

MARIA CLÁUDIA DE ARAÚJO ARMANI

*AVALIAÇÃO TRANSVERSAL DA RESISTÊNCIA INSULÍNICA
E DO PERFIL LIPÍDICO EM 35 PACIENTES COM
SÍNDROME DE TURNER*

CAMPINAS

2004

MARIA CLÁUDIA DE ARAÚJO ARMANI

***AVALIAÇÃO TRANSVERSAL DA RESISTÊNCIA INSULÍNICA
E DO PERFIL LIPÍDICO EM 35 PACIENTES COM
SÍNDROME DE TURNER***

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre
em Saúde da Criança e do Adolescente, área de Pediatria.*

ORIENTADOR: PROF. DR. GIL GUERRA JÚNIOR

CAMPINAS

2004

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

Ar54a Armani, Maria Cláudia de Araújo
Avaliação transversal da resistência insulínica e do perfil lipídico em 35 pacientes com síndrome de turner. / Maria Cláudia de Araújo Armani. Campinas, SP : [s.n.], 2004.

Orientadores : Gil Guerra Júnior
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Obesidade. 2. Hipertensão. 3. Diabetes melitus. 4.
Resistência a insulina. I. Gil Guerra Júnior. II. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Membros

1. Prof. Dr. Gil Guerra Júnior – FCM - UNICAMP

2. Prof. Dr. André Moreno Morcillo – FCM - UNICAMP

3. Profa. Dra. Ângela Maria Spínola e Castro – EPM - UNIFESP

Curso de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 20/05/2004.

DEDICATÓRIA

Dentro de cada um de nós existem recursos de coragem, de energia, de responsabilidade que muitas vezes nunca chegamos a utilizar durante toda a nossa vida.

Feliz de quem é chamado a utilizar estes recursos para conseguir sobreviver.

A vida não é uma coisa sem finalidade. É um prêmio! O mais valioso prêmio reside em sabermos que a prova que nos espera a cada novo dia é repleta de significado e que devemos recebê-la com o coração aberto.

Saber esta verdade... é isso que deve constituir o nosso único objetivo.

Um dos prêmios que a vida me concedeu, além da própria vida, foi minha família, sem a qual não estaria aqui hoje realizando esse objetivo. Foi ela quem caminhou ao meu lado nessa longa jornada. A ela, todo o meu amor...

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Gil Guerra Júnior, por sua amizade e por me abrir as portas para a pesquisa.

Ao Prof. Dr. André Moreno Morcillo, que desde o início me acolheu como um segundo pai.

Ao Alexandre Duarte Baldin, por seu companheirismo e apoio.

Aos demais docentes e residentes do Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do HC- UNICAMP e do Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo (GIEDDS) – UNICAMP.

Ao Laboratório de Citogenética do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP, pela realização dos exames de cariótipo das pacientes do estudo.

Ao Laboratório de Patologia Clínica do HC-UNICAMP, responsável pelas dosagens laboratoriais deste estudo.

À FAPESP pelo suporte financeiro ao estudo (Auxílio de Pesquisa Individual nº 02-13021-1 coordenado pelo Prof. Dr. Gil Guerra Júnior).

Ao CNPq pelo apoio individual financeiro ao Prof. Dr. Gil Guerra Júnior (Bolsa de Produtividade em Pesquisa 2B 2003-2005, Processo nº 302714/2003-0).

E, finalmente, às pacientes e aos responsáveis por tornarem possível este estudo.

*“O vôo até a lua não é tão longo.
As distâncias maiores que devemos
percorrer estão dentro de nós
mesmos.”*

Charles de Gaulle

	PÁG.
RESUMO	<i>x</i>
ABSTRACT	<i>xii</i>
INTRODUÇÃO	14
OBJETIVOS	25
CASUÍSTICA E MÉTODOS	27
Casuística.....	28
Métodos.....	28
1- Avaliação clínica.....	28
2- Avaliação laboratorial.....	29
3- Análise estatística.....	30
RESULTADOS	31
DISCUSSÃO	37
CONCLUSÃO	42
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
ANEXOS	56
Anexo 1.....	57
APÊNDICES	59
Apêndice 1.....	60
Apêndice 2.....	64
Apêndice 3.....	65

LISTA DE ABREVIATURAS

C	Cintura
C/Q	Relação entre cintura e quadril
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DP	Desvio-padrão
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
GH	<i>Growth Hormone</i>
HC	Hospital das Clínicas
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HOMA	<i>Homeostasis Model Assessment</i>
IGF-1	<i>Insulin Growth Factor 1</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
NCHS	<i>National Center of Health Statistics</i>
Q	Quadril
QUICKI	<i>Quantitative Insulin Sensitivity Check Index</i>
ST	Síndrome de Turner
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
z	Escore de desvio-padrão

	PÁG.
Tabela 1- Dados clínicos de 35 pacientes com síndrome de Turner.....	33
Tabela 2- Resultados das dosagens séricas em jejum do colesterol total e frações, dos triglicérides, da glicose, da insulina e dos índices de resistência insulínica em 35 pacientes com síndrome de Turner.....	33
Tabela 3- Resultados das dosagens séricas do colesterol total e triglicérides de 35 pacientes com síndrome de Turner.....	34
Tabela 4- Correlações pelo teste de Spearman entre idade, colesterol total e frações, triglicérides, índices de HOMA e QUICKI, e relação entre glicose e insulina de 35 pacientes com síndrome de Turner.....	35
Tabela 5- Dados do perfil lipídico em relação à puberdade e à reposição estrogênica de 35 pacientes com síndrome de Turner.....	36



RESUMO

Objetivo: Avaliar a resistência insulínica e o perfil lipídico das pacientes com síndrome de Turner (ST) e correlacionar com a idade, o cariótipo, e a presença de hipertensão arterial sistêmica, de obesidade e de desenvolvimento puberal.

Casuística e Métodos: Estudo transversal de 35 pacientes com ST sem uso prévio de anabolizantes ou hormônio de crescimento, com avaliação de idade, cariótipo, pressão arterial, desenvolvimento puberal, estatura, peso, IMC, cintura (C), quadril (Q), C/Q. Foram feitas dosagens séricas basais em jejum de colesterol total, HDL, triglicérides, insulina e glicose, e cálculos de LDL, índices de HOMA e QUICKI, e relação entre glicose e insulina (G/I). Foi feita análise descritiva dos dados, e aplicados o teste de Mann-Whitney em relação aos grupos de cariótipo e puberdade e o de Spearman.

Resultados: A idade variou de 5 a 43 anos, sendo 10 acima dos 20 anos. Dezesete com cariótipo 45,X e 6 com aberrações estruturais; não se observaram diferenças das variáveis em relação aos cariótipos. Quinze eram impúberes e 20 púberes; os triglicérides e o HOMA foram significativamente maiores na puberdade, e a G/I menor. Sete com estatura normal, 8 com IMC $> 25 \text{ Kg/m}^2$ (6 entre 25 e 30 e 2 maior que 30), 19 com C/Q $> 0,85$. O colesterol foi de $180 \pm 42 \text{ mg\%}$ (Média $\pm$ 1DP, 4 acima de 240); o HDL de $57 \pm 16 \text{ mg\%}$; o LDL de $99 \pm 34 \text{ mg\%}$; os triglicérides de $108 \pm 96 \text{ mg\%}$ (2 acima de 200); o HOMA de $1,01 \pm 0,71$; o QUICKI de $0,4 \pm 0,04$ e a G/I de $23,5 \pm 12,1$ (2 abaixo de 7,0).

Conclusões: Neste estudo foram observadas poucas alterações no perfil lipídico da ST independentemente da faixa etária, do cariótipo, da hipertensão arterial e da obesidade. A resistência insulínica não foi observada neste estudo com a frequência descrita na literatura.



ABSTRACT

Objective: To evaluate the insulin resistance and lipid profile of patients with Turner Syndrome (TS), and to check the influence of age, karyotype, presence of systemic arterial hypertension, obesity and pubertal development.

Casuistic and Methods: A transversal study of 35 TS patients without previous use of anabolic steroid or growth hormone, with evaluation of age, karyotype, blood pressure, pubertal development, height, weight, BMI, waist (W), hip (H), and W/H (waist-to-hip ratio). Fasting blood was collected to determine the levels of total cholesterol, high-density lipoprotein, triglycerides, insulin and glucose, followed by the estimate of low-density lipoprotein, HOMA and QUICKI indexes, and relation between glucose and insulin (G/I) was made. A descriptive analysis was done and data were examined by Mann-Whitney test for pubertal and karyotype groups, and Spearman test.

Results: The age varied from 5 to 43 years; 10 were above 20 years old. Seventeen had a 45,X karyotype and 6 structural aberrations; differences of the variables in relation to the karyotypes were not observed. Fifteen were nonpubertal and 20 pubertal; triglycerides and HOMA were significantly higher in puberty, while G/I was lower. Seven had normal height, 8 had BMI > 25 Kg/m² (6 between 25 and 30 and 2 > 30), and 19 W/H > 0.85. The cholesterol level was 180 ± 42 mg% (Mean ± 1SD, 4 above 240); HDL 57 ± 16 mg%; LDL 99 ± 34 mg%; triglycerides 108 ± 96 mg% (2 above 200); HOMA 1.01 ± 0.71; QUICKI 0.4 ± 0.04 and G/I 23.5 ± 12.1 (2 below 7.0).

Conclusions: This sample shows that a few patients with TS had changes in lipid profile independent of age, karyotype, hypertension and obesity. The frequency of insulin resistance in this study was lower than described in literature.



INTRODUÇÃO

Em 1938, TURNER publicou a primeira descrição da tríade infantilismo sexual, pescoço alado, cúbito valgo em sete pacientes do sexo feminino com baixa estatura. Entretanto, em 1930, ULRICH já havia relatado o caso de uma menina de oito anos com quadro clínico muito semelhante; dando origem à “síndrome de Ulrich-Turner” ou, simplesmente, “síndrome de Turner” (ST).

TURNER justificava o quadro apresentado por suas pacientes pela deficiência de hormônios hipofisários; porém, somente em 1942 verificou-se que havia um aumento na excreção de gonadotrofinas, traduzindo um hipogonadismo de origem gonadal. Essas pacientes apresentam gônadas vestigiais, verificadas por laparoscopia e estudos histológicos.

A etiologia da ST começou a ser elucidada quando, em 1949, BARR e BERTRAM introduziram a técnica da cromatina sexual. Em seguida surgiram as primeiras demonstrações de que as portadoras desta síndrome não possuíam essa formação. A base cromossômica da ST apenas foi definida em 1959 quando FORD et al. descreveram, pela primeira vez, o cariótipo 45,X em uma paciente com baixa estatura, amenorréia primária e ausência de caracteres sexuais secundários. Estudos citogenéticos mais amplos demonstraram, mais tarde, a existência de uma grande variedade de anomalias numéricas e estruturais de cromossomos sexuais associadas a esta síndrome.

A incidência da ST é estimada em torno de 0,47 por 1.000 ou 1 em cada 2.130 nascidas vivas (NIELSEN & WOHLERT, 1991). Estes dados correspondem, entretanto, a uma pequena fração do total de conceitos com ST, uma vez que, embora 1 a 2% de todas as concepções humanas tenham a constituição cromossômica 45,X (CHAPELLE, 1983), cerca de 99% dos conceitos 45,X são abortados espontaneamente (HOOK & Warburton, 1983).

Citogeneticamente, a ST é caracterizada pela presença de um cromossomo X e a perda total ou parcial do segundo cromossomo sexual. A grande maioria das pacientes com ST (cerca de 80%) herda seu cromossomo X normal da mãe, havendo, assim, falha na meiose paterna ou o cromossomo sexual paterno é estruturalmente anômalo (Larsen et al., 1995).

O risco de recorrência da ST na irmandade é muito baixo, sendo quase sempre um evento esporádico dentro de uma família. Além do cariótipo 45,X clássico, podem ser encontrados entre as pacientes com ST, mosaicos com uma linhagem 45,X associada a uma ou mais linhagens com dois ou mais cromossomos X íntegros, aberrações estruturais do cromossomo X em cariótipos homogêneos ou em mosaico com linhagens 45,X e/ou 46,XX, os cromossomos X em anel, geralmente acompanhados de uma linhagem 45,X, as deficiências de braço curto ou longo do cromossomo X, linhagens contendo um ou mais cromossomos Y, íntegros ou não, translocações do X com outro X, autossomo e ou Y, e os chamados cromossomos marcadores (estruturalmente anômalos e de origem indefinida). O exame do cariótipo é, portanto, indispensável nos casos de suspeita clínica de ST (MACIEL-GUERRA, 1998).

Especula-se, atualmente, a existência da ST 45,X. Um estudo realizado em 1990 por HELD et al. com 85 pacientes com ST analisou para cada paciente um mínimo de 60 metáfases por meio de culturas de fibroblastos e de sangue periférico. Verificou-se uma porcentagem maior de mosaicos entre os cromossomos analisados a partir da cultura de linfócitos, devido à detecção de uma segunda população que continha pequenos marcadores de cromossomos em pacientes que, até então, acreditava-se ter monossomia do X. Em algumas pacientes os marcadores apresentavam morfologias variáveis, com tendência a formar anéis.

Em 1983, SARKAR e MARIMUTHU tentaram estabelecer uma relação entre cariótipo e fenótipo estudando 82 pacientes, 60% com mosaicismo tipo X/XX, observando que a frequência de células normais é inversamente proporcional à frequência de aparecimento de estigmas da doença. Já em 1990, HALL e GILCHRIST encontraram correlação entre o grau de mosaicismo e sinais clínicos da ST; as pacientes com menos estigmas eram as portadoras de isocromossomo X.

Cogita-se que a perda ou deleção do braço curto do cromossomo X correlacione-se intrinsecamente ao fenótipo característico da ST, enquanto a perda ou deleção do braço longo associe-se à infertilidade e à disgenesia gonadal (OGATA e MATSUIO, 1995). Alguns autores, como COTO et al. (1995), discordam deste conceito,

considerando o fenótipo da ST uma consequência da presença de apenas uma cópia ativa de um gene do cromossomo X.

A baixa estatura tem sido considerada entre os autores como o sinal mais constante nas portadoras da ST, estimando-se sua frequência em 95% (SAENGER, 1993).

Segundo RANKE et al. (1983), o crescimento espontâneo destas pacientes apresenta várias fases, como retardo do crescimento intra-útero, sendo o comprimento ao nascer cerca de 1 desvio-padrão abaixo da média, velocidade de crescimento normal ou próxima do normal do nascimento até 2 a 3 anos de idade, declínio progressivo da velocidade de crescimento dos 3 aos 14 anos, com desvio gradual e progressivo dos percentis normais de crescimento, ausência do estirão puberal, sendo que o crescimento durante a adolescência persiste lentamente por vários anos, acompanhado de atraso na fusão das epífises ósseas.

Um estudo longitudinal recente em pacientes com ST (DAVEMPORT et al., 2000) demonstrou velocidade de crescimento abaixo do normal desde o nascimento durante toda a infância, concluindo que se deve considerar a suspeita de ST em qualquer menina com baixa estatura inexplicável ou redução na velocidade de crescimento, mesmo nos primeiros 3 anos de vida.

A altura final varia de 122 a 152 cm (média de 142 a 146,8 cm) (HALL e GILCHRIST, 1990) e correlaciona-se positivamente à estatura dos pais (MASSA e VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, 1991).

A causa da baixa estatura entre as pacientes com ST ainda não está totalmente esclarecida. Não há, via de regra, uma deficiência clássica do hormônio do crescimento (LIPPE, 1996). Estudos apontam para uma resistência dos órgãos-alvo à IGF-1 (HOCHBERG et al., 1993). A maioria dos estudos não encontrou uma relação entre altura ou outra medida antropométrica com o cariótipo (GRAVHOLT e NAERAA, 1997).

Na ST, pode-se encontrar diversos sinais dismórficos e malformações decorrentes de alguns mecanismos fisiopatológicos (LIPPE, 1996), como:

- distúrbio do crescimento esquelético: manifesto por baixa estatura, distúrbio de crescimento dos ossos longos e da base do crânio, face triangular com micrognatia, cúbito valgo, pescoço curto, peito escavado, tórax em escudo, encurtamento de metatarsianos e metacarpianos (em particular, o IV metacarpiano), palato ogival, geno valgo, escoliose e deformidade de Madelung;
- anomalias das células germinativas: levando a hipogonadismo primário e esterilidade;
- seqüência da obstrução linfática jugular: ocorre devido à falha na conexão de estruturas linfáticas e venosas a nível jugular com conseqüente distensão linfática nugal (higroma cístico) e aumento da pressão no sistema linfático, resultando em comprometimento dos linfáticos periféricos e subjacentes. Como resultado deste processo, geralmente ocorre hidropsia fetal e óbito intra-útero, pavilhões auriculares inclinados para trás, unhas hiperconvexas, implantação baixa dos cabelos na nuca, predominância do padrão dermatoglífico em verticilo nas polpas digitais, pescoço alado ou, no caso da recém-nascida, redundância de pele no pescoço, resultantes da redução do higroma cístico (as dobras da pele vão se organizando nas pregas pterigio-nucais), linfedema em dorso das mãos e/ou pés (observado na recém-nascida, regride nos primeiros anos de vida).

Outras anomalias podem ainda ser observadas, como mamilos hipoplásicos, invertidos, ou aumento da distância intermamilar, pregas epicânticas, ptose palpebral, estrabismo, múltiplos nevos pigmentados.

As portadoras da ST ainda podem apresentar anomalias cardiovasculares, em cerca de 55% dos casos, encontradas freqüentemente no lado esquerdo do coração. As mais comuns são a válvula aórtica bicúspide isolada (30%), a coarctação da aorta, associada ou

não à válvula aórtica bicúspide (10,4%), o prolapso de válvula mitral (8,9%) e a dilatação da aorta ascendente (8,9%), que pode evoluir com dissecção e rotura, potencialmente fatal. Estas alterações são a principal causa de óbito na ST.

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

A hipertensão arterial sistêmica, não associada à coarctação de aorta ou às lesões renais estruturais evidentes, é observada em 7% dos casos (LIPPE, 1996).

A frequência de deficiência auditiva correlaciona-se positivamente com a idade das pacientes; pode ser condutiva (consequente à otite média recorrente), ocorrendo em 36% das adolescentes com ST, ou neurossensorial, em 14%, ou ainda mista, em 23% (LIPPE, 1996). Encontra-se malformação do ouvido médio em 30 a 50% dos casos. A malformação do ouvido externo, a otite média e a hipoacusia mostram correlação com o cariótipo, mais especificamente com 45,X e 45,X/46,X,i,Xq. A otite média é observada em 61% dos casos, e a surdez neurossensorial em 50 a 90%. A paciente com ST deve ser avaliada por especialista a cada 3-5 anos, pois a perda auditiva é progressiva. HULTCRANTZ et al. (2000) comprovou a existência de receptores para estrogênio no ouvido, havendo, nas pacientes tratadas, uma menor incidência de alterações auditivas. Um estudo recente, realizado na Alemanha com 105 pacientes com ST e 52 irmãs normais, concluiu que as influências familiares e outros fatores de risco, como otite média recorrente, associadas ao déficit auditivo, corroboram para o fenótipo neuromotor individual na ST (HAVERKAMP et al., 2003).

Há um aparente aumento, ainda inexplicado, dentre as pacientes com ST, na frequência de doenças auto-imunes, como tireoidite linfocítica crônica (tireoidite de Hashimoto), hipertireoidismo (doença de Graves), vitiligo e alopecia. A doença auto-imune mais prevalente na ST é a tireoidite de Hashimoto, sendo que em 30% dos casos encontram-se títulos significativos de anticorpos antitireóide e em 10% hipotireoidismo (LIPPE, 1996), e aumento da prevalência com a idade das pacientes

(GERMAIN e PLOTNICK, 1986). O acometimento tireoidiano auto-imune pode ser observado em pacientes com diversas constituições cromossômicas (GERMAIN e PLOTNICK, 1986; MEDEIROS et al., 2000), e não apenas associado com o isocromossomo de braço longo do cromossomo X, como foi inicialmente descrito (SPARKES e MOTULSKY, 1963)

Existe uma maior incidência de doença de Crohn e retocolite ulcerativa em crianças com ST (HAYWARD et al., 1996). A colite ulcerativa está associada ao câncer de cólon e reto e, no caso das pacientes com ST, esse risco aumenta de 5 a 7 vezes quando comparado à população geral (HASLE et al., 1996; GRAVHOLT et al., 1998a).

Em adultas com ST há elevação das enzimas hepáticas (SYLVEN et al., 1991). A reposição com hormônios sexuais diminui as concentrações séricas destas enzimas e dados epidemiológicos evidenciam que a cirrose hepática é mais freqüente na ST que na população geral (GRAVHOLT et al., 1998a).

Os ovários de embriões 45,X parecem normais tanto micro quanto macroscopicamente até o terceiro mês após a concepção ocorrendo, a partir daí, até os primeiros meses ou anos de vida, um incremento no processo natural de degeneração dos ovócitos, concomitante à aceleração da fibrose do estroma na maioria dos casos (SINGH e CARR, 1996). Em grande parte das portadoras de ST há evidências da ausência de células germinativas, assim como daquelas responsáveis pela produção dos esteróides sexuais, visualizando-se, apenas, estroma ovariano e tecido conjuntivo cicatricial (gônada disgenética). Níveis elevados de gonadotrofinas hipofisárias, como os hormônios luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH) e baixos de estradiol plasmático confirmam a falência gonadal na maioria das mulheres com ST.

Há evidências de função ovariana em algumas portadoras de ST na puberdade, caracterizadas por desenvolvimento mamário espontâneo (21% dos casos) e, dentre estas, 50% chegam a apresentar ciclos menstruais (LIPPE et al., 1993). Estes ciclos costumam ser irregulares e com fases de amenorréia secundária, apesar de a menarca poder ocorrer em idade cronológica normal. A evolução desta puberdade espontânea na ST geralmente é lenta e incompleta (PRICE e ALBERTSSON-WIKLAND, 1993; LIPPE, 1996).

A fertilidade espontânea pode ocorrer em 1 a 2% das pacientes, porém em cerca de 30% dos casos de gestação ocorre abortamento, 6% de natimortos, 16% de anomalias congênitas, incluindo a síndrome de Down e a própria ST, o que justifica a realização do diagnóstico pré-natal citogenético (KAWAGOE et al., 1993).

Há indícios de que a deficiência de andrógenos (além da de estrógenos) também ocorra na ST, sendo mais um fator, além da falência gonadal e do hipoestrogenismo, que contribui para o desenvolvimento de osteoporose, na medida em que os andrógenos são necessários para a formação óssea (APTER et al., 1982; GRAVHOLT et al., 1999).

As pacientes com ST que possuem cromossomo Y em sua constituição cromossômica apresentam alto risco de desenvolver neoplasias nas gônadas disgenéticas, sendo o risco de acometimento uni ou bilateral estimado de 15 a 50% (LIPPE, 1996). Deste modo, toda mulher com ST e cromossomo Y no cariótipo, bem como cromossomos marcadores derivados de Y (quando não houver disponibilidade de estudos moleculares que comprovem sua origem), deve ser submetida à gonadectomia profilática (SANDBERG, 1993).

Além das neoplasias gonadais, têm sido descritas outras neoplasias (extra-gonadais) em pacientes com ST, como os tumores neurogênicos, os carcinomas renal, de endométrio e as neoplasias hematológicas (SANDBERG, 1993). Um estudo realizado na Dinamarca (HASLE et al., 1996), envolvendo 597 pacientes diagnosticadas entre 1961 e 1994, revelou que 20 destas pacientes apresentaram neoplasias, levando a um risco relativo de 1,1 em comparação com a população geral. Observou-se, ainda, um maior risco de câncer de cólon (risco relativo = 6,9).

Osteoporose, fraturas osteoporóticas e fraturas de um modo geral são mais frequentes entre mulheres portadoras de ST; esse risco de fraturas pode ser encontrado já na infância, talvez devido às numerosas anormalidades ósseas presentes nesta síndrome (GRAVHOLT et al., 1998a). A densidade mineral óssea reduzida nas pacientes com ST (BROWN et al., 1974; SHORE et al., 1982) pode ser resultante de múltiplas insuficiências hormonais associadas às anomalias ósseas congênitas (GRAVHOLT et al., 2000), como deficiência estrogênica relativa, deficiência de testosterona, IGF- I reduzida, status baixo de

vitamina D e hiperparatireoidismo secundário (GRAVHOLT et al., 2002a). O tratamento com hormônios sexuais é crucial no intuito de se evitar uma rápida diminuição da densidade mineral óssea nas mulheres com ST (STEPAN et al., 1989; NAERAA et al., 1991; COSTA et al., 2002). Verificou-se, também, que o efeito benéfico do tratamento para melhorar a densidade mineral óssea ocorre independentemente de qualquer ganho na altura final; sendo assim, o uso do hormônio de crescimento recombinante humano pode trazer benefício, mesmo em baixas doses, para estas pacientes (GRAVHOLT et al., 2000).

Embora inicialmente se acreditasse que a deficiência mental estivesse freqüentemente associada à ST (FERGUSSON-SMITH, 1965), hoje sabe-se que, de um modo geral, as portadoras desta síndrome apresentam inteligência normal, semelhante a dos demais membros da família. Algumas apresentam dificuldade na resolução de problemas espaciais (SCHAFER, 1962; MONEY e ALEXANDER, 1966), refletindo dificuldades no aprendizado de disciplinas como a matemática, o que não acarreta, apesar disso, diferenças no nível final de escolarização entre as pacientes com ST e suas irmãs (KONRADSEN e NIELSEN, 1993), sendo que muitas delas chegam a completar o curso superior e obter empregos estáveis (JOB et al., 1993; TOUBLANC et al., 1995). As exceções ocorrem em algumas pacientes com cromossomo X em anel, que apresentam casos de deficiência mental acentuada associada a quadro dismórfico distinto do habitual na ST (VAN DYKE et al., 1991; SWILLEN et al., 1993).

Quanto à personalidade das pacientes com ST, documentou-se, recentemente, que tanto as portadoras desta síndrome quanto mulheres com cariótipo normal (mas com baixa estatura e amenorréia primária) são menos propensas que outras mulheres (controles) a terem uma vida independente, a se casarem e serem sexualmente ativas. Isso ocorre apesar de aquisições similares em termos educacionais e empregatícios. Assim, baixa estatura e atraso no desenvolvimento sexual parecem ser fatores fundamentais no desenvolvimento psicossocial, independentemente do cariótipo (SAENGER et al., 2001; SUZIGAN, 2004).

A hipertensão arterial tem sido documentada em pacientes com ST, observando-se elevação dos níveis sistólico e diastólico após monitorização pressórica em 24 horas. Tanto a pressão sistólica quanto a diastólica decaem após o início do tratamento com hormônios sexuais (GRAVHOLT et al., 1998b).

Um estudo recente, com 56 pacientes examinadas 6 meses após a descontinuação do tratamento com hormônio do crescimento a longo prazo, demonstrou queda tanto da pressão sistólica quanto da diastólica, permanecendo, porém, mais elevadas se comparadas à população normal. Houve também diminuição do índice aterogênico (colesterol total/HDL). Possíveis explicações para estes achados seriam o início da terapia estrogênica ou um efeito positivo que a terapia com GH exerceria sobre a pressão sanguínea (VAN PAREREN et al., 2002).

Duas alterações metabólicas podem levar ao aparecimento da doença cardiovascular precocemente: o aumento dos níveis lipídicos e a resistência à insulina, com conseqüente hiperinsulinemia, que pode contribuir para o surgimento de hipertensão e diabetes.

Nas pacientes com ST acima de 30 anos já foram relatados casos de *diabetes mellitus* (DM) clinicamente manifesto (LIPPE, 1996; TANAKA et al., 1993). Recentemente, observou-se nestas pacientes um aumento do risco relativo de 4,38 para o desenvolvimento de DM tipo 2. O DM tipo 1 também é mais prevalente na ST em comparação à população geral, porém nestas pacientes predomina o DM tipo 2 (GRAVHOLT et al., 1998b).

Cerca de 50% das pacientes adultas têm uma resposta alterada ao teste de tolerância à glicose (GTT) (HOLL et al., 1994; GRAVHOLT et al., 1998b). Apesar do GTT alterado, estas pacientes são, em geral, assintomáticas ou oligossintomáticas, raramente havendo necessidade de tratamento. Dados de GTT oral e intravenoso revelam que estas mulheres, além da intolerância à glicose, apresentam uma anormal resposta aguda de insulina em relação à glicose, possivelmente devido à disfunção da célula β (GRAVHOLT et al., 1998b).

Um estudo realizado em 2001 por GRAVHOLT et al., envolvendo 10 pacientes com ST sem DM ou antecedente familiar de DM tipo 2 e um grupo controle de 14 mulheres normais, concluiu que as pacientes com ST podem apresentar intolerância à glicose, resistência à insulina, baixa capacidade física e um alargamento de fibras musculares tipo IIa, com conseqüente déficit de oxigênio e de substrato necessários ao processo metabólico, o que pode ser indicativo de um estado pré-diabético.

Há uma melhora no metabolismo de carboidratos com a reposição de hormônios sexuais a longo prazo, devendo ocorrer, em parte, devido aos efeitos destes esteróides na performance física, composição corporal, eixo GH-IGF e pressão arterial; no entanto, em contrapartida, pode haver um maior risco para o desenvolvimento de obesidade e resistência insulínica (GRAVHOLT et al., 2000).

A tendência à obesidade é observada nas portadoras de ST, sendo seu índice de massa corporal significativamente superior em relação à população controle, tanto antes da puberdade (ROSS et al., 1995), como em adultas (HOLL et al., 1994).

A tendência a apresentar hipertensão essencial, intolerância a carboidratos, hiperinsulinemia e obesidade faz com que as pacientes com ST tenham maior risco de complicações cardiovasculares, principalmente doenças coronarianas (ELSHEIKH et al., 1998), sendo recomendado pesquisa de rotina para doenças cardíacas isquêmicas nestas pacientes.

Também foram demonstrados níveis aumentados de colesterol entre adolescentes com ST sem qualquer tratamento hormonal prévio (ROSS et al., 1995). GRAVHOLT et al., em 1999, revelaram que a maioria das mulheres com ST apresentam níveis elevados de apolipoproteína A-I e lipoproteína, enquanto outros marcadores para o metabolismo lipídico são normais. De acordo com este mesmo estudo, a terapia de reposição com hormônios sexuais femininos diminui os níveis de lipoproteína, HDL colesterol e apolipoproteína A-I.

GRAVHOLT et al. (2002b) verificaram que o tratamento a curto prazo com hormônio do crescimento (GH) correlaciona-se a alterações favoráveis na composição corporal porém com baixa tolerância à glicose e resistência insulínica, sendo recomendada a monitoração do metabolismo glicídico durante este tratamento a longo prazo nestas pacientes.



OBJETIVOS

Portanto, os objetivos deste estudo foram:

- 1) avaliar o perfil lipídico e a resistência insulínica em um grupo de pacientes com ST;
- 2) e verificar a existência de correlação com a idade, com a presença de obesidade, hipertensão arterial sistêmica e desenvolvimento puberal, e com a utilização de estrógenos.



*CASUÍSTICA E
MÉTODOS*

CASUÍSTICA

Foram avaliadas 35 pacientes com diagnóstico citogenético de ST, eutireoideanas e sem uso prévio de hormônio de crescimento ou oxandrolona.

Todas estavam em acompanhamento no HC – UNICAMP, em especial no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, onde são feitas orientações rotineiras nutricionais e de atividade física, visando prevenir a obesidade e riscos cardiovasculares. Além disso, a reposição é feita com hormônio sexual feminino de forma lenta e gradual, iniciando-se com doses de 10 ng/Kg/dia de etinilestradiol. Os antecedentes familiares para DM, hipertensão arterial sistêmica e obesidade não puderam ser obtidos de forma confiável pois, na maioria das vezes, a paciente e/ou responsável não sabiam referir a presença ou não dos mesmos.

O estudo somente foi realizado após autorização da paciente ou responsável com assinatura do termo de consentimento pós-informação (Apêndice 1) aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) – UNICAMP (Anexo 1) e o sigilo das informações foi preservado mediante a criação de um número para identificação das pacientes conservando sua privacidade, de acordo com as normas da Declaração de Helsinki.

MÉTODOS

1- Avaliação clínica:

Uma ficha padronizada, criada pela autora para a coleta dos dados, foi preenchida utilizando-se dados da consulta médica e dos prontuários do Serviço de Arquivo Médico do HC – UNICAMP (Apêndice 2).

Trata-se de um estudo transversal, em que os parâmetros avaliados foram:

Idade: em anos, aferida a partir da data de nascimento até a data da consulta.

Presença de desenvolvimento puberal espontâneo: estádios classificados de acordo com TANNER e WHITEHOUSE (1976) conforme a última consulta. Houve uma divisão em 2 grupos: impúbere (estádio I de mamas) ou púbere (estádio II ou mais de mamas).

Utilização de estrógenos: limitada a pacientes que apresentavam idade em que a reposição hormonal está indicada na ausência de desenvolvimento puberal espontâneo e com a elevação das gonadotrofinas séricas. A autora utilizou a marcação SIM ou NÃO de acordo com a utilização do hormônio, identificando a medicação utilizada e a dose de reposição.

Presença de hipertensão arterial sistêmica: a pressão arterial foi aferida nas posições dorsal, sentada e ortostática, utilizando-se manguito apropriado para a idade e diâmetro do braço das pacientes. A autora utilizou a marcação SIM ou NÃO após comparar os valores de PA aferidos das pacientes com uma tabela contendo valores normais de pressão arterial segundo sexo e idade (ARAÚJO et al., 1998).

Cariótipo: realizado em cultura de linfócitos de sangue periférico no Laboratório de Citogenética do Departamento de Genética Médica da FCM – UNICAMP, com técnica rotineira e contagem mínima de 50 metáfases. Com este dado, as pacientes foram classificadas em 4 grupos: 45,X; aberrações estruturais com ou sem mosaicismo; presença de cromossomo Y e mosaicismo na ausência de aberrações estruturais.

Peso e estatura: a partir destes dados foram calculados o índice de massa corporal ($IMC = Kg/m^2$) e os escores de desvio-padrão (z) do peso, da estatura e do IMC utilizando como referência os dados do National Center of Health Statistics de 2000 (NCHS, 2000). Tendo em vista que o estudo compreenderá pacientes de diversas faixas etárias, será valorizado o z em detrimento ao valor absoluto na análise do IMC, sendo, portanto, consideradas obesas as pacientes que apresentarem z do IMC acima de +2 DP.

Cintura e quadril: foram feitas as medidas da cintura e do quadril (cm) utilizando-se as técnicas propostas por HALL et al. (1989), sendo considerada normal a relação entre cintura e quadril menor ou igual a 0,85 (JAMES, 1996).

2- Avaliação laboratorial:

Todas as pacientes incluídas no estudo foram submetidas a uma coleta única de sangue no período da manhã após jejum mínimo de 10 horas para dosagem, pelo método enzimático colorimétrico, do colesterol total, da lipoproteína de alta densidade (HDL), dos

triglicérides e da glicemia e, pelo método imunofluorimétrico, da insulinemia. Todas as dosagens foram realizadas no Laboratório de Patologia Clínica do HC – UNICAMP. A lipoproteína de baixa densidade (LDL) foi calculada de acordo com a equação de FRIEDEWALD et al. (1972) ($= \text{colesterol} - \text{HDL} - \text{triglicérides}/5$).

Os valores considerados normais para o colesterol total e as frações HDL e LDL, bem como para os triglicérides, foram os adotados publicados no CONSENSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (2001).

A avaliação da presença de resistência insulínica foi feita utilizando-se os índices de HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) (MATTHEWS et al., 1985; HAFFNER et al., 1996) e QUICKI (*Quantitative Insulin sensitivity Check Index*) (KATZ et al., 2000) com base nos valores de coleta venosa simultânea de jejum de insulina ($\mu\text{UI/mL}$) e glicose (em nmol/L para o cálculo do HOMA e em mg/dL para o QUICKI). O índice HOMA é calculado da seguinte forma: $\text{glicose} \times \text{insulina} / 22,5$. O índice de QUICKI é obtido por $1 / (\log \text{insulina} + \log \text{glicose})$. Também foi calculada a relação da glicose (mg/dL) pela insulina ($\mu\text{UI/mL}$) (SILFEN et al., 2001; VUGUIN, SAENGER e DIMARTINO-NARDI, 2001; BURGERT et al., 2002). Os valores considerados normais para cada um destes métodos foram: $\text{HOMA} < 3,5$ (KANAUCHI et al., 2003; YOKOYAMA et al., 2003); $\text{QUICKI} < 0,47$ (KANAUCHI et al., 2003; RABASA-LHORET et al., 2003; YOKOYAMA et al., 2003); e $\text{G/I} > 7$ (SILFEN et al., 2001; VUGUIN, SAENGER e DIMARTINO-NARDI, 2001; BURGERT et al., 2002).

3- Análise estatística:

Os dados foram arquivados e analisados em Programa SPSS para o Windows (versão 11.0). Realizou-se inicialmente uma análise descritiva dos dados, com cálculos de média, mediana e desvio-padrão. Todas as variáveis foram analisadas entre si, duas a duas, utilizando-se o teste de correlação de Spearman, e o teste de Mann-Whitney em relação aos grupos de puberdade e cariótipo. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos para $p < 5\%$.



RESULTADOS

Todos os dados avaliados podem ser encontrados no Apêndice 3.

A idade das 35 pacientes incluídas no estudo variou de 5 a 43 anos (17 ± 8 anos), sendo 10 delas acima de 20 anos. Todas estavam normotensas.

Em relação à constituição cromossômica, 17 (48,6%) apresentaram cariótipo 45,X; 6 (17,1%) com aberrações estruturais [1 com 46,X,i(Xq); 2 com 45,X/46,X,i(Xq); 2 com 45,X/46,X(r); e 1 com 45,X/46,XX/47,XX+mar(Y-)] e 12 (34,3%) com mosaicismo sem aberração estrutural [11 com 45,X/46,XX; e 1 com 45,X/47,XXX]. Nenhuma apresentou seqüências do cromossomo Y.

Quanto ao desenvolvimento puberal, 15 (42,8%) eram impúberes no momento deste estudo, e entre as demais 20 que já haviam iniciado a puberdade, 4 haviam feito de forma espontânea e 16 induzida por reposição estrogênica. Entre as ainda impúberes, apenas 1 havia iniciado recentemente tanto o acompanhamento no serviço, quanto esta reposição, aos 17 anos de idade.

Sete pacientes apresentaram estatura dentro dos valores normais da população de referência, ou seja, acima de -2 DP (NCHS, 2000). Nas 10 pacientes com idade acima de 20 anos, a estatura final foi de $145,3 \pm 8$ cm. Em relação à obesidade, apenas uma apresentou este diagnóstico com base no z do IMC acima de $+2$ DP, no entanto, 6 apresentavam IMC entre 25 e 30 Kg/m^2 e 2 acima de 30 Kg/m^2 . Analisando-se a relação cintura e quadril, 19 pacientes apresentaram esta relação maior que 0,85 (Tabela 1).

Em relação às dosagens séricas do colesterol total, 4 (11,4%) pacientes apresentaram valores acima de 240 mg% e outras 6 (17,1%) entre 200 e 240 mg%. Quanto aos triglicérides, apenas 2 (5,7%) apresentaram valores acima de 200 mg% e 3 (8,6%) entre 150 e 200 mg% (Tabela 2).

Tabela 1- Dados clínicos de 35 pacientes com síndrome de Turner.

	Média $\pm$ DP	Mediana	Variação
z Peso	-1,70 $\pm$ 1,85	-1,57	-5,97 – 1,6
z Estatura	-2,87 $\pm$ 1,18	-3,03	-5,05 – 0,06
z IMC	-0,05 $\pm$ 1,33	0,12	-3,58 – 2,09
C/Q	0,87 $\pm$ 0,08	0,86	0,75 – 1,18

z = escore de desvio-padrão; IMC = Índice de Massa Corporal; C = cintura; Q = quadril

Tabela 2- Resultados das dosagens séricas em jejum do colesterol total e frações, dos triglicérides, da glicose, da insulina e dos índices de resistência insulínica em 35 pacientes com síndrome de Turner.

	Média $\pm$ DP	Mediana	Variação
Colesterol	180 $\pm$ 42	169	108 – 269
HDL	57 $\pm$ 16	53	32 - 126
LDL	99 $\pm$ 34	89	52 – 176
Triglicérides	108 $\pm$ 96	84	39 – 601
Glicose	82 $\pm$ 7	82	71 – 96
Insulina	4,9 $\pm$ 3,2	3,70	2,0 – 13,7
HOMA	1,01 $\pm$ 0,71	0,75	0,36 – 2,97
QUICKI	0,4 $\pm$ 0,04	0,40	0,33 – 0,46
Glicose/Insulina	23,5 $\pm$ 12,1	21,5	6,1 – 41,9

Em relação às dosagens séricas do HDL-colesterol, apenas uma paciente apresentou valor abaixo de 35 mg%, sendo que esta também teve colesterol normal (153 mg%) e triglicérides de 222 mg%. Quanto ao LDL-colesterol, 11 (31,4%) apresentaram valores acima de 110 mg%, sendo 8 com colesterol total acima de 200 mg% e 3 com valores entre 187 e 197 mg% (Tabelas 2 e 3).

Levando-se em consideração os valores normais para HOMA e QUICKI, nenhuma das pacientes deste estudo apresentou valores elevados. Apenas três (8,6%) pacientes apresentaram a relação entre glicose e insulina abaixo de 7. As 3 tinham idade entre 17 e 18 anos, estavam em puberdade induzida por reposição estrogênica, sendo duas delas não obesas e com a relação entre cintura e quadril acima de 0,85. Uma delas com aumento importante do colesterol (256 mg%) e dos triglicérides (601 mg%), outra com colesterol de 228 mg% e LDL de 176 mg%, com triglicérides de 134 mg%; enquanto a que apresentou a relação entre cintura e quadril normal tinha LDL de 110 mg%, com colesterol de 187 mg% e triglicérides de 111 mg% (Tabelas 2 e 3).

Tabela 3- Resultados das dosagens séricas do colesterol total e triglicérides de 35 pacientes com síndrome de Turner.

TRIGLICÉRIDES	COLESTEROL			Total
	≥ 240	< 240 e ≥ 201	≤ 200	
≥ 201	1	0	1	2
≤ 200 e ≥ 150	1	1	1	3
< 150	2	5	23	30
Total	4	6	25	35

Valores de referência baseados nos dados da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2001)

Como era esperado, observou-se correlação positiva entre colesterol total e frações e triglicérides. Não foi observada correlação entre estas variáveis avaliadas e o z do peso e do IMC, e a relação entre cintura e quadril.

Aplicando-se o teste de Mann-Whitney, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em relação aos grupos de cariótipo. No entanto, em relação aos grupos de puberdade (com ou sem puberdade), observou-se aumento significativo dos triglicérides no grupo com puberdade (191 ± 45 ; $p = 0,024$), assim como do índice de HOMA ($1,28 \pm 0,78$; $p = 0,01$), e diminuição significativa da relação entre glicose e insulina ($18,4 \pm 10,5$; $p = 0,01$).

Na Tabela 4 estão apresentadas as correlações pelo teste de Spearman entre idade, colesterol total e frações, triglicérides e os índices que avaliam resistência insulínica. **Tabela 4-** Correlações pelo teste de Spearman entre idade, colesterol total e frações, triglicérides, índices de HOMA e QUICKI, e relação entre glicose e insulina de 35 pacientes com síndrome de Turner.

	Idade	Colesterol	Triglicérides	HDL	LDL	HOMA	QUICKI	G/I
Idade		$r=0,426$ $p=0,011$	$r=0,542$ $p=0,001$	NS	NS	$r=0,541$ $p=0,001$	$r=-0,54$ $p=0,001$	$r=-0,49$ $p=0,003$
Colesterol			$r=0,522$ $p=0,001$	$r=0,621$ $p=0,0001$	$r=0,672$ $p=0,0001$	NS	NS	NS
Triglicérides				NS	NS	$r=0,554$ $p=0,001$	$r=-0,55$ $p=0,001$	$r=-0,54$ $p=0,001$
HDL					$r=0,484$ $p=0,003$	NS	NS	NS
LDL						NS	NS	NS

G = glicose; I = insulina; NS = não significativo

Na Tabela 5 estão apresentados os dados do perfil lipídico em relação à presença de puberdade ou não, e a necessidade ou não de reposição estrogênica. Das 15 pacientes impúberes, apenas 1 apresentou valores elevados de colesterol total e 4 valores elevados de LDL. Das 4 pacientes em puberdade espontânea, apenas uma apresentou valores intermediários de colesterol total e 2 valores elevados de LDL. Das 16 pacientes em puberdade induzida, 8 apresentaram valores normais de colesterol total, 15 valores normais de HDL e 11 de LDL e triglicérides.

Tabela 5- Dados do perfil lipídico em relação à puberdade e à reposição estrogênica de 35 pacientes com síndrome de Turner.

	mg%	SP	PE	PI	Total
Colesterol	≥ 240	1	0	3	4
	< 240 e > 200	0	1	5	6
	≤ 200	14	3	8	25
HDL	≥ 35	15	4	15	34
	< 35	0	0	1	1
LDL	≥ 110	4	2	5	11
	< 110	11	2	11	24
	≥ 200	0	0	2	2
Triglicérides	< 200 e ≥ 150	0	0	3	3
	< 150	15	4	11	30

SP = sem puberdade; PE = puberdade espontânea; PI = puberdade induzida



DISCUSSÃO

Trata-se do primeiro estudo brasileiro da análise do perfil lipídico e da resistência insulínica em pacientes com ST em diferentes faixas etárias, selecionadas ao acaso e sem uso prévio de hormônio de crescimento recombinante humano ou oxandrolona.

A baixa estatura é um sinal predominante na ST (LIPPE, 1996); no entanto, nesta casuística de 35 pacientes, sete (20%) apresentaram, no momento da avaliação, estatura normal. Nas 10 pacientes com idade acima de 20 anos, a estatura final é semelhante às encontradas em vários estudos europeus, como o de RANKE e GRAUER de 1994 com 661 pacientes com ST ($144,3 \pm 6,7$ cm), ou mesmo do subgrupo escandinavo com 119 pacientes neste mesmo estudo ($147,2 \pm 7,1$ cm), ou ainda dos estudos dinamarqueses de NAERAA e NIELSEN de 1990 ($146,8 \pm 5,8$ cm) e GRAVHOLT e NAERAA de 1997 ($146,7 \pm 6,6$ cm). Estes estudos mostram que as pacientes com ST são aproximadamente 20 cm mais baixas que a população de referência.

Vários estudos têm demonstrado uma maior incidência de obesidade na ST, tanto na infância, mas principalmente na vida adulta (HANAKI et al., 1992; OHZEKI et al., 1993; HOLL et al., 1994; ROSS et al., 1995; GRAVHOLT & NAERAA, 1997; GRAVHOLT, 2001). Neste estudo observou-se apenas uma paciente com z do IMC acima de +2 DP, no entanto, oito tinham IMC acima de 25 Kg/m^2 (sendo 2 acima de 30), e 19 com aumento da relação entre cintura e quadril.

Estes resultados podem significar ou um excesso de gordura localizado na região abdominal, o que também já havia sido mostrado por GRAVHOLT e NAERAA (1997), ou que o IMC não seja um índice confiável na avaliação da obesidade na ST, ou, ainda, que realmente nesta amostra não tenha sido detectada a obesidade, tendo em vista a orientação rotineira no Ambulatório objetivando sua prevenção.

Embora a hipertensão arterial sistêmica, com elevação tanto dos níveis sistólico como diastólico, tenha sido documentada na ST (LIPPE, 1996), nenhuma das pacientes deste estudo apresentou qualquer alteração nesta avaliação, independentemente da faixa etária ou da reposição estrogênica. Talvez com o refinamento da avaliação da pressão arterial, como a medida em 24 horas, resultados diferentes teriam sido observados. GRAVHOLT et al. (1998b), avaliando a pressão arterial durante 24 horas de 26 mulheres

adultas com ST, observaram um aumento da pressão arterial (diastólica e sistólica, diurna e noturna) antes da reposição estrogênica, com diminuição significativa da diastólica diurna após o tratamento com esteróides sexuais.

Neste estudo, poucas pacientes apresentaram alterações lipídicas e estas não seguiram um padrão. Estes resultados provavelmente ocorreram pela baixa incidência de obesidade nesta amostra e pela orientação nutricional rotineira da maioria das pacientes na prevenção de doenças cardiovasculares.

As alterações no colesterol total e suas frações foram observadas de forma independente nas pacientes, não se correlacionando com a idade, com a puberdade ou com a reposição estrogênica, o mesmo não ocorrendo em relação aos triglicérides, nos quais se observou aumento nas pacientes com puberdade induzida. Os resultados deste estudo são semelhantes aos observados por ROSS et al. (1995) e VAN TEUNENBROEK et al. (1999). Em ambos, assim como neste, o comprometimento maior ocorre com o colesterol total, e conseqüentemente com o LDL, em relação aos triglicérides, e o HDL freqüentemente está baixo nas pacientes obesas, fato este não observado neste estudo, pela baixa incidência de obesidade. A possível explicação está no fato de que em qualquer faixa etária da ST há uma evidente diminuição dos estrógenos com conseqüente falta do efeito de redução do colesterol total (WILSON et al., 1988; FRIDAY et al., 1993; ROSS et al., 1995).

Segundo os critérios da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2001), o perfil lipídico desejável para mulheres acima de 20 anos sem DM é colesterol total abaixo de 200 mg%, HDL acima de 40 mg% e triglicérides abaixo de 150 mg%. Nas 10 pacientes deste estudo com mais de 20 anos, 5 tinham colesterol total abaixo de 200 mg%, 9 com HDL acima de 40 mg% e 8 com abaixo de 150 mg%.

A única paciente que apresentou valores de colesterol e triglicérides muito elevados (256 mg% e 601 mg%, respectivamente) tinha 18 anos de idade, estava em reposição hormonal há pelo menos 4 anos, porém, apresentava IMC de 34,8 Kg/m², relação entre cintura e quadril de 1,0 e relação entre glicose e insulina de 6,9. Neste caso, a obesidade e a resistência insulínica poderiam explicar as anormalidades lipídicas (SAAD, 2001). Outra explicação para este caso seria a paciente ter a Hiperlipidemia

Familiar Combinada, a forma mais freqüente de hiperlipidemia primária e freqüentemente associada à resistência insulínica (GRUNDY et al., 1987; AITMAN et al., 1997; BREDIE et al., 1997; NAKANDAKARE e QUINTÃO, 2001).

Existem vários métodos descritos na literatura para se avaliar a resistência insulínica, sendo o padrão-ouro para esta avaliação, o *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico (DeFRONZO et al., 1979). No entanto, devido às dificuldades para a aplicação do *clamp* na rotina clínica da avaliação de pacientes de risco para resistência insulínica, alguns métodos simples, com apenas avaliação basal da glicemia e insulinemia, têm sido utilizados, todos eles padronizados em relação ao *clamp*. Os principais têm sido os índices HOMA (MATTHEWS et al., 1985; HAFFNER et al., 1996) e QUICKI (KATZ et al., 2000), além da relação entre glicose e insulina (SILFEN et al., 2001; VUGUIN et al., 2001; BURGERT et al., 2002).

Considerando-se os valores normais para estes 3 métodos simplificados (SILFEN et al., 2001; VUGUIN et al., 2001; BURGERT et al., 2002; KANAUCHI et al., 2003; RABASA-LHORET et al., 2003; YOKOYAMA et al., 2003), todas as pacientes deste estudo não apresentariam resistência insulínica segundo HOMA e QUICKI, e 3 teriam segundo a relação entre glicose e insulina. Destas três pacientes, uma já foi descrita e discutida anteriormente, e as outras duas apresentaram-se sem obesidade e sem aumento dos triglicérides, porém uma com colesterol total de 228 mg% e LDL de 176 mg% e outra com 187 mg% e 110 mg%, respectivamente. Neste estudo, como em outros, observou-se associação da resistência insulínica com a reposição estrogênica (NIELSEN et al., 1969; CICOGNANI et al., 1988; CAPRIO et al., 1991; HOLL et al., 1994; GRAVHOLT et al., 1998b).

A descrição de resistência insulínica na ST freqüentemente tem sido associada às mulheres adultas, obesas e com reposição estrogênica (NIELSEN et al., 1969; CICOGNANI et al., 1988; CAPRIO et al., 1991; HOLL et al., 1994; GRAVHOLT et al., 1998b) ou com o tratamento com hormônio de crescimento recombinante humano (WILSON et al., 1988; HAEUSLER e FRISCH, 1992; WEISE et al., 1993; VAN TEUNENBROEK et al., 1999). Portanto, neste estudo, provavelmente, não se observou uma freqüência maior de resistência insulínica devido ao fato de terem sido avaliadas

poucas mulheres adultas, sem obesidade, sem tratamento com hormônio de crescimento, e grande parte delas ainda sem a reposição estrogênica total.

Não se observou neste estudo alterações no perfil lipídico ou resistência insulínica relacionada aos grupos de constituição cromossômica destas pacientes com ST, diferentemente dos resultados de CICOGNANI et al. (1988) que encontraram resistência insulínica apenas nas pacientes portadoras de cariótipo sem mosaicismo.



CONCLUSÃO

Concluindo, neste estudo foram observadas poucas alterações no perfil lipídico da ST independentemente da faixa etária, do cariótipo, da hipertensão arterial, da puberdade e da obesidade, com exceção dos triglicérides, que apresentaram relação com a presença de puberdade induzida. A resistência insulínica não foi observada neste estudo com a frequência descrita na literatura.



***REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS***

AITMAN, T.J.; GOLDSLAND, I.F.; FARREN, B.; CROOK, D.; WONG, H.J.; SCOTT, J. Defects of insulin action on fatty acid and carbohydrate metabolism in familial combined hyperlipidemia. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 17(4): 748-54, 1997.

APTER, D.; LENKO, H.L.; PERHEENTUPA, J.; SODERHOLM, A.; VIHKO, R. Subnormal pubertal increases of serum androgens in Turner's syndrome. **Horm Res**, 16: 164-73, 1982.

ARAÚJO, J.R.; BARBOSA, I.M.; SAAB, A. Tabelas e gráficos de interesse endócrino pediátrico. In: MONTE, O.; LONGUI, C.A.; CALLIARI, L.E. **Endocrinologia para o Pediatra**. São Paulo: Atheneu, 1998. p. 49.

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.

BREDIE, S.J.; TACK, C.J.; SMITS, P.; STALENHOEF, A.F. Nonobese patients with familial combined hyperlipidemia are insulin resistant compared with their nonaffected relatives. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 17(7): 1465-71, 1997.

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

BURGERT, T.S.; VUGUIN, P.M.; DIMARTINO-NARDI, J.; ATTIE, K.M.; SAENGER, P. Assessing insulin resistance: application of a fasting glucose to insulin ratio in growth hormone-treated children. **Horm Res**, 57: 37-42, 2002.

CAPRIO, S.; BOULWARE, S.; DIAMOND, M.; SHERWIN, R.S.; CARPENTER, T.O.; RUBIN, K. Insulin resistance: an early metabolic defect of Turner's syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, 72: 832-6, 1991.

CHAPELLE, A. DE LA. Sex chromosome abnormalities. In: EMERY, A.E.H.; RIMOIN, D.L. **Principles and Practice of Medical Genetics**. Edinburg: Churchill Livingstone, 1983. p.193-215.

CICOGNANI, A.; MAZZANTI, L.; TASSINARI, D.; PELLACANI, A.; FORABOSCO, A.; LANDI, L. Differences in carbohydrate tolerance in Turner Syndrome depending on age and karyotype. **Eur J Pediatr**, 148(1): 64-8, 1988.

CONSENSO BRASILEIRO DE CARDIOLOGIA PARA HIPERLIPIDEMIAS. 2001. Disponível em: < <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/77Supl-III/dislipidemia.pdf> >. Acesso em: 20 dez. 2003.

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 Min Metab**, 20 (5): 294-7, 2002

COTO, E.; TORAL, J.F.; MENENDEZ, M.J.; HERNANDO, I.; PLASENCIA, A.; BENAVIDES, A.; LÓPEZ LANEA, C. PCR based study of the presence of Y chromosome sequences in patients with Ulrich – Turner syndrome. **Am J Med Genet**, 57: 393-6, 1995.

DAVEMPORT, M.L.; PUNYASAVATSUT, N.; STEWART, P.; GUNTHER, F.D.; SAVENDAHL, L. Growth failure in Turner syndrome: it may be earlier than you thought. In: SAENGER, P.; PASQUINO, A.M. **Optimizing health care for Turner patients in the 21st century**. Amsterdam: Elsevier Science B. V., 2000. p. 151-60.

DEFRONZO, R.A.; TOBIN, J.D.; ANDRES, R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. **Am J Physiol**, 237(3): 214-23, 1979.

ELSHEIKH, M.; CONWAY, G.S. The impact of obesity on cardiovascular risk factors in Turner's syndrome. **Clin Endocrinol**, 49: 447-50, 1998.

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.; ARCE, M.; COSTIGAN, C.; HOEY, H.M. Prevalence of renal malformation in Turner syndrome. **Pediatr Nephrol**, 10 (4): 498-500, 1996.

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

FRIDAY, K.E.; DRINKWATER, B.L.; BRUEMMER, B.; CHESNUT III, C.; CHAIT, A. Elevated plasma low-density lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol levels in amenorrheic athletes: effects of endogenous hormone status and nutrient intake. **J Clin Endocrinol Metab**, 77: 1605-9, 1993.

FRIEDEWALD, W.T.; LEVY, R.I.; FREDRICKSON, D.S. Estimation of the concentration of LDL cholesterol in plasma. **Clin Chem**, 18: 499-502, 1972.

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.; NAERAA, R.W. Reference values for body proportions and body composition in adult women with Ulrich-Turner syndrome. **Am J Med Genet**, 72: 403-8, 1997.

GRAVHOLT, C.H.; JUUL, S.; NAERAA, R.W.; HANSEN, J. Morbidity in Turner Syndrome. **J Clin Epidemiol**, 51(2): 147-58, 1998a.

GRAVHOLT, C.H.; NAERAA, R.W.; NYHOLM, B.; GERDES, L.U.; CHRISTIANSEN, E.; SCHMITZ, O. et al. Glucose Metabolism, lipid metabolism, and cardiovascular risk factors in adult Turner's Syndrome. **Diabetes Care**, 21(7): 1062-70, 1998b.

GRAVHOLT, C.H.; SVENSTRUP, B.; BENET, P.; CHRISTIANSEN, J.S. Low androgen levels in adult Turner syndrome: influence of female Sex hormones and growth hormones status. **Clin Endocrinol**, 50: 791-800, 1999.

GRAVHOLT, C.H.; KLAUSEN, I.C.; WEEKE, J.; CHRISTIANSEN, J.S. Lp(a) and lipids in adult Turner's syndrome: impact of treatment with 17 β -estradiol and norethisterone. **Atherosclerosis**, 150: 201-8, 2000.

GRAVHOLT, C.H. Medical problems of adult Turner's syndrome. **Horm Res**, 56(suppl 1): 44-50, 2001.

GRAVHOLT, C.H.; LAURIDSEN, A.L.; BRIKEN, K.; MOSEKILDE, L.; HEICKENDORFF; CHRISTIANSEN, J.S. Marked disproportionality in bone size and mineral, and distinct abnormalities in bone markers and calcitropic hormones in adult turner syndrome: a cross-sectional study. **J Clin Endocrinol Metab**, 87(6): 2798-808, 2002a.

GRAVHOLT, C.H.; NAERAA, R.W.; BRIKEN, K.; KASTRUP, K.W.; MOSEKILDE, L.; JORGENSEN, J.O. et al. Short-term growth hormone treatment in girls with Turner syndrome decreases fat mass and insulin sensitivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. **Pediatrics**, 110(5): 889-96, 2002b.

GRUNDY, S.M. Dietary therapy for different forms of hyperlipoproteinemia. **Circulation**, 76(3): 523-8, 1987.

HAEUSLER, G.; FRISCHI, H. Growth hormone treatment in Turner's syndrome: short and long-term effects on metabolic parameters. **Clin Endocrinol (Oxf)**, 36(3): 247-53, 1992.

HAFFNER, S.M.; GONZALEZ, C.; MIETTINEN, H.; KENNEDY, E.; STERN, M.P. A prospective analysis of the HOMA model: the Mexico City diabetes study. **Diabetes Care**, 19(10): 1138-41, 1996.

HALL, J.G.; FROSTER-ISKENIUS, U.G.; ALLANSON, J.E. **A handbook of normal physical measurements**. Oxford: Oxford Medical Publications, 1989.

HALL, J.G.; GILCHRIST, D.M. Turner syndrome and its variants. **Pediatr Clin North Am**, 37: 1421-44, 1990.

HANAKI, K.; OHZEKI, T.; ISHITANI, N.; MOTOZUMI, H.; MATSUDA-OHTAHARA, H.; SHIRAKI, K. Fat distribution in overweight patients with Ullrich-Turner syndrome. **Am J Med Genet**, 42(4): 428-30, 1992.

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

HAVERKAMP, F.; KEUTER, T.; WOELFLE, J.; KAISER, G.; ZERRES, K.; RIETZ, C. et al. Familial factors and hearing impairment modulate the neuromotor phenotype in Turner syndrome. **Eur J Pediatr**, 162(1): 30-5, 2003.

HAYWARD, P.A.; SATSANGI, J.; JEWELL, D.P. Inflammatory bowel disease and the X chromosome. **Q J Med**, 89: 713-8, 1996.

HELD, K.R.; KERBER, S.; KAMINSKY, H.Z.; QUIAO, 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: Elsevier Science B. V., 1990. p. 15-20.

HOCHBERG, Z.; POLLACK, S.; AVIRAM, M. Resistance to insulin like growth factor I in Turner syndrome. In: HIBI, I.; TAKANO, K. **Basic and clinical approach to Turner syndrome**. Amsterdam: Elsevier Science B.V., 1993. p. 233-7.

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 syndrome: Live birth 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.

HULTCRANTZ, M.; STENBERG, A.E.; BARRENAS, M.L.; NYLEN, O; GRENNER, J.; IRVELA, C. et al. Ear and hearing problems among women with Turner syndrome. In: SAENGER, P.; & PASQUINO, A.M. **Optimizing health care for Turner patients in the 21st century**. Amsterdam: Elsevier Science B.V., 2000. p. 275-83.

JAMES, W.P.T. The Epidemiology of obesity. In: CHADWICK, D.; CARDEW, G. **The origins and consequences of obesity**. Chichester: Wiley, 1996. p. 1-16.

JOB, J.C.; CHICAUD, J.; CHIBAUDEL, B. Le devenir des adolescentes turnériennes. **Arch Fr Pediatr**, 7: 463-8, 1993.

KANAUCHI, M.; YAMANO, S.; KANAUCHI, K.; SAITO, Y. Homeostasis model assessment of insulin resistance, quantitative insulin sensitivity check index, and oral glucose insulin sensitivity index in nonobese, nondiabetic subjects with high-normal blood pressure. **J Clin Endocrinol Metab**, 88: 3444-6, 2003.

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(7): 2402-10, 2000.

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 B. V., 1993. p. 101-5.

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.

LARSEN, T.; GRAVHOLT, C.H.; TILLEBECK, A.; LARSEN, H.; JENSEN, M.B.; NIELSEN, J. et al. 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.

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(6): 852-6, 1988.

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 B.V., 1993. p. 117-22.

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

MACIEL-GUERRA, A.T. **A evolução dos diagnósticos clínico e citogenético da síndrome de Turner: *cherchez la petite fille***. Campinas, 1998. (Tese – Livre-Docência – Universidade Estadual de Campinas).

MASSA, G.G.; VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, M. Age and height at diagnosis in Turner syndrome: influence of paternal 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 concentrations in man. **Diabetologia**, 28: 412-9, 1985.

MEDEIROS, C.C.; MARINI, S.H.; BAPTISTA, M.T.; GUERRA JR., G.; MACIEL-GUERRA, A.T. Turner's syndrome and thyroid disease: a transverse study of pediatric patients in Brazil. **J Pediatr Endocrinol Metab**, 13(4): 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.

NAERAA, R.W.; BRIKEN, K.; HANSEN, R.M.; HASLING, C.; MOSEKILDE, L.; ANDRESEN, J-H. et al. Skeletal size and bone mineral content in Turner's syndrome: relation to karyotype, estrogen treatment, physical fitness and bone turnover. **Calc Tissue Int**, 49: 77-83, 1991.

NAERAA, R.W.; NIELSEN, J. Standards for growth and final height in Turner's syndrome. **Acta Paediatr Scand**, 79(2): 182-90, 1990.

NAKANDAKARE, E.R.; QUINTÃO, E.C.R. Dislipidemias primárias e secundárias a causas endócrinas. In: CORONHO, V.; PETROIANU, A.; SANTANA, E.M.; PIMENTA, L.G. **Tratado de Endocrinologia e Cirurgia Endócrina**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2001. p. 147-55.

NATIONAL CENTER OF HEALTH STATISTICS. 2000. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/growthcharts>>. Acesso em: 20 dez. 2003.

NIELSEN, J.; JOHANSEN, K.; YALE, H. The frequency of diabetes mellitus in patients with Turner's syndrome and pure gonadal dysgenesis. Blood glucose, plasma insulin and growth hormone level during an oral glucose tolerance test. **Acta Endocrinol (Copenh)**, 62(2): 251-69, 1969.

NIELSEN, J.; WOHLERT, M. Sex chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. **Birth Def**, 26: 209-23, 1991.

OGATA, T.; MATSUIO, N. Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: deduction of the principal factors involved in the development of clinical features. **Hum Genet**, 95: 607-29, 1995.

OHZEKI, T.; HANAKI, K.; MOTOZUMI, H.; OHTAHARA, H.; URASHIMA, H.; SHIRAKI, K. Assessment of subcutaneous fat using ultrasonography in the Ullrich-Turner syndrome. **Am J Med Genet**, 46(4): 450-2, 1993.

PRICE, D.A.; ALBERTSSON-WIKLAND, K. Demography, auxology and response to recombinant human growth hormone treatment in girls with Turner's syndrome in the Kabi Pharmacia International growth study. **Acta Paediatr**, 391: 69-74, 1993.

RABASA-LHORET, R.; BASTARD, J.; JAN, V.; DUCLUZEAU, P.; ANDREELLI, F.; GUEBRE, F. Modified quantitative insulin sensitivity check index is better correlated to hyperinsulinemic glucose clamp than other fasting-based index of insulin sensitivity in different insulin-resistant states. **J Clin Endocrinol Metab**, 88: 4917-23, 2003.

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

RANKE, M.B.; GRAUER, M.L. Adult height in Turner syndrome: results of a multinational survey 1993. **Horm Res**, 42: 90-94, 1994.

ROSS, J.; FEUILLAN, P.; LONG, L. Lipid abnormalities in Turner syndrome. **J Pediatr**, 126: 242-5, 1995.

SAAD, M.J.A. Síndrome plurimetabólica. In: CORONHO, V.; PETROIANU, A.; SANTANA, E.M.; PIMENTA, L.G. **Tratado de Endocrinologia e Cirurgia Endócrina**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2001. p. 141-6.

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.; ALBERTSSON WIKLAND, K.; CONWAY, G.S.; DAVENPORT, M.; GRAVHOLT, C.H.; HINTZ, R. et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner Syndrome. **J Clin Endocrin Metabol**, 86(7): 3061-9, 2001.

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

SARKAR, E.; MARIMUTHU, K.M. Association between the degree of mosaicism and the severity of syndrome in Turner mosaics and Klinefelter mosaics. **Clin Genet**, 24: 420-8, 1983.

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

SHORE, R.M.; CHESNEY, R.W.; MAZESS, R.B.; ROSE, P.G.; BARGAM, G.J. Skeletal desmineralizattion in Turner syndrome . **Calc Tiss Int**, 34: 519-22, 1982.

SILFEN, M.E.; MANIBO, A.M.; McMAHON, D.J.; LEVINE, L.S.; MURPHY, A.R.; OBERFIELD, S.E. Comparison of simple measures of insulin sensitivity in young girls with premature adrenarche: the fasting glucose to insulin ratio may be a simple and useful measure. **J Clin Endocrinol Metab**, 86(6): 2863-8, 2001.

SINGH, R.P.; CARR, D.H. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. **Anat Rec**, 155: 369-84, 1996.

SPARKES, R.S.; MOTULSKY, A.B. Hashimoto's disease in Turner's syndrome with isochromosome X. **Lancet**, 1: 947-9, 1963.

STEPAN, I.J.; MUSILOVA, J.; PACOVSKY, V. Bone demineralization, biochemical indices of bone remodeling, and estrogen replacement therapy in adults with Turner syndrome. **J Bone Min Res**, 4: 193-8, 1989.

SUZIGAN, L.Z.C. **Síndrome de Turner: a perspectiva das pacientes**. Campinas, 2004. (Dissertação – Mestrado – Universidade Estadual de Campinas).

SWILLEN, A.; FRYNS, J.P.; KLECZKOWSKA, A.; MASSA, G.; VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, M.; VAN DER BERGHE, H. Intelligence behavior and psychosocial development in Turner syndrome. A cross-sectional study of 50 pre-adolescent girls (4-20 years). **Genet Couns**, 4: 7-18, 1993.

SYLVEN, L.; HAGENFELDT, K.; BRONDUM, N.K.; VON SCHOULTZ, B. Middle-aged women with Turner's syndrome. Medical status, hormonal treatment and social life. **Acta Endocrinol**, 125: 359-65, 1991.

TANAKA, T.; SATO, M.; TANAE, A.; HIBI, I. Glucose tolerance and Turner syndrome. In: HIBI, I.; TAKANO, K. **Basic and clinical approach to Turner syndrome**. Amsterdam: Elsevier; 1993. p. 107-12.

TANNER, J.M.; WHITEHOUSE, R.H. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. **Arch Dis Child**, 51(3): 170-9, 1976.

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

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

ULRICH, O. Über typische Kombinationsbilder multipler Abartung. **Z Kinderheil**, 49: 271-6, 1930.

VAN DYKE, D.L.; WIKTOR, A.; ROBERSON, J.R.; WEISS, L. Mental retardation in Turner syndrome. **J Pediatr**, 118: 415-7, 1991.

VAN PAREREN, Y.K.; DE MUINCK KEIZER-SCHRAMA, S.M.P.F.; STIJNEN, T.; SAS, T.C.J.; DROP, S.L.S. Effect of discontinuation of long-term growth hormone treatment on carbohydrate metabolism and risk factors for cardiovascular disease in girls with Turner syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, 87: 5442-8, 2002.

VAN TEUNENBROEK, A.; DE MUINCK KEIZER-SCHRAMA, S.M.P.F.; AANSTOOT, H.J.; STIJNEN, T.; HOOGERBRUGGE, N.; DROP, S.L.S. Carbohydrate and lipid metabolism during various growth hormone dosing regimens in girls with Turner syndrome. **Metabolism**, 48(1): 7-14, 1999.

VUGUIN, P.; SAENGER, P.; DIMARTINO-NARDI, J. Fasting glucose insulin ratio: a useful measure of insulin resistance in girls with premature adrenarche. **J Clin Endocrinol Metab**, 86(10): 4618-21, 2001.

WEISE, M.; JAMES, D.; LEITNER, C.H.; HARTMANN, K.K.; BOHLES, H.J.; ATTANASIO, A. Glucose metabolism in Ullrich Turner syndrome: long-term effects of therapy with human growth hormone. German Lilly UTS Study Group. **Horm Res**, 39(1-2): 36-41, 1993.

WILSON, D.M.; FRANE, J.W.; SHERMAN, B.; JOHANSON, A.J.; HINTZ, R.L.; ROSENFELD, R.G. Carbohydrate and lipid metabolism in Turner syndrome: effect of therapy with growth hormone, oxandrolone, and a combination of both. **J Pediatr**, 112(2): 210-7, 1988.

YOKOYAMA, H.; EMOTO, M.; FUJIWARA, S.; MOTOYAMA, K.; MORIOKA, T.; KOMATSU, M. Quantitative insulin sensitivity check index and the reciprocal index of homeostasis model assessment in normal range weight and moderately obese type 2 diabetic patients. **Diabetes Care**, 26: 2426-32, 2003.



ANEXOS



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

☐ Caixa Postal 6111
13083-970 Campinas, SP
☎ (0__19) 3788-8936
fax (0__19) 3788-8925
✉ cep@head.fcm.unicamp.br

CEP, 21/05/02
(Grupo III)

PARECER PROJETO: N° 166/2002

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "ESTUDO TRANSVERSAL DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E DOS METABOLISMOS GLICÍDICOS E LIPÍDICOS DA SÍNDROME DE TURNER"
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Gil Guerra Junior
INSTITUIÇÃO: Departamento de Pediatria/UNICAMP/FCM
APRESENTAÇÃO AO CEP: 27/03/2002

II - OBJETIVOS

Avaliar, em um corte transversal, a composição corporal, o metabolismo lipídico e glicídico das pacientes com síndrome de Turner em acompanhamento no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica da UNICAMP e correlacionar com, idade, índice de massa corporal de familiares, presença de desenvolvimento puberal, utilização de estrógenos, presença de hipertensão arterial sistêmica.

III - SUMÁRIO

Nesta pesquisa de corte transversal serão estudados 50 indivíduos com diagnóstico de síndrome de Turner atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas (HC) da Unicamp. Para participar da pesquisa os pacientes ou responsável deverão autorizar mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Critérios de exclusão: pacientes com uso prévio de hormônio de crescimento e/ou esteróides anabolizantes e hipotireoidismo descompensado.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

A pesquisa está descrita no documento em seus aspectos fundamentais: Antecedentes na Literatura, Justificativa, Objetivos, Hipóteses, Material e Métodos. E quanto aos Aspectos Éticos serão respeitadas a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (1996) e suas complementares.

A metodologia utilizada para o estudo está correta com o tipo de pesquisa. As condições são favoráveis, pois já existem.

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 - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

- Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

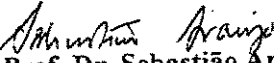
Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

Atenção: Projetos de Grupo I serão encaminhados à CONEP e só poderão ser iniciados após Parecer aprovatório desta.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na V Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 21 de maio de 2002.


Prof. Dr. Sebastião Araújo
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP



APÊNDICES

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

PROJETO: ESTUDO TRANSVERSAL DOS METABOLISMOS LIPÍDICO E GLICÍDICO NA SÍNDROME DE TURNER.

PESQUISADORES RESPONSÁVEIS:

Dra. Maria Cláudia de Araújo Armani (médica pediatra)

Prof. Dr. Gil Guerra Júnior

ENDEREÇO:

Departamento de Pediatria – FCM – UNICAMP

Caixa Postal 6111 – Cidade Universitária

Campinas – SP – CEP 13081-970

Fone/Fax: (19) 3788-7322

e-mail: mcarmani@itelefonica.com.br

Outro:

mcarmani@ig.com.br

IDENTIFICAÇÃO DA PACIENTE:

Nome:

Registro do Hospital:

Nome do responsável:

Endereço:

Bairro:

Cidade:

UF:

CEP:

Fone:

OBJETIVO DA PESQUISA:

Eu _____,
R.G.: _____, entendo que fui convidada a participar de um projeto de pesquisa, aprovado pelo Comitê de Ética da FCM-UNICAMP, envolvendo pacientes com síndrome de Turner. O sigilo será mantido por meio da identificação das pacientes por um código.

PROCEDIMENTO:

Eu entendo que, se concordar em participar desse estudo, os pesquisadores envolvidos farão perguntas a respeito de meus antecedentes médicos e familiares, bem como levantamento dos dados clínicos e laboratoriais presentes em meu prontuário médico. Também serei submetida a uma avaliação clínica com medidas antropométricas. Estou também ciente de que a coleta de sangue necessária para a avaliação do perfil lipídico, da glicemia e da dosagem de insulina será realizada junto com outras coletas que rotineiramente são feitas para o acompanhamento da minha doença. As pesquisas laboratoriais utilizando a amostra de sangue poderão ser feitas durante um período indeterminado após a coleta e, após a sua realização, essa amostra de sangue será destruída.

RISCO E DESCONFORTO:

Para a realização dos exames de sangue serão necessários cerca de 20 ml de sangue venoso, obtidos em uma única coleta. Os riscos associados a esse procedimentos são mínimos, podendo ocorrer dor e/ou manchas rochas (equimoses) no local da coleta de sangue. O desconforto será mínimo, pois, em geral, essa coleta será realizada de veia do braço, por profissional treinado e devidamente habilitado para realizá-la.

VANTAGENS:

Eu entendo que obterei com minha participação no estudo a vantagem de confirmar ou não a presença de fatores de risco para doença cardiovascular, os quais podem estar associados à minha doença, como: obesidade, hipertensão arterial, hipercolesterolemia e resistência insulínica, entre outros. Os resultados dos estudos deverão ser transmitidos durante meu acompanhamento no Ambulatório de atendimento médico, e serei orientada pela equipe médica como proceder para diminuir o risco de doença cardiovascular, com o tratamento ou controle destes achados.

SIGILO:

Eu entendo que toda informação médica, assim como os resultados desse projeto de pesquisa, farão parte de meu prontuário médico e serão submetidos aos regulamentos do Hospital, referentes ao sigilo da informação médica. Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será mencionado.

FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL:

Eu entendo que posso requisitar informações adicionais referentes ao estudo a qualquer momento. A médica responsável, Dra. Maria Cláudia A Armani, fone (19) 37887322, estará disponível para responder às minhas questões e preocupações.

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO:

Eu entendo que minha participação nesse projeto de pesquisa é voluntária e que posso recusar ou retirar meu consentimento a qualquer momento (incluindo a retirada da amostra de sangue), sem comprometer os cuidados médicos que recebo atualmente ou receberei no futuro. Eu reconheço também que a Dra. Maria Cláudia A Armani pode interromper minha participação nesse estudo a qualquer momento que julgar apropriado.

Nome da participante: _____

Assinatura da participante: _____

Nome da testemunha: _____

Assinatura da testemunha: _____

Local e Data: _____

RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:

Eu expliquei à _____ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo. Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento à participante.

Nome do pesquisador: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Local e Data: _____

PROTOCOLO DO ESTUDO

Nome: _____ HC: _____

Data de nascimento: _____ Data da 1ª consulta no projeto: _____ Cariótipo: _____

Dados pessoais:

Desenvolvimento puberal espontâneo: () não () sim: telarca: grau _____, iniciada aos _____ anos;

pubarca: grau _____, iniciada aos _____ anos; menarca: aos _____ anos com ciclos _____

Uso de medicamentos: _____, desde _____ anos, dose _____

Hipotireoidismo: () não () sim: Há quantos anos em tratamento (tto)? _____

Controle: () não () sim

Doença cardíaca: () não () sim: Qual: _____ Tto: _____

Doença renal: () não () sim: Qual: _____ Tto: _____

HAS: () não () sim: Tto: _____

Diabetes: () não () sim: Tto: _____

Dislipemia: () não () sim: Tto: _____

Obesidade: () não () sim: Tto: _____

Dados familiares:

Pai: Peso _____ Estatura _____ Mãe: Peso _____ Estatura _____

Irmãos: _____

Data	PA	Peso	A pé	IMC

Data	T4 L	TSH	COL	TRG	HDL	LDL

Data	Glicemia	Insulina	HOMA	QUICKI

DADOS RESUMIDOS DAS 35 PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER DESTE ESTUDO

	HC	Idade (anos)	Peso (Kg)	Estatura (cm)	Cariótipo	Telarca	Reposição estrogênica	T4L (ng/dL)	TSH (μUI/mL)	Cintura (cm)	Quadril (cm)	Colesterol (mg%)	HDL (mg%)	Triglicérides (mg%)	Glicemia (mg/dL)	Insulinemia (μUI/mL)
1	6742214	8,0	23,8	120,7	45,X	I	N	1,76	8,81	53,5	66,0	145,0	53,0	60,0	82,0	2,0
2	4131942	18,0	56,5	149,2	45,X	IV	S	1,25	1,87	76,5	95,5	144,0	49,0	105,0	85,0	5,3
3	4078758	18,0	69,2	141,0	45,X/46,XX	IV	S	1,21	2,42	104,5	105,0	256,0	51,0	601,0	91,0	13,1
4	7139460	12,0	22,7	131,2	45,X/46,XX	I	N	1,97	6,70	50,0	65,0	174,0	58,0	104,0	94,0	2,9
5	6393104	12,0	22,7	134,0	45,X/46,XX	I	N	1,49	3,59	53,0	64,5	248,0	60,0	129,0	96,0	2,9
6	1771664	23,0	55,2	142,7	45,X/46,XX	IV	S	1,23	1,38	75,0	92,0	226,0	61,0	86,0	86,0	2,4
7	5543065	17,0	39,7	143,7	45,X	I	S	1,36	5,48	68,0	80,0	169,0	74,0	45,0	95,0	7,5
8	3472141	11,0	31,8	125,7	45,X/46,XX	I	N	1,78	0,28	71,5	75,5	162,0	40,0	81,0	71,0	3,2
9	8406632	15,0	49,5	139,5	45,X	I	N	1,15	5,60	81,0	90,0	197,0	60,0	42,0	73,0	3,0
10	8104913	33,0	52,4	151,0	45,X/46,XX	IV	S	1,48	2,82	70,0	93,0	205,0	59,0	110,0	89,0	3,4
11	1528647	18,0	55,9	137,5	45,X	IV	S	1,09	4,57	87,0	102,0	269,0	126,0	184,0	73,0	6,6
12	4078003	10,0	25,4	124,8	45,X	I	N	1,10	5,60	53,0	65,5	200,0	72,0	62,0	88,0	2,1
13	7507732	17,0	45,0	153,0	45,X/47,XX	II	S	1,15	6,02	72,5	87,0	187,0	55,0	111,0	84,0	13,7
14	7286897	14,0	54,7	144,4	45,X	I	N	1,02	3,31	88,0	92,0	190,0	53,0	82,00	82,0	7,1
15	1477125	23,0	32,4	136,0	45,X	IV	S	1,30	1,64	62,5	73,0	168,0	69,0	95,0	79,0	4,2

	HC	Idade (anos)	Peso (Kg)	Estatura (cm)	Cariótipo	Telarca	Reposição Estrogênica	T4L (ng/dL)	TSH (μUI/mL)	Cintura (cm)	Quadril (cm)	Colesterol (mg %)	HDL (mg %)	Triglicérides (mg %)	Glicemia (mg/dL)	Insulinemia (μUI/mL)
16	7923702	15,0	37,2	138,0	45,X/46,XX	II	N	1,24	2,18	64,0	81,0	139,0	41,0	50,0	88,0	5,8
17	4277176	21,0	35,8	141,5	45,X/46,X(r)	IV	S	1,80	1,60	65,5	74,5	180,0	60,0	88,0	80,0	2,0
18	6320907	17,0	40,0	148,0	46,X,i(Xq)	III	S	1,21	3,30	67,0	85,0	216,0	70,0	195,0	80,0	6,7
19	8038879	10,0	21,4	114,5	45,X/46,X(r)	I	N	1,43	6,72	56,0	60,0	152,0	50,0	74,0	80,0	2,0
20	5353452	23,0	45,7	140,0	45,X	III	S	1,44	0,07	76,0	87,0	216,0	58,0	125,0	82,0	5,3
21	8247767	10,0	22,3	128,5	45,X/46,XX	I	N	1,67	3,44	55,0	63,0	118,0	40,0	81,0	73,0	3,4
22	5846158	33,0	70,9	163,0	45,X/46,XX	III	S	1,66	1,60	96,0	100,0	153,0	32,0	222,0	93,0	10,0
23	4717760	21,0	36,7	140,0	45,X	IV	S	1,19	1,15	63,0	76,5	169,0	83,0	98,0	88,0	7,8
24	7325233	43,0	66,1	140,0	45,X/46,XX/47,XXX/ 47,XX+mar(Y-)	IV	S	1,31	1,79	98,0	104,0	244,0	71,0	100,0	89,0	8,7
25	8213617	14,0	33,4	131,0	45,X/46,X,i(Xq)	II	N	1,38	3,60	88,0	74,5	135,0	43,0	65,0	84,0	3,7
26	4181006	23,0	51,3	147,6	45,X	IV	S	0,99	4,08	71,0	90,0	140,0	44,0	154,0	73,0	4,3
27	7932367	8,0	21,3	114,0	45,X	I	N	1,51	3,45	152,0	161,0	144,0	52,0	65,0	77,0	2,0
28	8266765	10,0	23,3	116,5	45,X	I	N	1,47	3,31	55,0	64,0	139,0	53,0	71,0	79,0	2,0
29	8213730	23,0	49,5	151,6	45,X	IV	N	1,50	4,87	78,0	87,0	235,0	54,0	84,0	81,0	2,6
30	5055046	8,0	21,0	114,2	45,X/46,XX	I	N	1,50	1,70	59,5	60,5	138,0	51,0	43,0	73,0	2,0
31	3019767	18,0	39,0	133,0	45,X	IV	S	1,18	3,24	72,0	79,0	228,0	43,0	134,0	75,0	11,1
32	5513028	18,0	49,7	143,5	45,X/46,XX	III	S	1,33	2,47	73,5	91,0	108,0	39,0	39,0	79,0	4,1
33	3003673	13,0	25,5	125,5	45,X	II	N	1,23	2,15	55,0	67,0	194,0	65,0	60,0	73,0	2,0
34	7548013	5,0	25,3	111,8	45,X	I	N	1,36	0,95	60,0	67,0	146,0	55,0	77,0	71,0	4,1
35	7240225	15,0	35,0	136,7	45,X/46,X,i(Xq)	I	N	2,32	0,12	68,0	77,0	153,0	53,0	67,0	83,0	2,0