completa em 10% das pacientes, todas elas portadoras de mosaicismo sem aberrações estruturais. Esses dados são semelhantes aos encontrados por PASQUINO et al. (1997) (33,5% de puberdade espontânea, 16,1% com desenvolvimento puberal completo), chamando a atenção novamente para a grande variabilidade fenotípica existente na ST. Deve-se salientar que nossa casuística não é composta somente por pacientes diagnosticadas na faixa etária pediátrica, havendo também aquelas encaminhadas por retardo puberal, amenorréia secundária, abortos espontâneos e infertilidade.

Não houve diferença entre as médias da AF de acordo com a idade de início do estrógeno, assim como já havia sido observado por NAERAA e NIELSEN (1990). Nossa média de idade de início do estrógeno foi $15,1 \pm 3,3$ anos, sendo que a maioria das pacientes (17 em 19) que iniciou estrógeno antes de 14 anos usou doses de etinilestradiol de até 100ng/kg/dia. As pacientes de NAERAA e NIELSEN (1990) iniciaram estrógeno com $17,7 \pm 2,0$ anos. Deve-se salientar, porém, que entre as 16 pacientes estudadas no presente trabalho que não usaram estrógenos até 18 anos há um número significativo daquelas que apresentaram puberdade espontânea (seis). Além disso, embora a AF do grupo que utilizou estrógeno abaixo dos 10 anos seja a mais comprometida, sugerindo que o início precoce do estrógeno possa ser prejudicial, o número de pacientes (quatro) é muito pequeno e a análise estatística não mostrou diferença significativa entre os grupos. Por esses motivos é difícil

concluir algo a respeito da influência da idade de início do estrógeno sobre a AF nesta amostra. Não foi encontrada diferença entre as médias da AF de acordo com a dose inicial do estrógeno, mas o grupo é muito heterogêneo quanto à dose inicial, à idade de início do estrógeno e ao esquema de indução puberal para permitir alguma conclusão.

Quando comparamos a média de AF de nossas pacientes com a relatada em outros trabalhos (Anexo 1) vemos que ela se colocou abaixo daquelas observadas em pacientes com ST de países cujas populações têm estatura conhecidamente superior à brasileira, como Alemanha e Dinamarca, e acima daquelas encontradas em pacientes provenientes de populações com média de altura menor, como Japão. Além disso, a AF encontrada neste trabalho foi semelhante às da França, Bélgica e Itália, cujas populações adultas têm alturas similares às nossas (Anexo 1).

Por outro lado, a AF das pacientes com ST encontrada na Argentina, cuja população adulta tem altura semelhante à brasileira (LEJARRAGA e ORFILA, 1987), estava 6,9cm abaixo daquela encontrada por nós (Tabela 3). Talvez isto se deva ao fato de que aquele estudo foi retrospectivo, não excluiu pacientes com alterações ortopédicas, a média de idade do início do estrógeno foi discretamente inferior à nossa ($14,0 \pm 1,2$ e $15,1 \pm 3,3$ anos, respectivamente), e se tratava de amostra de um serviço de endocrinologia de hospital pediátrico, sendo provável, portanto, que a maioria delas tenha sido averiguada por baixa estatura. A não exclusão de pacientes com cifoescoliose e luxação congênita de quadris pode também ser a causa de comprometimento semelhante da AF na amostra chilena (ROMÁN, 2002) (Anexo 1).

Um possível fator de erro neste e em outros trabalhos que buscam determinar a AF espontânea na ST pode ser o fato de que a idade em que ela é alcançada depende não só da presença de puberdade espontânea, mas também da idade de início da reposição hormonal, podendo ser prejudicada nos casos em que esta é iniciada precocemente. De fato, NAERAA e NIELSEN (1990) observaram que a AF espontânea no grupo de pacientes em que o estrógeno foi iniciado após 19 anos somente foi atingida aos 23 anos de idade.

Do mesmo modo que vários autores (MASSA et al., 1990; NAERAA e NIELSEN, 1990; HOLL et al., 1994; ROCHICCIOLI et al., 1994), encontramos correlação da AF com a altura alvo ($r = 0,33$) e a média da altura parental ($r = 0,33$), refletindo

crescimento potencial geneticamente determinado. O encontro de correlação da AF com a altura materna ($r = 0,35$), mas não com a paterna foi semelhante ao observado por RANKE et al. (1991). Esse achado talvez possa ser devido ao fato de o cromossomo X presente ou normal (no caso de aberrações estruturais) na maioria dos casos de ST ser, mais freqüentemente, o da mãe, sugerindo, portanto, uma possível influência da origem parental do cromossomo X sobre o crescimento; a influência da origem parental do cromossomo X vem sendo investigada, recentemente, em estudos neuropsicológicos.

O presente trabalho permitiu, assim, a constatação de que a AF espontânea de pacientes com ST em nosso meio é superior àquela estimada anteriormente, e situa-se próximo à média dos resultados encontrados em países em que a altura da população é semelhante à nossa. Fatores metodológicos, particularmente a realização de estudos prospectivos e a exclusão de pacientes com alterações freqüentes na ST, mas não inerentes a ela, e que possam interferir com o crescimento ósseo ou com a aferição da estatura, podem ter modificado os resultados relatados anteriormente.

O prognóstico de AF não pôde ser associado aos diversos fatores abordados neste trabalho, com exceção da altura materna, muito embora o fato de não terem sido encontradas associações significativas com as várias características relacionadas à puberdade (espontânea ou induzida; tipo, dose e idade de início da RH) possa ser decorrente do tamanho da amostra e de sua heterogeneidade em relação aos esquemas de tratamento utilizados ao longo das últimas décadas.

Estes resultados poderão ser utilizados como base para a avaliação de estratégias terapêuticas que venham a ser propostas, não só aquelas relacionadas à reposição hormonal mas também a tratamentos que visem a melhora da AF destas pacientes. É importante enfatizar, porém, que a detecção precoce da ST e, conseqüentemente, o diagnóstico e tratamento de anomalias congênitas e adquiridas a ela associadas que podem trazer prejuízo ao crescimento é a condição fundamental para melhor prognóstico.

7- CONCLUSÃO

A altura final espontânea das pacientes com ST avaliadas neste trabalho foi 144,8cm, ou seja, 15,1cm abaixo da média da altura das mulheres adultas da população normal e superior às anteriormente encontradas em amostras de pacientes brasileiras.

Não houve influência, sobre a AF, do ano, peso e comprimento de nascimento; do cariótipo; e da dose e idade de início do estrógeno.

Houve correlação da AF com altura alvo, a média da altura parental e a altura materna, mas não com a altura paterna.

8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBRIGHT, F.; SMITH, P. H.; FRASER, R. A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature. Report of 11 cases with a digression on hormonal control of axillary and pubic hair. **Am J Med Sci**, 204:625-48, 1942.

ALVAREZ, J. V.; TORAL, J. F.; GARCIA, E. C.; ACERO, I. H.; AMELA, A. P.; DÍAZ, M. J. M. El síndrome de Turner: correlaciones clínicas, citogenéticas y moleculares. **Rev Esp Pediatr**, 52:503-510, 1996.

ARMANI, M. C. A. **Avaliação transversal da resistência insulínica e do perfil lipídico em 35 pacientes com síndrome de Turner**. Campinas, 2004. (Dissertação - Mestrado - Universidade Estadual de Campinas).

ASSUMPÇÃO, J. G.; MACIEL-GUERRA, A. T.; MARQUES-DE FARIA, A. P.; CAMPOS, N. L. V.; GUERRA JR, G.; LEMOS-MARINI, S. H. V. et al. Y mosaicism in Turner syndrome: a study of 30 Brazilian patients. In: THE 5TH INTERNATIONAL TURNER SYMPOSIUM - optimizing health care for patients in the 21st century, 2000, Napoles. **Abstracts...** Napoles, 2000. 69p.

BALDIN, A. D. **Estudo transversal das proporções e da composição corporais de pacientes brasileiras com síndrome de Turner**. Campinas, 2004. (Dissertação - Mestrado - Universidade Estadual de Campinas).

BARR, M. L.; BERTRAM, E. G. A morphological distinction between neurones of the male and female, and the behaviour of the nucleolar satellite during accelerated nucleoprotein synthesis. **Nature**, 163:676-7, 1949.

BERNASCONI, S.; LARIZZA, D.; BENSO, L.; VOLTA, C.; VANNELLI, S.; MILANI, S. et al. Turner's syndrome in Italy: familial characteristics, neonatal data, standards for birth weight and for height and weight from infancy to adulthood. **Acta Paediatr**, 83:292-8, 1994.

BOYAR, R. M.; RAMSEY, J.; CHIPMAN, J.; FEVRE, M.; MADDEN, J.; MARKS, J. Regulation of gonadotropin secretion in Turner's syndrome. **N Engl J Med**, 298:1328-31, 1978.

BROOK, C. G. D.; MÜRSET, G.; ZACHMANN, M.; PRADER, A. Growth in children with 45,XO Turner's syndrome. **Arch Dis Child**, 49:789-95, 1974.

BROOKS, W. H.; MEEK, J. C.; SCHIMKE, R. N. Gonadal dysgenesis with Grave's disease. **J Med Genet**, 14:128-9, 1977.

BROWN, D. M.; JOWSEY, J.; PHIL, D.; BRADFORD, D. S. Osteoporosis in ovarian dysgenesis. **J Pediatr**, 84:816-20, 1974.

BRYANT, J.; CAVE, C.; MIHAYLOVA, B.; CHASE, D.; MCINTYRE, L.; GERARD, K.; MILNE, R. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in children: a systematic review and economic evaluation. **Health Technol Assess**, 6(18), 2002.

CAMERON, N. - The methods of auxological anthropometry. In: FAUKNER, F.; TANNER, J.M. **Human Growth**. New York: Plenum Press, 1978. p.35-90.

CAREL, J-C.; MATHIVON, L.; GENDREL, C.; DUCRET, J-P.; CHAUSSAIN, J-L. Near normalization of final height with adapted doses of growth hormone in Turner's syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, 83:1462-6, 1998.

CHAUSSAIN, J. L.; GENDREL, G.; JOB, B.; DUCRET, J. P. Optimization of the dose of growth hormone in girls with Turner syndrome. In: HIBI, I.; TAKANO, K. **Basic and clinical approach to Turner syndrome**. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V., 1993. p.273-8.

CHERNAUSEK, S. D; ATTIE, K. M. Role of oestrogen therapy in the management of short stature in Turner syndrome. *Acta Paediatr*, Suppl 433:130-2, 1999.

CONTE, F. A.; GRUMBACH, M. M.; KAPLAN, S. L. A diphasic pattern of gonadotropin secretion in patients with the syndrome of gonadal dysgenesis. **J Clin Endocrinol Metab**, 40:670-4, 1975.

COSTA, A. M. G.; LEMOS-MARINI, S. H. V.; BAPTISTA, M. T. M.; MORCILLO, A. M.; MACIEL-GUERRA, A. T.; GUERRA JR, G. Bone mineralization in Turner syndrome: a transverse study of the determinant factors in 58 patients. **J Bone Miner Metab**, 20:294-7, 2002.

DACOU-VOUTETAKIS, C.; KARAVANAKI-KARANASSIOU, K.; PETROU, V.; GEORGOPOULOS, N.; MANIATI-CHRISTIDI, M.; MAVROU, A. The growth pattern and final height of girls with Turner syndrome with and without human growth hormone treatment. **Pediatrics**, 101:663-8, 1998.

DAVENPORT, M. L.; PUNYASAVATSUT, N.; SAVENDAHL, L.; STEWART, P. W. Turner syndrome: a pattern of early growth failure. **Acta Paediatr**, 88(Suppl):118-21, 1999.

DÉCOURT, L.; SASSO, W. S.; CHIORBOLLI, E.; FERNANDES, J. M. - Sobre o sexo genético nas pacientes com síndrome de Turner. **Rev Assoc Méd Brasil**, 1:203-6, 1954.

DEMETRIOU, E.; EMANS, S. J.; CRIGLER JR, J. F. Final height in estrogen-treated patients with Turner syndrome. **Obstet Gynecol**, 64:459-64, 1984.

DUGOUJON, J. M.; CAMBON-THOMSEN, A. Immunoglobulin allotypes (GM and KM) and their interactions with HLA antigens in autoimmune diseases: a review. **Autoimmunity**, 22:245-60, 1995.

FERGUSON-SMITH, M. A. Karyotype-phenotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations. **J Med Genet**, 2:142-55, 1965.

FLYNN, M. T.; EKSTROM, L.; DE ARCE, M.; COSTIGAN, C.; HOEY, H. M. Prevalence of renal malformation in Turner syndrome. **Pediatr Nephrol**, 10:498-500, 1996.

FORD, C. E.; JONES, K. W.; POLANI, P. E.; DE-ALMEIDA, J. C.; BRIGGS, J. H. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). **Lancet**, 1:711-3, 1959.

FRYNS, J. P.; KLECZKOWSKA, A.; VAN DEN BERGHE, H. High incidence of mental retardation in Turner syndrome patients with ring chromosome X formation. **Genet Couns**, 38:161-5, 1990.

GABBAY, M. A. L. **Avaliação da densidade mineral óssea de pacientes com Síndrome de Turner na faixa pediátrica.** São Paulo, 1998. (Dissertação - Mestrado - Universidade Federal de São Paulo).

GARCIA-RUDAZ, C.; MARTINEZ, A. S.; HEINRICH, J. J.; LEJARRAGA, H.; KESELMAN, A.; LASPIUR, M. et al. Growth of Argentinian girls with Turner syndrome. **Annals Human Biology**, 22:533-44, 1995.

GERMAIN, E. L.; PLOTNICK, L. P. Age-related anti-thyroid antibodies and thyroid abnormalities in Turner syndrome. **Acta Paediatr Scand**, 75:750-5, 1986.

GRAVHOLT, C. H.; JUUL, S.; NAERAA, R. W.; HANSEN, J. Morbidity in Turner syndrome. **J Clin Epidemiol**, 51:147-58, 1998.

GRUÑEIRO DE PANPEDIECK, L.; IORKANSKY, S.; COCO, R.; RIVAROLA, M. A.; BERGADÁ, C. High incidence of thyroid disturbances in 49 children with Turner syndrome. **J Pediatr**, 111:258-61, 1987.

GÜNGÖR, N.; BÖKE, B.; BELGIN, E.; TUNÇBILEK, E. High frequency hearing loss in Ullrich-Turner syndrome. **Eur J Pediatr**, 159:740-4, 2000.

HAEUSLER, G.; SCHEMPER, M.; FRISCH, H.; BLÜMEL, P.; SCHMITT, K.; PLÖCHL, E. Spontaneous growth in Turner syndrome: evidence for a minor puberal growth spurt. **Eur J Pediatr**, 151:283-7, 1992.

HAEUSLER, G.; SCHMITT, K.; BLÜMEL, P.; PLÖCHL, E.; WALDHÖR, T. H.; FRISCH, H. Growth hormone in combination with anabolic steroids in patients with Turner syndrome: effect on bone maturation and final height. **Acta Paediatr**, 85:1408-14, 1996.

HAFFNER, SM; GONZALEZ, C.; MIETTINEN, H.; KENNEDY, E.; STERN, M.P. A prospective analysis of the HOMA model: the Mexico City diabetes study. **Diabetes Care**, 19:1138-41, 1996.

HASLE, H.; OLSEN, J. H.; NIELSEN, J.; HANSEN, J.; FRIEDRICH, U.; TOMMERUP, N. Occurrence of cancer in women with Turner syndrome. **Br J Cancer**, 73:1156-9, 1996.

HEINRICH, J. J.; MARTÍNEZ, A.; PASQUALINI, T.; SANTUCCI, Z.; STIVEL, M. Revisión bibliográfica: evaluación de tallas finales alcanzadas por pacientes con síndrome de Turner tratadas con hormona de crecimiento. **Arch Argent Pediatr**, 99:239-43, 2001.

HELD, K. R.; KERBER, S.; KAMINSKY, E.; QIAO, H. Z.; SINGH, S.; GOETZ, P.; et al. Hypothesis: 45,X Turner syndrome does not exist. All surviving patients have sex-chromosomal mosaicism. In: RANKE, M. B.; ROSENFELD, R. G. **Turner syndrome: growth promoting therapies**. Amsterdam: Excerpta Medica, 1991. p.15-20.

HIBI, I.; TANAE, A.; TANAKA, T.; YOSHISAWA, A.; MIKI, Y.; ITO, J. Spontaneous puberty in Turner syndrome: its incidence, influence on final height and endocrinological features. In: RANKE, M. B.; ROSENFELD, R. G. **Turner syndrome: growth promoting therapies**. Amsterdam: Excerpta Medica, 1991. p.75-81.

HOCHBERG, Z.; ZADIK, Z. Final height in young women with Turner syndrome after growth hormone therapy: an open controlled study. **Eur J Endocrinol**, 141:218-24, 1999.

HOLL, R. W.; KUNZE, D.; ETZRODT, H.; TELLER, W.; HEINZE, E. Turner syndrome: final height, glucose tolerance, bone density and psychosocial status in 25 adult patients. **Eur J Pediatr**, 153:11-6, 1994.

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**, 64: 24-7, 1983.

HOWELL, D. C. Multiple comparisons among treatments means. In: **Statistical methods for psychology**. Pacific Grove: Thomson Learning, INC, 2002. p. 384-6.

HUISMAN, J.; SLIJPER, F. M. E.; SINNEMA, G.; AKKERHUIS, G. W.; BRUGMAN-BOEZEMAN, A. T. M. et al. Psychosocial functioning and effects of growth hormone treatment in Turner syndrome. In: HIBI, I.; TAKANO, K. **Basic and clinical approach to Turner syndrome**. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V., 1993. p.157-61.

JOB, J. C.; CHICAUD, J.; CHIBAUDEL, B. Le devenir des adolescentes turnériennes. **Arch Fr Pédiatr**, 7:463-7, 1993.

JONES, K. L. **Smith's Recognizable patterns of human malformation**. 5th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1997.

KALBERG, J.; ALBERTSSON-WIKLAND, K.; NAERAA, R. W.; RONGEN-WESTERLAKEN, C.; WIT, J. M. Reference values for spontaneous growth in Turner girls and its use in estimating treatment effects. In: HIBI, I.; TAKANO, K. **Basic and clinical approach to Turner syndrome**. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V., 1993. p.83-92.

KAWAGOE, S.; KANEKO, N.; HIROI, M. The pregnancy outcome of Turner syndrome: case report and review of the literature. In: HIBI, I.; TAKANO, K. **Basic and clinical approach to Turner syndrome**, Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V., 1993. p.101-5.

KATZ, A.; NAMBI, S. S.; MATHER, K.; BARON, A. D.; FOLLMANN, D. A.; SULLIVAN, G. et al. Quantitative insulin sensitive check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. **J Clin Endocrinol Metab**, 85:2402-10, 2000.

KNUDTZON, J.; SVANE, S. Turner's syndrome associated with chronic inflammatory bowel disease: a case report and review of the literature. **Acta Med Scand**, 223:375-8, 1988.

KONRADSEN, B.; NIELSEN, J. Follow-up study of 69 Turner women. In: HIBI, I.; TAKANO, K. **Basic and clinical approach to Turner syndrome**. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V., 1993. p.177-83.

KUSHNICK, T.; IRONS, T. G.; WILEY, J. E.; GETTIG, E. A.; RAO, K. W.; BOWYER, S. 45X/46X,r(X) with syndactyly and severe mental retardation. **Am J Med Genet**, 28:567-74, 1987.

LARSEN, T.; GRAVHOLT, C. H.; TILLEBECK, A.; LARSEN, H.; JENSEN, M. B.; NIELSEN, J.; FRIEDRICH, U. Parental origin of the X chromosome, X chromosome mosaicism and screening for "hidden" Y chromosome in 45,X Turner syndrome ascertained cytogenetically. **Clin Genet**, 48:6-11, 1995.

LEE, W. S.; YOO, M. S. Alopecia areata in a patient with Turner's syndrome. **Br J Dermatol**, 135:1013, 1996.

LEJARRAGA, H. ; ORFILA, G. Estándares para talla e peso de niños e niñas Argentinos desde el nacimiento hasta la madurez. **Arch Argen Ped**, 84:209-22, 1987.

LEMLI, L.; SMITH, D.W. The XO syndrome: a study of the differentiated phenotype in 25 patients. **J Pediatr**, 63:577-88, 1963.

LENKO, H. L.; PERHEENTUPA, J.; SÖDERHOLM, A. Growth in Turner's syndrome: spontaneous and fluoxymesterone stimulated. **Acta Paediatr Scand**, Suppl. 277:57-63, 1979.

LENZ, W. Enfermedades del aparato geniturinário. Anomalias de los cromosomas sexuales, disgenesias gonadales, intersexualidad. In: BECKER, P. E. **Genética Humana**. Tomo III/1. Barcelona: Ediciones Toray, 1968. p.362-451.

LEVIN, J. **Estatística aplicada a ciências humanas**. São Paulo: Harbra, 1987. p.276-316.

LIN, A. E.; LIPPE, B. M.; GEFFNER, M. E.; GOMES, A.; LOIS, J. F.; BARTON, C. W. et al. Aortic dilation, dissection, and rupture in patients with Turner syndrome. **J Pediatr**, 109:820-6, 1986.

LIN, A. E.; Management of cardiac problems. In: 5th International Turner symposium. Optimizing health care for Turner patients in the 21st century. 2000, Naples. **Proceedings...** Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V., 2000. p.115-23.

LIN, T. H.; KIRKLAND, R. T.; KIRKLAND, J. L. Adult height in girls with Turner syndrome treated with low-dose estrogens and androgens. **Ann Pharmacother**, 28:570-1, 1994.

LIPPE, B. M. Primary Ovarian Failure. In: KAPLAN, S. A. **Clinical Pediatric and Adolescent Endocrinology**. Philadelphia: WB Saunders Co., 1982. p.269-99.

LIPPE, B.; GEFFNER, M. E.; DIETRICH, R. B.; BOECHAT, M. I.; KANGARLOO, H. Renal malformations in patients with Turner syndrome: imaging in 141 patients. **Pediatrics**, 82:852-6, 1988.

LIPPE, B. Turner Syndrome. **Endocrinol Metab Clin N Am**, 20:121-52, 1991.

LIPPE, B.; PLOTNICK, L.; ATTIE, K.; FRANE, J. Growth in Turner syndrome: updating the United States experience. In: HIBI, I.; TAKANO, K. **Basic and clinical approach to Turner syndrome**. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V., 1993a. p.77-82.

LIPPE, B.; WESTRA, S. J.; BOECHAT, M. I. Ovarian function in Turner syndrome: Recognizing the spectrum. In: HIBI, I.; TAKANO, K. **Basic and clinical approach to Turner syndrome**. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V., 1993b. p.117-22.

LIPPE, B. Turner syndrome. In: SPERLING, M. A. (Ed) **Pediatric Endocrinology**. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996. p. 387-422.

LOW, L. C. K.; SHAM, C.; KWAN, E.; KARLBERG, J.; TANG, G.; CHEUNG, P. T. et al. Spontaneous growth in Chinese patients with Turner's syndrome and influence of karyotype. **Acta Paediatr**, 86:18-21, 1997.

LYON, A. J.; PREECE, M. A.; GRANT, D. B. Growth curve for girls with Turner syndrome. **Arch Dis Child**, 60:932-5, 1985.

MANZIONE, N. C.; KRAM, M.; KRAM, E.; DAS, K. M. Turner's syndrome and inflammatory bowel disease: a case report with immunologic studies. **Am J Gastroenterol**, 83:1294-7, 1988.

MARCONDES, E. **Desenvolvimento da criança. Desenvolvimento biológico. Crescimento**. Rio de Janeiro. Sociedade Brasileira de Pediatria, 1994.

MARINI, S. H. V. L.; BAPTISTA, M. T. M.; SILVA, P. O. A.; MORCILLO, A. M.; MACIEL-GUERRA, A. T.; MARMO, D. B. et al. Final height in girls with Turner syndrome. **Pediatr Res**, 43:297, 1997.

MARQUES, R. M.; MARCONDES, E.; BERQUÓ, E.; PRANDI, R.; YUNES, J. **Crescimento e desenvolvimento pubertário em crianças e adolescentes brasileiros: altura e peso.** São Paulo, Editora Brasileira de Ciências, 1982.

MARSHALL, W. A.; TANNER, J. M. Variations in patterns of pubertal changes in girls. **Arch Dis Child**, 45:13, 1969.

MARTÍNEZ, A.; HEINRICH, J. J.; DOMENÉ, H.; ESCOBAR, M. E.; JASPER, H.; MONTUORI, E. et al. Growth in Turner's syndrome: long term treatment with low dose ethinyl estradiol. **J Clin Endocrinol Metab**, 65:253-257, 1987.

MASSA, G.; VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, M.; MALVAUX, P. Linear growth in patients with Turner syndrome: influence of spontaneous puberty and parental height . **Eur J Pediatr**, 149: 246-50, 1990.

MASSA, G.; MALVAUX, P.; VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, M. Spontaneous growth in Turner syndrome: the Belgian experience. In: RANKE, M. B.; ROSENFELD, R. G. **Turner syndrome: growth promoting therapies.** Amsterdam: Excerpta Medica, 1991. p.95-9.

MASSA, G. G.; VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, M. Age and height at diagnosis in Turner syndrome: influence of parental height. **Pediatrics**, 88:1148-52, 1991.

MATTHEWS, D. R.; HOSKER, J. P.; RUDENSKI, A. S.; NAYLOR, B. A.; TREACHER, D. F.; TURNER, R. C. homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. **Diabetologia**, 28:412-9, 1985.

MAZZANTI, L.; PRANDSTRALLER, D.; PICCHIO, F. M.; CACCIARI, E. and the Italian study group for Turner syndrome (ISGTS). Italian Turner syndrome study: cardiac function and complications. In: 5th International Turner symposium. Optimizing health care for Turner patients in the 21st century. 2000, Naples. **Proceedings...** Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V., 2000. p.125-36.

MAZZOCCO, M. M. M. A process approach to describing mathematics difficulties in girls with Turner syndrome. **Pediatrics**, 102:492-6, 1998.

MEDEIROS, C. C. M.; LEMOS-MARINI, S. H. V.; BAPTISTA, M. T. M.; GUERRA JR, G.; MACIEL-GUERRA, A. T. Turner's syndrome and thyroid disease: a transverse study of pediatric patients in Brazil. **J Pediatr Endocrinol Metabol**, 13:357-62, 2000.

MONEY, J.; ALEXANDER, D. Turner's syndrome: Further demonstration of the presence of specific cognitive deficiencies. **J Med Genet**, 3:47-8, 1966.

MOORE, D. C.; TATTONI, D. S.; RUVALCABA, R. H. A.; LIMBECK, G. A.; KELLEY, V.C. Studies of anabolic steroids. VI Effect of prolonged administration of oxandrolone on growth in children and adolescents with gonadal dysgenesis. **J Pediatr**, 90:462-6, 1977.

NAERAA, R. W.; NIELSEN, J. Standards for growth and final height in Turner's syndrome. **Acta Paediatr Scand**, 79:182-90, 1990.

NAERAA, R. W.; NIELSEN, J.; PEDERSEN, I. L.; SØRENSEN, K. Effect of oxandrolone on growth and final height in Turner's syndrome. **Acta Paediatr Scand**, 79:784-9, 1990.

NAERAA, R. W.; EIKEN, M.; LEGARTH, E. K.; NIELSEN, J. Spontaneous growth, final height and prediction of final height in Turner syndrome. In: RANKE, M. B.; ROSENFELD, R. G. **Turner syndrome: growth promoting therapies**. Amsterdam: Excerpta Medica, 1991. p.113-6.

NIELSEN, J.; SILLESEN, I.; HANSEN, K. B. Fertility in women with Turner's syndrome. Case report and review of literature. **Br J Obstet Gynecol**, 86:833-5, 1979.

NÓBREGA, F. J. Antropometria, patologias e malformações congênitas do recém-nascido brasileiro e estudos de associação com algumas variáveis maternas. **J Pediatr**, 59(supl 1):6-114, 1985.

PALMER, C. G.; REICHMANN, A. Chromosomal and clinical findings in 110 females with Turner syndrome. **Hum Genet**, 35:35-9, 1976.

PAREREN, Y. K.; MUINCK KEIZER-SCHRAMA, S. M. P. F.; STIJNEN, T.; SAS, T. C. J.; JANSEN, M.; OTTEN, B. J. 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**, 88:1119-25, 2003.

PARK, E.; BAILEY, J. D.; COWELL, C. A. Growth and maturation of patients with Turner's syndrome. **Pediatr Res**, 17:1-7, 1983.

PASQUINO, A. M.; PASSERI, F.; PUCARELLI, I.; SEGNI, M.; MUNICCHI, G. and on behalf of the Italian Study Group for Turner's Syndrome. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, 82:1810-3, 1997.

PELZ, L.; TIMM, D.; EYERMANN, E.; HINKEL, G. K.; KIRCHNER, M.; VERRON, G. Body height in Turner's syndrome. **Clin Genet**, 22:62-6, 1982.

PELZ, L.; SAGER, G.; HINKEL, G. K.; KIRCHNER, M.; KRÜGER, G.; VERRON, G. Delayed spontaneous pubertal growth spurt in girls with the Ullrich-Turner syndrome. **Am J Med Genet**, 40:401-5, 1991.

POLANI, P. E.; HUNTER, W. F.; LENNOX, B. Chromosomal sex in Turner's syndrome with coarctation of the aorta. **Lancet**, 2:120-1, 1954.

PRICE, W. H. A high incidence of chronic inflammatory bowel disease in patients with Turner's syndrome. **J Med Genet**, 16:263-6, 1979.

RANKE, M. B.; PFLÜGER, H.; ROSENDAHL, W.; STUBBE, P.; ENDERS, H.; BIERICH, J. R.; MAJEWSKI, F. Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. **Eur J Pediatr**, 141:81-8, 1983.

RANKE, M. B.; CHAVEZ-MEYER, H.; BLANK, B.; FRISCH, H.; HÄUSLER, G. Spontaneous growth and bone age development in Turner syndrome: results of a multicentric study 1990. In: RANKE, M. B.; ROSENFELD, R. G. **Turner syndrome: growth promoting therapies**. Amsterdam: Excerpta Medica, 1991. p.101-6.

RANKE, M. B.; GRAUER, M-L. Adult height in Turner syndrome: results of a multinational survey 1993. **Horm Res**, 42:90-4, 1994.

RANKE, M. B.; PARTSCH, C. J.; LINDBERG, A.; DÖRR, H. G.; BETTENDORF, M.; HAUFFA, B. P. et al. Adult height after GH therapy in 188 Ulrich-Turner syndrome patients: results of the German IGLU follow-up study 2001. **Eur J Endocrin**, 147:625-33, 2002.

RAO, E.; WEISS, B.; FUKAMI, M.; RUMP, A.; NIESLER, B.; MERTZ, A. et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. **Nat Genet**, 16:54-63, 1997.

ROBLES VALDES, C.; DEL CASTILLO RUIZ, V.; OYOQUI, J.; ALTAMIRANO BUSTAMANTE, N.; DE LA LUZ RUIZ REYES, M. et al. Growth, growth velocity and adult height in Mexican girls with Turner's syndrome. **J Pediatr Endocrinol Metab**, 16:1165-73, 2003.

ROCHICCIOLI, P.; PIENKOWSKI, C.; TAUBER, M. T. Spontaneous growth in Turner syndrome: a study of 61 cases. In: RANKE, M. B.; ROSENFELD, R. G. **Turner syndrome: growth promoting therapies**. Amsterdam: Excerpta Medica, 1991. p.107-12.

ROCHICCIOLI, P.; DAVID, M.; MALPUECH, G.; COLLE, M.; LIMAL, J. M.; BATTIN, J. et al. Study of final height in Turner's syndrome: ethnic and genetic influences. **Acta Paediatr**, 83:305-8, 1994.

ROMÁN, R.; VALLEJOS, M. E.; MUÑOZ, M.; SCHNEIDER, R.; YOULTON, R.; HENRIQUEZ, C. et al. Síndrome de Turner: crecimiento y descripción clínica en 83 niñas chilenas. **Rev Méd Chile**, 130:977-84, 2002.

RONGEN-WESTERLAKEN, C.; WIT J. M.; DROP, S. L. S.; OTTEN, B. J.; OOSTDIJK, W.; DELEMARRE-V D WAAL, H. A. et al. Methionyl human growth hormone in Turner's syndrome. **Arch Dis Child**, 63:1211-7, 1988.

RONGEN-WESTERLAKEN, C.; COREL, L.; VAN DEN BROECK, J.; MASSA, G.; KALBERG, J.; ALBERTSSON-WIKLAND, K. et al. Reference values for height, height velocity and weight in Turner's syndrome. **Acta Paediatr**, 86:937-42, 1997.

ROSENBLOON, A. L.; FRIAS, J. L. Oxandrolone for growth promotion in Turner's syndrome. **Am J Dis Child**, 125:385-7, 1973.

ROSENBERG, D.; TELL, G. Syndrome de Turner. A propos d'une stastitique de 60 observations. **Pédiatrie**, 27:831-50, 1972.

ROSENFELD, R. G. Update on growth hormone therapy of Turner's syndrome. **Acta Paediatr Scand**, 356(Supl.):103-8, 1989.

ROSENFELD, R. G.; FRANE, J.; ATTIE, K. M.; BRASEL, J. A.; BURSTEIN, S.; CARA, J. F. et al. Six-year results of a randomized, prospective trial of human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome. **J Pediatr**, 121:49-55, 1992.

ROSS, J. L.; FEUILLAN, P.; LONG, L. M.; KOWAL, K.; KUSHNER, H.; CUTLER JR, G. B. Lipid abnormalities in Turner syndrome. **J Pediatr**, 126:242-5, 1995.

SAENGER, P. Clinical Review 48: the current status of diagnosis and therapeutic intervention in Turner's syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, 77:297-301, 1993.

SAENGER, P. Growth-promoting strategies in Turner's syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, 84:4345- 8, 1999.

SANDBERG, A. A. Neoplasia in Turner syndrome. In: HIBI, I.; TAKANO, K. **Basic and clinical approach to Turner syndrome**. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V., 1993. p.39-47.

SAS, T. C. J.; MUINCK KEIZER-SCHRAMA, S. M. P. F.; STIJNEN, T.; JANSEN, M.; OTTEN, B. J.; HOORWEG-NIJMAN, J. J. G. 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**, 84:4607-12, 1999a.

SAS, T. C. J.; GERVER, W-J. M.; BRUIN, R; STIJNEN, T.; MUINCK KEIZER-SCHRAMA, S. M. P. F.; COLE, T. J. et al. Body proportions during long-term growth hormone treatment in girls with Turner syndrome participating in a randomized dose-response trial. **J Clin Endocrinol Metab**, 84:4622-8, 1999b.

SCULERATI, N.; LEDESMA-MEDINA, J.; FINEGOLD, D. N.; STOOL, S. E. Otitis media and hearing loss in Turner syndrome. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, 116:704-7, 1990.

SCULERATI, N.; ODDOUX, C.; CLAYTON, C. M.; LIM, J. W.; OSTER, H. Hearing loss in Turner syndrome. **Laryngoscope**, 106:992-7, 1996.

SEMPÉ, M.; BONDALLAZ, C. H.; LIMONI, C. Growth curves in untreated Ulrich-Turner syndrome: French reference standards 1-22 years. **Eur J Pediatr**, 155:862-9, 1996.

SETIAN, N.; DAMIANI, D.; KUPERMAN, H.; MAKSOUDIAN, A.; DICHTCHEKENIAN, V.; DELLA MANNA, T. Síndrome de Turner: tratamento da baixa estatura com hormônio de crescimento. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, 41:93-7, 1997.

SHAFER, J. W. A specific cognitive deficit observed in gonadal aplasia (Turner's syndrome). **J Clin Psychol**, 18:403-6, 1962.

SMITH, M. A.; WILSON, J.; PRICE, W. H. Bone demineralisation in patients with Turner syndrome. **J Med Genet**, 19:100-3, 1982.

STAHNKE, N.; STUBBE, P.; ATTANASIO, A.; REINHARDT, D.; PARTSCH, C. J.; SIPPELL, W. G. GH therapy alone or together with oxandrolone in 212 patients with Turner syndrome (TS): the German experience. In: HIBI, I.; TAKANO, K. **Basic and clinical approach to Turner syndrome**. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V., 1993. p.315-22.

STEPHURE, D. K.; HOLLAND, F. J.; ALEXANDER, D.; BAILEY, J.; BEST, T.; BOULTON, B. C. et al. Human growth hormone and low dose ethinyl estradiol treatment in Turner syndrome: a prospective randomized controlled trial to final height. In: HIBI, I.; TAKANO, K. **Basic and clinical approach to Turner syndrome**. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V., 1993. p.287-91.

SUWA, S. Standards for growth and growth velocity in Turner syndrome. In: HIBI, I.; TAKANO, K. **Basic and clinical approach to Turner syndrome**, Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V., 1993. p. 69-76.

SUZIGAN, L. Z. C.; PAIVA-E-SILVA, R. B.; LEMOS-MARINI, S. H. V.; BAPTISTA, M. T. M.; GUERRA JR, G.; MAGNA, L. A.; MACIEL-GUERRA, A. T. A percepção da doença em portadoras de síndrome de Turner. **J Pediatr**, 80:309-14, 2004.

SYBERT V. P. Adult height in Turner syndrome with and without androgen therapy. **J Pediatr**, 104:365-9, 1984.

TANAKA, T.; SATO, M.; TANAE, A.; HIBI, I. Glucose tolerance in Turner syndrome. In: HIBI, I.; TAKANO, K. **Basic and clinical approach to Turner syndrome**, Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V., 1993. p.107-11.

TANNER, J. M.; GOLDSTEIN, H.; WHITEHOUSE, R. H. Standards for children's at ages 2-9 years allowing for height of parents. **Arch Dis Child**, 45:755-62, 1970.

TANNER, J. M.; WHITEHOUSE, R. H.; MARSHALL, W. A.; HEALY, M. J. R.; GOLDSTEIN, H. **Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 Method)**. London: Academic Press, 1975.

TELLER, W. M.; HOMOKI, J.; WUDY, S.; SCHLICKENRIEDER, J. H. Adrenarche is dissociated from gonadarche - studies in patients with Turner's syndrome. **Acta Endocrinol (Copenh)**, 279: 232-40, 1986.

TOUBLANC, J. E.; THIBAUD, E.; LECOINTRE, C. L. Socio-psycho-affective outcome in Turner syndrome. **Horm Res**, 44(Supl. 1):12, 1995.

TURNER, H. H. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. **Endocrinology**, 23: 566-74, 1938.

UEMATSU, A.; YORIFUJI, T.; MUROI, J.; KAWAI, M.; MAMADA, M.; KAJI, M. et al. Parental origin of normal X chromosomes in Turner syndrome patients with various karyotypes: implications for the mechanism leading to generation of a 45,X karyotype. **Am J Med Genet**, 111:134-9, 2002.

ULLRICH, O. Über typische Kombinationsbilder multipler Abartungen. **Z Kinderheilk**, 49: 271-6, 1930.

ULLRICH, O. Turner's syndrome and status Bonnevie-Ullrich. A synthesis of animal phenogenetics and clinical observation on a typical complex of developmental anomalies. **Am J Hum Genet**, 1:179-202, 1949.

VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, M.; MASSA, G.; MAES, M.; CRAEN, M.; VAN VLIET, G.; HEINDRICH, C. et al. Growth-promoting effect of Growth Hormone and low doses ethinyl estradiol in girls with Turner's syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, 70:122-6, 1990.

VARNEY, R. F.; KENYON, A. T.; KOCH, F. C. An association of short stature, retarded sexual development and high urinary gonadotropin titers in women. **J Clin Endocrinol**, 2:137-45, 1942.

VERP, M. S.; SIMPSON, J. L. Abnormal sexual differentiation and neoplasia. **Cancer Genet Cytogenet**, 25:191-218, 1987.

WIEDEMANN, H-R.; GLATZL, J. Follow-up of Ulrich's original patient with "Ulrich-Turner" syndrome. **Am J Med Genet**, 41:134-6, 1991.

WILKINS, L.; FLEISCHMANN, W. Ovarian agenesis: pathology, associated clinical symptoms and the bearing on the theories of sex differentiation. **J Clin Endocrinol**, 4: 357-75, 1944.

ZACHMANN, M.; MANELLA, B.; EIHOLZER, U.; BUCHER, H.; PRADER, A. Influence of oestrogen in high and low doses on plasma steroid concentrations in girls with tall stature and Turner syndrome. **Acta Endocrinol (Copenh)**, 106:368-73, 1984.

ZINN, A. R.; TONK, V. S.; CHEN, Z.; FLEJTER, W. L.; GARDNER, H. A.; GUERRA, R. et al. Evidence for a Turner syndrome locus or loci at Xp11.2-p22.1. **Am J Hum Genet**, 63:1757-66, 1998.

9- ANEXOS

ANEXO 1

Média e desvio padrão da altura final, diferença (cm) em relação à população normal e critérios utilizados para definição dos grupos de pacientes com ST estudados em diversos países.

Procedência	n	Média	DP	Δ	CrITÉRIOS AF	Ref. Bib.
Alemanha	25	148,7	1,1	15,9	IC>20a, sem Y	Holl et al., 1994
Scandinávia	50	146,9	7,8	20,5	IC>18,5a	Rongen-Westerlaken et al., 1997
Alemanha	14	146,8	5,8	22,0	IC>19a	Ranke et al., 1983
Dinamarca	76	146,8	5,8	20,0	IC $\geq$ 21a	Naeraa e Nielsen, 1990
USA	37	146,3	5,5	-	-	Sybert, 1984
Grécia	27	144,0	6,1	-	IO>18a e VC<1cm/a	Dacou-Voutetakis et al., 1998
USA	84	144,0	6,3	-	-	Lippe et al., 1993a
Áustria	18	143,8	-	-	IC>18a	Haeusler et al., 1992
Bélgica	34	143,4	5,6	-	IC>18a	Massa et al., 1990
USA	18	143,0	5,4	-	E após 15,6a	Demetriou et al., 1984
Israel	24	142,9	5,1	-	IO>15a e VC<2cm/a IC>17a	Hochberg e Zadik, 1999
Itália	105	142,5	7,0	-	VC=0 ou IO>18 a	Bernasconi et al., 1994
China	100	142,2	6,0	-	sem E	Low et al., 1997
França	106	142,1	5,6	21,0	sem Y	Sempé, 1996
Canadá	28	142,0	7,6	-	IO>17a	Park et al., 1983
França	216	141,5	6,4	18,5	IC>18a	Rochiccioli et al., 1994
Japão	18	139,6	3,5	-	VC<1cm/a	Suwa, 1993
Brasil	14	138,7	6,6	21,2	-	Setian et al., 1997
Chile	16	138,2	7,0	18,0	IO $\geq$ 14a e IC $\geq$ 16a, sem E	Román et al., 2002
Argentina	110	137,9	5,7	22,8	IC>18a	Garcia-Rudáz et al., 1995
México	87	136,9	5,5	23,7	IO>17a e VC=0cm/a	Robles Valdés et al., 2003
Japão	34	136,4	7,7	-	VC<1cm/a	Hibi et al., 1991

n = número de casos DP = desvio padrão Δ = diferença entre a média da altura da mulher adulta e a da paciente com ST

IO = idade óssea VC = velocidade crescimento IC = idade cronológica E = estrógeno
Y = cromossomo Y

Ref = referência bibliográfica



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

✉ Caixa Postal 6111
13083-970 Campinas-S.P.
☎ 0 __ 19 7888936
fax 0 __ 19 7888925
✉ cep@head.fcm.unicamp.br

CEP, 13/02/01
(Grupo III)

PARECER PROJETO: N° 416/2001

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “ALTURA FINAL ESPONTÂNEA DE PACIENTES BRASILEIRAS PORTADORAS DE SÍNDROME DE TURNER”

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Sofia Helena Valente de Lemos Marini

INSTITUIÇÃO: Departamento de Pediatria/FCM/HC/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP : 25/01/2001

II - OBJETIVOS

Apresentado como projeto de pesquisa vinculado à tese de doutorado da pesquisadora responsável (participante do programa de pós-graduação em Pediatria da FCM-UNICAMP), o estudo tem por finalidade estabelecer um padrão atualizado para a estatura máxima alcançada por pacientes brasileiras portadoras da Síndrome de Turner cujo crescimento não foi artificialmente estimulado, compondo-se a amostra de cerca de 75 casos estudados pelos Ambulatórios de Endocrinologia dos Departamentos de Pediatria e de Clínica Médica da FCM e do HC-UNICAMP; o estabelecimento desse padrão contribuiria basicamente para direcionar o tratamento de estimulação do crescimento em pacientes portadoras da Síndrome de Turner, de estatura frequentemente muito inferior à normal.

III - SUMÁRIO

De execução relativamente simples, a parte prática desse estudo consistirá na aferição rotineira da estatura das portadoras da Síndrome de Turner e de seus pais (sempre que possível) durante os atendimentos ambulatoriais dessas pacientes; esse procedimento já faz parte da rotina de atendimento dessas pacientes desde sua avaliação inicial por aqueles serviços, não envolvendo maiores riscos ou danos associados à manipulação dos sujeitos (situações previstas na Resolução 196/96), nem as intervenções a que se refere a Resolução 251/97 (dada a exclusão, da pesquisa propriamente dita, de aspectos terapêuticos). O

modelo de Termo de Consentimento adotado pela pesquisadora responsável, a ser submetido à aprovação da paciente ou de seu responsável legal, atende aos pressupostos éticos que envolvem o consentimento livre e esclarecido definidos pela Resolução 196/96.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

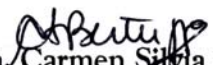
Frente ao exposto, os relatores consideram que, inexistindo riscos ou possibilidade de manipulação danosa dos sujeitos, o projeto atende perfeitamente aos requisitos de um estudo ético, sendo corretamente estruturado e tendo a possibilidade de vir a estabelecer parâmetros que constituirão uma contribuição relevante para o norteamiento do tratamento de pacientes brasileiras portadoras da Síndrome de Turner. Sendo assim, recomenda-se a aprovação, sem restrições, do projeto apresentado.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e 251/97, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

VI - DATA DA REUNIÃO

Homologado na II Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 13 de fevereiro de 2001.


Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Idade, altura final, da mãe e alvo (cm), puberdade espontânea, idade de início do estrógeno e cariótipo da amostra das pacientes com síndrome de Turner.

continua

Id	Idade (a)	AF (cm)	Mãe (cm)	Alt Alvo (cm)	Pub	Id E	Cariótipo
31	32,5	162,3	160,0	-	-	> 18,0	45,X/46,XX
24	23,1	156,0	157,5	160,6	-	12,8	45,X/46,X,idic(X)
27	21,0	154,3	173,0	167,9	-	14,3	45,X
3	23,8	154,3	156,2	158,5	-	17,4	45,X/46,XX/46,X,i(Xq)
26	27,7	153,2	155,9	-	-	14,9	45,X
18	23,5	152,8	-	-	T	> 18,0	45,X
53	22,3	152,7	163,2	160,8	M	-	45,X/46,XX
8	21,1	152,1	164,8	161,5	-	11,6	45,X
49	19,7	152,1	158,7	-	T	> 18,0	45,X/46,XX
7	23,6	152,0	154,5	152,3	T	> 18,0	45,X/46,XX
36	39,3	151,2	157,0	162,2	-	14,0	45,X
6	21,7	151,2	156,2	155,2	-	17,5	45,X/46,X,i(Xq)
50	34,0	150,7	-	-	M	-	45,X/46,XX
34	18,5	150,6	169,6	167,5	-	11,4	45,X
37	33,3	150,5	147,0	152,1	M	-	45,X/46,XX
43	19,3	149,9	-	-	-	17,4	45,X/46,X,i(Xq)
5	29,5	149,7	151,6	157,3	-	15,4	46,X,i(Xq)
58	21,7	149,5	149,9	150,2	T	16,7	45,X/46,X,r(X)
14	23,0	149,4	149,9	158,8	-	16,0	45,X
1	21,4	149,1	152,5	154,4	M	-	45,X/46,XX
52	33,3	148,9	-	-	T	15,6	45,X
23	21,0	147,5	156,5	162,0	-	13,4	45,X
12	29,5	146,9	162,0	162,4	-	17,1	45,X/46,XX
41	21,0	146,6	163,2	159,8	T	11,2	45,X
51	31,9	146,3	163,0	156,8	-	17,2	45,X
19	20,5	146,1	172,7	165,2	-	7,8	45,X
48	18,6	144,5	154,0	156,1	M	-	45,X/46,XX
16	23,5	144,2	-	-	-	13,0	45,X/46,X,i(Xq)
17	19,0	143,8	155,6	155,5	T	10,1	45,X
35	33,4	143,6	-	-	T	17,0	45,X

Idade, altura final, da mãe e alvo (cm), puberdade espontânea, idade de início do estrógeno e cariótipo da amostra das pacientes com síndrome de Turner.

conclusão

Id	Idade (a)	AF (cm)	Mãe (cm)	Alt Alvo (cm)	Pub	Id E	Cariótipo
44	22,0	143,6	154,4	157,9	-	16,3	45,X/46,XX/47,XX, + mar
29	20,7	143,0	163,3	159,8	-	13,3	45,X
15	21,4	143,0	158,6	158,8	-	13,0	45,X/46,XY
10	21,5	142,7	164,6	160,1	-	12,1	45,X/46,XX
13	20,7	142,4	155,4	155,4	-	13,1	45,X/46,X, + mar
4	33,2	141,8	150,5	-	-	12,3	45,X/46,X, + mar
22	19,0	141,4	158,9	159,5	-	10,5	45,X/46,XX/46,X,i(Xq)
45	21,5	141,0	151,0	-	T	17,8	45,X
20	21,6	141,0	150,1	-	T	16,5	45,X/46,X, + mar
47	20,4	140,9	158,0	156,1	-	13,8	45,X
28	41,8	140,5	150,0	154,1	-	> 18,0	45,X
25	42,0	140,5	-	-	M	-	45,X/46,XX/47,XXX/47,XX + mar
57	45,8	140,1	150,0	-	-	> 18,0	45,X
2	23,0	140,0	155,1	156,1	-	> 18,0	45,X/46,XX
42	29,7	139,9	157,6	155,3	-	> 18,0	45,X
55	26,6	139,8	-	-	-	> 18,0	45,X/46,X,r(X)
21	20,8	139,6	145,8	145,9	T	14,2	45,X/46,X,r(X)
32	21,0	139,5	151,9	152,9	-	14,6	45,X
39	21,9	139,0	160,0	161,4	-	15,2	45,X/46,X,i(Xq)
46	22,6	137,8	151,8	159,6	-	15,5	46,X,i(Xq)
56	18,0	137,5	148,6	151,4	-	9,0	45,X
9	21,0	136,8	154,8	156,5	-	9,6	45,X
38	30,0	136,0	148,0	161,4	-	15,9	45,X/46,X, + mar
30	22,9	135,9	168,0	163,1	-	> 18,0	45,X/46,X,del(Xq)/46,X,r(X)
33	21,0	135,7	157,8	153,3	-	17,5	45,X
11	20,5	135,5	150,5	156,2	-	8,1	45,X
54	19,1	133,1	153,8	156,0	-	13,6	45,X/46,X,i(Xq)/46,X,r(X)
40	24,0	132,6	143,5	149,9	T	16,4	45,X

Id=identificador Idade=idade em anos na altura final AF=altura final das pacientes

Mãe=altura mãe Alt Alvo=altura alvo Id E=idade do início do estrógeno

Puberdade=puberdade espontânea M = menarca T = telarca

Ficha Síndrome de Turner

Nome _____ HC _____ Data ____/____/____ n° _____
 D.nasc. ____/____/____ cor ____ Procedência _____
Gestação: ☐ pré-termo ☐ termo ☐ pós-termo idade gestacional _____
Tipo parto: ☐ normal ☐ cesárea ☐ fórceps Intercorrências? ☐ não ☐ sim _____
 Peso nasc _____ Estatura nasc _____ PC _____ Apgar _____
 Pesos/Alturas: pai _____ (d.nasc. ____/____/____) mãe _____ (d.nasc. ____/____/____)
Ant. fam.: _____
Ant. pess.: _____
 1ª consulta UNICAMP ____/____/____ Data diag. ST ____/____/____ ☐ UNICAMP ☐ _____
 Queixa principal _____
 Cariótipo _____ Cromatina _____ SRY _____

DOENÇAS ASSOCIADAS:

Bócio ☐ não ☐ sim _____ diagnóstico ____/____/____
 Hipotireoidismo ☐ não ☐ sim 1º TSH alter. _____ diagnóstico ____/____/____
 Hashimoto ☐ não ☐ sim ACM/TPO ____ data ____/____/____ ACTg ____ data ____/____/____
 Malformação urin. ☐ não ☐ sim _____ diagnóstico ____/____/____
 Cardiopatia ☐ não ☐ sim _____ diagnóstico ____/____/____
 Surdez ☐ não ☐ sim _____ diagnóstico ____/____/____
 Outras _____

EVOLUÇÃO E TRATAMENTO

GH ☐ não ☐ sim _____
 E. anabolizante ☐ não ☐ sim _____
 Início T₄: data ____/____/____ _____
 Puberdade espontânea ☐ não ☐ sim _____
 Início puberdade (mês/ano) _____ Início telarca _____ Início pubarca _____
 Data menarca ____/____/____ ciclos regulares ☐ não ☐ sim _____
 Início estrógeno: data ____/____/____ Nome: _____ Dose ____/____/____ Peso _____
 Data ____/____/____ Peso _____ Altura _____ Data ____/____/____ Idade óssea _____
 Data ____/____/____ Peso _____ Altura _____ Data ____/____/____ Idade óssea _____
 Data ____/____/____ Peso _____ Altura _____ Data ____/____/____ Idade óssea _____

ANÁLISE DE VARIÂNCIA DA ALTURA FINAL EM RELAÇÃO AOS GRUPOS DE CARIÓTIPOS 45,X; MOSAICO E ABERRAÇÃO ESTRUTURAL

Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
ALTURAF altura final	,619	2	55	,542

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
ALTURAF altura final	Between Groups	47,062	2	23,531	,555	,578
	Within Groups	2334,013	55	42,437		
	Total	2381,076	57			

TESTE T DA ALTURA FINAL EM RELAÇÃO À PRESENÇA DE Y NO CARIÓTIPO

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Mean	
ALTFINAL	Equal variances assumed	,730	,397	1,201	56	,235	5,564	4,633	-3,717	14,846
	Equal variances not assumed			1,544	1,125	,346	5,564	3,605	-29,779	40,908

ANÁLISE DE VARIÂNCIA DA ALTURA FINAL EM RELAÇÃO AO ANO DE NASCIMENTO

Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
ALTURAF altura final	1,292	2	55	,283

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
ALTURAF altura final	Between Groups	107,545	2	53,772	1,301	,281
	Within Groups	2273,531	55	41,337		
	Total	2381,076	57			

ANÁLISE DE VARIÂNCIA DA ALTURA FINAL EM RELAÇÃO À OCORRÊNCIA DE PUBERDADE ESPONTÂNEA

Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
ALTURAF altura final	,890	2	55	,416

ANÁLISE DE VARIÂNCIA DA ALTURA FINAL EM RELAÇÃO À IDADE DE INÍCIO DO ESTRÓGENO (<10; 10-17 E >17)

Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
A_F	1,557	2	55	,220

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
A_F	Between Groups	179,662	2	89,831	2,244	,116
	Within Groups	2201,414	55	40,026		
	Total	2381,076	57			

TESTE T DA ALTURA FINAL EM RELAÇÃO À DOSE DE ESTRÓGENO UTILIZADA ABAIXO DE 18 ANOS

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Mean	
									Lower	Upper
ALTFINAL	Equal variances assumed	,263	,611	,127	40	,900	,249	1,968	-3,729	4,227
	Equal variances not assumed			,125	30,57	,901	,249	1,994	-3,820	4,318

ESTUDO DA CORRELAÇÃO ENTRE AF E ALTURAS MATERNA E PATERNA,
ALTURA ALVO, MÉDIA DA ALTURA PARENTAL, PESO E COMPRIMENTO AO
NASCIMENTO

Correlations de Pearson

		A_ALVO)	ALTFINAL	EN	MÃE	PAI	PN	MIDPARH
Pearson Correlation	A_ALVO	1,000	,332*	,343	,761**	,695**	,088	,999**
	ALTFINAL	,332*	1,000	,290	,351*	,142	,224	,331*
	EN	,343	,290	1,000	,265	,245	,469*	,340
	MÃE	,761**	,351*	,265	1,000	,063	,164	,764**
	PAI	,695**	,142	,245	,063	1,000	-,001	,692**
	PN	,088	,224	,469*	,164	-,001	1,000	,097
	MIDPARH	,999**	,331*	,340	,764**	,692**	,097	1,000
p (2-tailed)	A_ALVO	,	,030	,094	,000	,000	,633	,000
	ALTFINAL	,030	,	,134	,013	,363	,188	,030
	EN	,094	,134	,	,181	,238	,012	,097
	MÃE	,000	,013	,181	,	,686	,347	,000
	PAI	,000	,363	,238	,686	,	,997	,000
	PN	,633	,188	,012	,347	,997	,	,597
	MIDPARH	,000	,030	,097	,000	,000	,597	,
N	A_ALVO	43	43	25	43	43	32	43
	ALTFINAL	43	58	28	50	43	36	43
	EN	25	28	28	27	25	28	25
	MÃE	43	50	27	50	43	35	43
	PAI	43	43	25	43	43	32	43
	PN	32	36	28	35	32	36	32
	MIDPARH	43	43	25	43	43	32	43

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).