

ANNELISE BARRETO DE CARVALHO

**FATORES ASSOCIADOS AO ENCAMINHAMENTO
DE PACIENTES COM SUSPEITA CLÍNICA DE SÍNDROME
DE TURNER A UM SERVIÇO UNIVERSITÁRIO
DE REFERÊNCIA**

CAMPINAS

Unicamp

2009

ANNELISE BARRETO DE CARVALHO

**FATORES ASSOCIADOS AO ENCAMINHAMENTO
DE PACIENTES COM SUSPEITA CLÍNICA DE SÍNDROME
DE TURNER A UM SERVIÇO UNIVERSITÁRIO
DE REFERÊNCIA**

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

ORIENTADORA: Profa. Dra. ANDRÉA TREVAS MACIEL-GUERRA

CAMPINAS

Unicamp

2009

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

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

C253f Carvalho, Annelise Barreto de
Fatores associados ao encaminhamento de pacientes com suspeita
clínica de Síndrome de Turner a um serviço universitário de referência
/ Annelise Barreto de Carvalho. Campinas, SP : [s.n.], 2009.

Orientador : Andréa Trevas Maciel-Guerra
Dissertação(Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Disgenesia gonadal. 2. Estatura. 3. Cromossomas -
aberrações. 4. Pediatria. I. Maciel-Guerra, Andréa Trevas. II.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
III. Título.

**Título em inglês : Factors associated to referral of patients with features of
turner syndrome to a tertiary reference center**

Keywords: • Gonadal Dysgenesis
• Stature
• Chromosome aberrations
• Pediatrics

Titulação: Mestre em Saúde da Criança e do adolescente
Área de concentração: Pediatria

Banca examinadora:

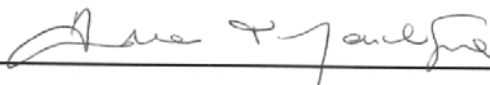
Profa. Dra. Andréa Trevas Maciel-Guerra
Profa. Dra. Angela Maria Spinola e Castro
Profa. Dra. Denise Barbieri Marmo

Data da defesa: 10-02-2009

Banca Examinadora da Tese de Mestrado

Orientador:

Prof.(a) Dr.(a) Andre Trevas Maciel Guerra



Membros:

1. Prof.(a) Dr.(a) Angela Maria Spinola e Castro



2. Prof.(a) Dr.(a) Denise Barbieri Marmo



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

Data: Fevereiro/2009

DEDICATÓRIA

*Sem dúvida, aos meus pais, Fred e Graça,
que com amor incondicional e apoio
constantes foram meus maiores
incentivadores.*

AGRADECIMENTOS

À Dra. Andréa Trevas Maciel Guerra, pela confiança, paciência, presença, e, principalmente, pelo incentivo em todos os momentos.

Ao Dr. Gil Guerra Junior e A Dra Sofia Helena Lemos Marine, pelos conhecimentos transmitidos durante minha residência médica e pelo apoio ao longo da realização deste trabalho.

Aos residentes do Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do HC – UNICAMP, pela ajuda na busca de prontuário e pelo incentivo em todos os momentos.

Aos companheiros da Pós-Graduação, pelos bons momentos, pelas sugestões e pelo estímulo.

Aos funcionários do Departamento de Genética Médica, sempre a disposição na ajuda na avaliação de prontuários.

Ao SAME, pela colaboração na seleção dos prontuários.

À Sra. Tathiane Krahenbuhl, secretária do CIPED – Centro de Investigação em Pediatria – da FCM/UNICAMP que sempre foi muito prestativa no auxiliou em aspectos burocráticos.

À FUNCAP- Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico - pelo apoio financeiro ao pesquisa.

À todos que estavam ao meu lado durante este anos me incentivando.

E, principalmente, a DEUS, pela sua presença cada vez mais constante em minha vida, me iluminando e me dando força para seguir sempre em frente.

Introdução: A Síndrome de Turner (ST) caracteriza-se pela presença de um cromossomo X e perda parcial ou total do segundo cromossomo sexual. Suas características mais comuns são baixa estatura e disgenesia gonadal. O diagnóstico precoce é fundamental para que as pacientes possam se beneficiar de diversas condutas específicas a serem tomadas quando necessário. **Objetivo:** analisar uma ampla casuística de pacientes com ST e a forma do encaminhamento de pacientes com essa suspeita clínica a um serviço de referência. **Sujeitos:** 425 pacientes do sexo feminino encaminhadas ao Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas para investigação de ST, no período de janeiro de 1989 a outubro de 2006. **Métodos:** Foram analisados os seguintes dados obtidos dos prontuários clínicos: constituição cromossômica, idade, estatura (em escore z) e estadio puberal no momento do diagnóstico, origem do encaminhamento (interno ou externo ao HC) e especialidade do médico que encaminhou.

Foi feita análise descritiva, comparação de pacientes com e sem ST e das pacientes com ST de acordo com a origem e a especialidade do médico, além de análise de correlação entre estatura e idade ao diagnóstico. **Resultados:** O diagnóstico de ST foi feito em 36,9% dos casos, com baixa frequência de cariótipos 45,X e predominância de aberrações estruturais. A média de idade ao diagnóstico da ST foi 12,01 anos, o escore z da estatura -3,09 e havia atraso puberal em 71,4% das 63 pacientes com mais de 13 anos. Os médicos pediatras foram os que mais encaminharam pacientes com suspeita desta síndrome, e aquelas provenientes de serviços externos tiveram com maior frequência diagnóstico confirmado de ST. Comparadas às demais, as pacientes com ST apresentavam maior déficit na estatura e maior frequência de atraso puberal. Dentre os casos de ST, as encaminhadas do próprio HC tinham estatura mais baixa que as de origem externa, porém com idade e frequência de atraso puberal semelhantes; as encaminhadas por pediatras eram mais jovens, porém com estatura e frequência de atraso puberal semelhantes às daquelas encaminhadas por não pediatras. Foi encontrada correlação linear negativa significativa entre a idade ao diagnóstico e a estatura no total de pacientes com ST, porém a ausência dessa correlação nos casos encaminhados por não pediatras sugere que esse grupo de pacientes, de

diagnóstico mais tardio, possa ter déficit estatural menos acentuado e atraso puberal nem sempre evidente **Discussão:** O presente trabalho mostrou alta frequência de casos de ST em serviço de referência, porém com diagnóstico ainda tardio na maioria dos casos e independente de serem provenientes ou não de serviços terciários. É necessário, portanto, divulgar entre pediatras e não pediatras em todos os níveis de atenção os conhecimentos necessários ao encaminhamento e diagnóstico precoce da ST.

Introduction: Turner syndrome (TS) is characterized by the presence of one X chromosome and partial or total lack of the second sex chromosome. Short stature and gonadal dysgenesis are the most frequent features. The early diagnosis is essential to allow appropriate management and institution of various therapeutic measures. **Aim:** To analyze a large sample of TS patients and to evaluate the referral of patients with clinical suspicion of this chromosome aberration. **Subjects:** 425 female patients referred to the Interdisciplinary Group of Disorders of sex development of the Faculty of medical sciences of the University of Campinas to investigate TS between January 1989 and October 2006. **Methods:** The following data were obtained from the medical records: chromosome constitution; age, height (zscore) and pubertal stage at diagnosis; origin of referral (from the University Hospital – UH – or outside services) and specialty of the physician who referred the patient. Descriptive analysis, followed by comparison between patients with and without TS and, among patients with TS, comparison according to origin and specialty of the physician. Correlation between age and height at diagnosis was also analyzed. **Results:** The diagnosis of TS was made in 36.9% of the cases, with low frequency of the 45,X karyotype and predominance of structural aberrations. Mean age of diagnosis was 12.01 years, height z score -3.09, and pubertal delay was found in 71.4% of the 63 patients aged more than 13 years. Pediatricians referred most patients, and the frequency of TS was higher among cases referred from outside services. When compared to the other patients of the sample, TS girls had shorter stature and higher frequency of pubertal delay. Among patients with TS, those referred from the UH had shorter stature but similar age and frequency of pubertal delay; those referred by pediatricians were younger, but stature and frequency of pubertal delay were similar to those referred by non-pediatricians. There was negative linear correlation between age and stature in the whole sample of girls with TS at diagnosis; however, absence of a similar correlation among girls referred by non-pediatricians suggests that in this group of patients, whose diagnosis was even more delayed, growth deficiency and puberty delay may be less evident. **Discussion:** The present work shows high frequency of TS in a reference service, but age at diagnosis is delayed in most cases, independent from its origin. Information about TS and the need for early diagnosis must be spread among pediatricians and non-pediatricians in all levels of health attention.

LISTA DE ABREVIATURAS

BE	Baixa estatura
CoAo	Coarctação da aorta
DGM	Departamento de Genética Médica
DP	Desvio-padrão
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
GIEDDS	Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo
GL	Grau de liberdade
HC	Hospital de Clínicas
Hgh	Hormônio de crescimento humano
IGF-1	Fator do Crescimento do Tipo Insulina 1
IGFB3	Proteína 3 de Ligação a Fator de Crescimento Insulin-Like
NST	Pacientes sem diagnóstico de síndrome de Turner
SISCRES	Sistema de análise do crescimento.
ST	Síndrome de Turner
TSH	Hormônio tirotrófico ou tiroestimulante
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
VAB	Válvula aórtica bicúspide

LISTA DE TABELAS

	PÁG.
Tabela 1- Frequência dos sinais dismórficos observados em pacientes com ST (SAVENDAHL e DAVENPORT, 2000).....	23
Tabela 2- Média de idade ao diagnóstico de ST em diferentes estudos.....	26
Tabela 3- Resultado dos cariótipos das 157 pacientes com ST diagnosticadas no ambulatório do GIEDDS de janeiro de 1989 a outubro de 2006 e da investigação molecular de seqüências de Y.....	40
Tabela 4- Idade das pacientes com e sem ST (em anos) ao diagnóstico.....	41
Tabela 5- Distribuição das pacientes com e sem ST de acordo com a faixa etária.....	41
Tabela 6- Estatura das pacientes com e sem ST (em escore z) ao diagnóstico.....	41
Tabela 7- Distribuição das pacientes com e sem ST de acordo com a estatura (em escore z) ao diagnóstico.....	42
Tabela 8- Presença de atraso puberal entre as pacientes com e sem ST com idade acima de 13 anos.....	42
Tabela 9- Origem das pacientes encaminhadas ao ambulatório do GIEDDS com e sem ST.....	43
Tabela 10- Especialidade do médico que encaminhou a paciente ao ambulatório do GIEDDS.....	44
Tabela 11- Idade das pacientes com ST ao diagnóstico de acordo com a origem do médico que fez o encaminhamento.....	47
Tabela 12- Distribuição das pacientes com ST de acordo com a origem do médico que fez o encaminhamento e a faixa etária.....	47

Tabela 13-	Estatura (em escore z) das pacientes com ST ao diagnóstico de acordo com a origem do médico que fez o encaminhamento.....	47
Tabela 14-	Distribuição das pacientes com ST de acordo com a origem do médico que fez o encaminhamento e a estatura (em escore z) ao diagnóstico.....	48
Tabela 15-	Presença de atraso puberal entre as pacientes com ST de acordo com a origem do médico que fez o encaminhamento.....	49
Tabela 16-	Idade das pacientes com ST ao diagnóstico de acordo com a especialidade do médico que fez o encaminhamento.....	50
Tabela 17-	Distribuição das pacientes com ST de acordo com especialidade do médico que fez o encaminhamento e a faixa etária.....	50
Tabela 18-	Estatura (em escore z) das pacientes com ST ao diagnóstico de acordo com a especialidade do médico que fez o encaminhamento.....	50
Tabela 19-	Distribuição das pacientes com ST de acordo com a especialidade do médico que fez o encaminhamento e a estatura (em escore z) ao diagnóstico.....	51
Tabela 20-	Presença de atraso puberal entre as pacientes com ST de acordo com a especialidade do médico que fez o encaminhamento.....	52
Tabela 21-	Distribuição das pacientes com ST de acordo com a faixa etária e a estatura ao diagnóstico.....	53
Tabela 22-	Distribuição das pacientes com ST encaminhadas por pediatras de acordo com a faixa etária e a estatura ao diagnóstico.....	54
Tabela 23-	Distribuição das pacientes com ST encaminhadas por não pediatras de acordo com a faixa etária e a estatura ao diagnóstico.....	54

LISTA DE FIGURAS

	PÁG.
Figura 1- Curva de crescimento de meninas normais e de portadoras da síndrome de Turner não tratadas (LYON <i>et al.</i> , 1985).....	20
Figura 2- Box-plot da idade das pacientes em relação ao diagnóstico.....	45
Figura 3- Box-plot da altura das pacientes em escore z em relação ao diagnóstico.....	46
Figura 4- Box-plot da idade das pacientes com ST ao diagnóstico em relação à origem do médico que fez o encaminhamento.....	48
Figura 5- Box-plot da altura das pacientes com ST ao diagnóstico (em escore z) em relação à origem do médico que fez o encaminhamento.....	49
Figura 6- Box-plot da idade ao diagnóstico das pacientes com ST de acordo com a especialidade do médico que fez o encaminhamento.....	51
Figura 7- Box-plot da altura das pacientes com ST ao diagnóstico (em escore z) de acordo com a especialidade do médico que fez o encaminhamento.....	52
Figura 8- Reta de regressão obtida a partir dos dados de idade e estatura (em escore z) ao diagnóstico de 155 pacientes com ST.....	53
Figura 9- Reta de regressão obtida a partir dos dados de idade e estatura (em escore z) ao diagnóstico de 79 pacientes com ST encaminhadas por pediatras.....	55
Figura 10- Reta de regressão obtida a partir dos dados de idade e estatura (em escore z) ao diagnóstico de 50 pacientes com ST encaminhadas por não pediatras.....	56

LISTA DE ANEXOS

	PÁG.
Anexo 1- Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da FCM – UNICAMP (439/2008).....	77
Anexo 2- Ficha padronizada.....	79

	PAG.
RESUMO	<i>vi</i>
ABSTRACT	<i>viii</i>
INTRODUÇÃO	15
Síndrome de Turner	16
Características clínicas.....	16
Averiguação e idade ao diagnóstico.....	24
A importância do diagnóstico precoce.....	27
O Grupo Interdisciplinas de Estudos da Determinação da Diferenciação do Sexo (GIEDDS)	28
JUSTIFICATIVA	30
OBJETIVOS	32
MATERIAL E MÉTODOS	34
Tipo de Estudo	35
Local do Estudo	35
Casuística	35
Metodologia	35
RESULTADOS	39
DISCUSSÃO	57
CONCLUSÃO	65
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67
ANEXOS	76

INTRODUÇÃO

Síndrome de Turner

A Síndrome de Turner (ST), cujos sinais clínicos cardinais são baixa estatura e hipogonadismo primário, acomete aproximadamente 1:2500 (HOOK *et al*, 1983) nascidas vivas e é considerada a aberração cromossômica mais freqüente no sexo feminino, uma vez que está presente em 1 a 2% de todas as concepções humanas (CHAPELLE, 1983).

Segundo OPITZ e PALLISTER (1979), foi provavelmente MORGAGNI, em 1768, o primeiro a descrever uma portadora da ST, cujo quadro clínico incluía baixa estatura e ausência de ovários. Caso semelhante foi descrito por ULLRICH em 1930 – uma paciente que além da baixa estatura apresentava mamilos hipoplásicos, *pterygium colli*, ptose palpebral, implantação baixa dos cabelos e *cubitus valgus*.

Em 1938, o médico endocrinologista HENRY H. TURNER, de Oklahoma-EUA, descreveu sete pacientes com características semelhantes: baixa estatura, hipogonadismo, pescoço alado e *cubitus valgus*. A partir desta descrição a síndrome passou a receber seu nome.

A ST é caracterizada citogeneticamente pela presença de um cromossomo X e pela perda total ou parcial do segundo cromossomo sexual. A constituição cromossômica clássica 45,X foi inicialmente reconhecida por FORD *et al.* (1959), porém hoje se sabe que esta síndrome está associada a grande variedade de achados citogenéticos, incluindo mosaicos sem aberração estrutural (como 45,X/46,XX, 45,X/47,XXX e 45,X/46,XY) e aberrações estruturais de cromossomos sexuais com ou sem mosaicismo com linhagem 45,X (isocromossomo de braço longo do cromossomo X – 46,X,i(Xq); deleção do braço curto do cromossomo X – 46,X,del(Xp); cromossomos X e Y em anel – 46,X,r(X) e 46,X,r(Y), entre outros).

Características clínicas

O fenótipo da ST é bastante variado, e os sinais mais evidentes para levantar a suspeita clínica dependem da faixa etária da paciente. A correlação entre cariótipo e fenótipo é freqüentemente objeto de estudo, porém com resultados controversos (WILSON *et al.*, 1990; TEMTAMY *et al.*, 1992).

Durante a gestação, a hipótese pode ser aventada em fetos femininos que apresentem aumento da translucência nuchal, higroma cístico na região do pescoço, hidropisia, encurtamento do fêmur, linfedema e anormalidades cardíacas e renais (PAPP *et al.*, 2006, BRONSHTEIN *et al.*, 2003; HAAK *et al.*, 2002). Apenas 1% dos fetos com ST chegam a termo, sendo que a maioria é abortada espontaneamente até o segundo trimestre de gravidez (HOOK *et al.*, 1983).

A presença de sinais dismórficos já pode ser evidente desde o nascimento, o que pode levar a suspeita clínica mais precoce. Na recém-nascida, a tríade caracterizada por excesso de pele no pescoço, linfedema de mãos e pés e comprimento significativamente abaixo do esperado para a idade gestacional é altamente sugestiva da ST (SAVENDAHL e DAVENPORT, 2000; DAVENPORT *et al.*, 2002; MORGAN *et al.*, 2007).

Dos dois a três anos de idade até o início da adolescência, a baixa estatura é a característica que mais freqüentemente leva à investigação desta síndrome; a partir de então, soma-se o atraso puberal decorrente da disgenesia gonadal.

As pacientes podem apresentar diversos sinais dismórficos em face, pescoço, tronco, membros e sistema tegumentar, e outros órgãos e sistemas também podem ser afetados, incluindo anomalias cardíacas, renais e de vias urinárias, doenças otológicas, hepatopatias, hipertensão, resistência insulínica e doenças auto-imunes, particularmente doenças tireoidianas.

Baixa estatura

A baixa estatura (BE) é definida como aquela abaixo do limite inferior da normalidade, ou seja, abaixo de dois desvios-padrão ou do percentil 3. Em relação à origem, pode ser por variações da normalidade (baixa estatura familiar e atraso constitucional do crescimento) ou dependente de outras causas, entre as quais distúrbios endócrinos, displasias ósseas, doenças crônicas, quadros sindrômicos, incluindo os de origem cromossômica, com destaque, no sexo feminino, para a ST, além da BE idiopática.

(CASSORLA e GAETE, 2002; TAHIROVIC e TOROMANOVIC, 2004; SIMM e WERTHER, 2005).

A investigação da origem de BE inclui anamnese minuciosa com coleta de dados pré-natais e neonatais, história alimentar atual e pregressa, história de doenças agudas e crônicas, uso de medicações, medidas anteriores de peso e estatura e dados de altura e desenvolvimento puberal dos pais. O exame físico requer atenção especial às medidas de peso e estatura, proporções corporais, presença de sinais dismórficos e de alterações nos diversos sistemas e aparelhos e estadiamento puberal. Doenças renais, pulmonares, cardíacas e gastrintestinais devem ser investigadas, e exames laboratoriais devem ser solicitados quando houver indicação específica. A avaliação de doenças endócrinas é complexa e exige a investigação de doenças tireoideanas, hipotálamo-hipofisárias, entre outras (CASSORLA e GAETE, 2002; TAHIROVIC e TOROMANOVIC, 2004).

Vários exames laboratoriais devem ser realizados, a juízo clínico, na investigação de BE, dentre eles hemograma completo, protoparasitológico de fezes, sumário de urina, velocidade de hemossedimentação, e mensuração dos níveis de albumina, ferritina, transaminases, uréia, creatinina, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, TSH, tiroxina livre, anticorpo antiendomísio, IGF-1, IGFBP3. Exames complementares de imagem costumam ser de grande auxílio na investigação. A radiografia de punho e mão esquerda para avaliação de idade óssea é essencial para avaliar a maturação esquelética e deve sempre ser solicitada. A ressonância nuclear magnética pode ainda estar indicada, a juízo clínico, para avaliação das regiões selar e supra-selar (CASSORLA e GAETE, 2002; EVANS e GREGORY, 2004; TAHIROVIC e TOROMANOVIC, 2004; SIMM e WERTHER, 2005; GROTE, 2008; JORGE, 2008).

Finalmente, a análise genética de indivíduos com BE por meio do exame de cariótipo tem suas indicações específicas – devido ao custo alto e à dificuldade de obter o exame em serviços públicos, a solicitação desse exame deve ser bem direcionada (GICQUEL *et al.*, 1998; JORGE, 2008).

No caso da ST, o crescimento já está comprometido desde a vida intra-uterina. O comprimento médio ao nascer é de 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; MAZZANTI *et al.*, 1994).

Nos dois primeiros anos de vida já pode ser verificada diminuição da velocidade de crescimento (DAVENPORT, 1999), porém esta redução é mais acentuada a partir do terceiro ano e associa-se, ainda, a atraso progressivo da maturação óssea (RANKE *et al.*, 1983). Por volta de cinco a seis anos de idade, a estatura está em torno do terceiro percentil (LYON *et al.*, 1985; RANKE, 2001; ROSS, 2001). O período de crescimento pode prolongar-se até 20 a 22 anos, mas sem o típico estirão de crescimento observado na população normal (RANKE *et al.*, 1983). A Figura 1 mostra a curva de crescimento de meninas normais e daquelas portadoras da ST, construída por LYON *et al.* (1985).

A frequência de BE na ST varia entre 95% (SAENGER, 1993) e 100% (LIPPE, 1982); esta é considerada uma das principais queixas das pacientes e de seus familiares. Em revisão realizada por LEMOS-MARINI *et al.* (2007), a média de altura final em estudos internacionais variou de 136,4 a 148,7cm entre pacientes sem uso de hGH. Já em estudo brasileiro realizado por esses mesmos autores com 58 pacientes atendidas em diversos serviços do HC da UNICAMP, a altura final foi 144,8cm. 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; LEMOS-MARINI *et al.*, 2007).

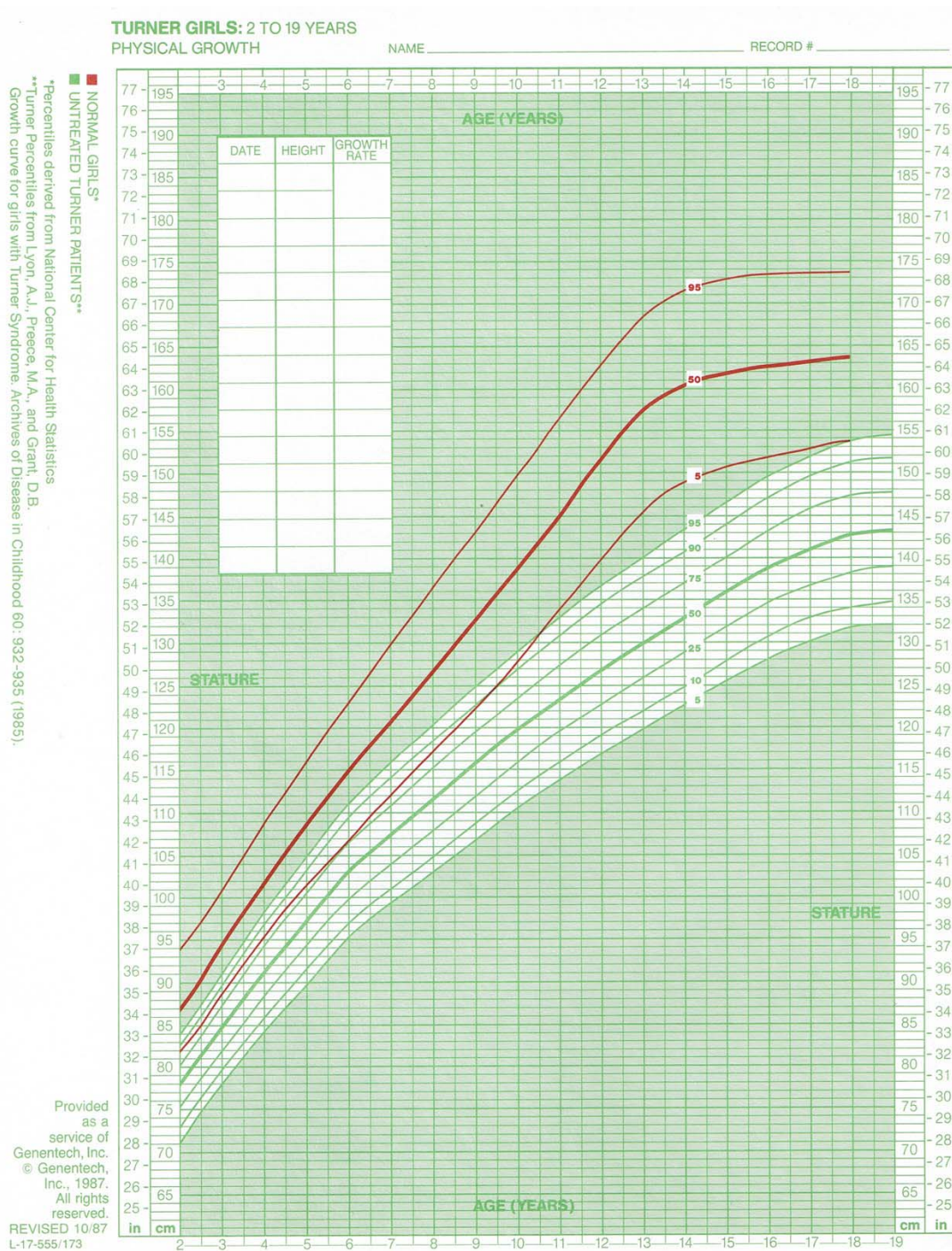


Figura 1- Curva de crescimento de meninas normais e de portadoras da síndrome de Turner não tratadas (LYON *et al.*, 1985) (imagem obtida em <http://www.magicfoundation.org/downloads/turnersgrowthchart219yearsmed545.pdf>).

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. Esse gene, altamente expresso em células do primeiro e segundo arcos faríngeos e no desenvolvimento dos membros, exerce sua ação durante todo o desenvolvimento esquelético. Inicialmente, reprime a diferenciação dos condrócitos; ao fim do desenvolvimento, retarda a fusão das cartilagens de crescimento (MUNNS *et al.*, 2004).

Vários esquemas terapêuticos para promover o crescimento dessas pacientes vêm sendo propostos há varias décadas, incluindo o uso de hormônio do crescimento (hGH), esteróides anabolizantes e estrógenos em baixas doses (STEPHURE, 2005).

Disgenesia gonadal

A disgenesia gonadal é definida como ausência de células germinativas em gônadas, sendo o ovário substituído por fita fibrosa (WILSON e GRIFFIN, 2002). A ausência de estruturas foliculares nessas gônadas as destitui, também, de atividade endócrina (BARACAT, 1995). Dessa forma, na idade puberal, a concentração de estrógeno permanece baixa devido a insuficiência ovariana primária; concomitantemente, os níveis de gonadotrofinas plasmáticas elevam-se.

Na maioria das pacientes com ST, a presença de gônadas disgenéticas leva a hipogonadismo primário (hipergonadotrófico) e a esterilidade. Nesses casos, é necessária terapia de reposição hormonal com o objetivo primordial de desenvolvimento de caracteres sexuais secundários, além da manutenção das massas óssea e muscular e diminuição do risco de doença cardiovascular (SAENGER, 1996).

No entanto, desenvolvimento puberal espontâneo pode ocorrer em 15,4 a 33,5% delas (MAZZANTI *et al.*, 1994; BOECHAT *et al.*, 1996; PASQUINO *et al.*, 1997) – desde apenas telarca discreta até puberdade completa. Menarca espontânea ocorre em 10 a 20%

dos casos, sendo menos freqüente nas pacientes com cariótipo 45,X (HALL *et al.*, 1990; PASQUINO *et al.*, 1997). Gestações espontâneas vêm sendo observadas em 1 a 2% dos casos (SURI *et al.*, 1995), sendo que cerca da metade das pacientes que engravidam sofrem abortamento ou geram conceptos com malformações ou cromossomopatias (KAWAGOE *et al.*, 1993).

Nos casos de ST em cuja constituição cromossômica há um ou mais cromossomos Y íntegros ou estruturalmente anômalos – cerca de 2 a 5% das pacientes (LIPPE, 1996) – há risco de ocorrência de gonadoblastoma nas gônadas disgenéticas. Esse risco, atualmente estimado em 12%, faz com que haja indicação formal de remoção das gônadas tão logo seja feito o diagnóstico (BONDY, 2007). Assim sendo, nos casos em que o cariótipo detecta cromossomos marcadores (de origem indefinida), é fundamental o estudo molecular para a detecção de seqüências Y-específicas por PCR ou a realização de hibridação *in situ* (FISH) com sondas também específicas para esse cromossomo.

Anomalias congênicas e adquiridas

O fenótipo da ST é extremamente variável – desde casos “típicos” com todos os sinais classicamente atribuídos à síndrome até aqueles praticamente destituídos de dismorfismos evidentes. Entre os sinais dismórficos associados à ST estão face triangular, implantação baixa e em tridente dos cabelos na nuca, pavilhões auriculares de implantação baixa e com rotação posterior, ptose palpebral, pregas epicânticas, micrognatia, retrognatismo, palato ogival, pescoço curto ou alado, tórax em escudo, peito escavado, aumento da distância intermamilar, *cubitus valgus*, *genu valgum*, hipoplasia de IV e V metacarpos e metatarsos, unhas hipoplásicas e(ou) hiperconvexas e múltiplos nevos pigmentados (SAVENDAHL e DAVENPORT, 2000). A freqüência desses sinais pode ser observada na Tabela 1.

Nos últimos 15 anos, a maioria dos estudos situa entre 20 e 30% a freqüência de pacientes com ST que apresentam malformações cardíacas, sendo coarctação da aorta (CoAo) e válvula aórtica bicúspide (VAB) as anomalias estruturais mais comuns (HOU *et al.*, 1993; GØTZSCHE *et al.*, 1994; MAZZANTI e CACCIARI, 1998;

PRANDSTRALLER *et al.*, 1999; VÖLKL *et al.*, 2005). Há ainda alta prevalência de anomalias de condução e repolarização ao eletrocardiograma (BONDY *et al.*, 2006).

Cerca de 30 a 40% das pacientes com ST têm ainda alguma malformação renal ou de vias urinárias, sendo anomalias de rotação e duplicidade do sistema coletor as mais comumente encontradas (LIPPE *et al.*, 1988; BILGE *et al.*, 2000; CHANG *et al.*, 2000).

Tabela 1- Frequência dos sinais dismórficos observados em pacientes com ST (SAVENDAHL e DAVENPORT, 2000).

Sinal dismórfico	Frequência (%)
Hipoplasia ungueal	75
Palato ogival	71
Retrognatismo	55
<i>Cubitus valgus</i>	47
Pregas epicânticas	44
Múltiplos nevos pigmentados	44
Pescoço alado	44
Encurtamento do IV metacarpo	33
Estrabismo	32
Peito escavado	24

Entre as doenças adquiridas mais freqüentemente observadas na ST está a hipoacusia, cuja freqüência aumenta com o avanço da idade e pode ser condutiva (por otite média recorrente) neurosensorial ou mista (SCULERATI *et al.*, 1990; SCULERATI *et al.*, 1996). Há ainda aumento na freqüência de doenças auto-imunes, como tireoidite linfocítica crônica, hipertireoidismo, vitiligo, alopecia (LIPPE, 1991). A tireoidite linfocítica crônica (tireoidite de Hashimoto) é observada em cerca de 30% das pacientes, sendo que 10% apresentam hipotireoidismo (MEDEIROS *et al.*, 2000). Há também maior freqüência de doença de Crohn e retocolite ulcerativa (MANZIONE *et al.*, 1988).

Pode ainda haver hipertensão essencial, não associada a CoAo ou a lesões renais estruturais evidentes (LIPPE, 1996), intolerância aos carboidratos (TANAKA *et al.*, 1993), dislipidemia e tendência a obesidade (ROSS *et al.*, 1995;

GRAVHOLT *et al.*, 1998) e osteoporose (COSTA *et al.*, 2002). Essas pacientes têm risco relativo de 1,1 de desenvolverem neoplasias em comparação com a população em geral, sendo as mais freqüentes as neoplasias de cólon (SANDBERG, 1993; HASLE *et al.*, 1996).

Aspectos psicossociais

Sabe-se hoje que, de um modo geral, a inteligência das portadoras da ST é normal, semelhante à dos demais membros da família (LIPPE, 1996), embora inicialmente se acreditasse que a deficiência mental estivesse freqüentemente associada a esta síndrome (FERGUSSON-SMITH, 1965).

No entanto, os sinais clínicos associados à ST podem trazer diversas conseqüências adversas sobre o funcionamento psicológico e social dessas pacientes, como ansiedade, depressão, imaturidade, problemas de relacionamento interpessoal e amoroso, dificuldades específicas de aprendizagem, baixa auto-estima, déficit de atenção/ hiperatividade, timidez e comportamento agressivo (SUZIGAN, 2008).

Averiguação e idade ao diagnóstico

Médicos de diversas especialidades podem se deparar com pacientes do sexo feminino cuja queixa principal é relacionada a características sabidamente típicas da ST e que são menos freqüentes – ou mesmo raras – na população em geral: endocrinologistas (alterações tireoideanas, hipogonadismo, baixa estatura); ginecologistas (hipogonadismo); cardiologistas (CoAo, VAB); nefrologistas (anomalias renais e de vias urinárias); cirurgiões plásticos (pescoço alado), otorrinolaringologistas (otites de repetições e hipoacusia).

No entanto, é o pediatra quem se encontra em posição privilegiada para formular a hipótese de ST, não só por ter entre suas atribuições a avaliação rotineira do crescimento, mas também por concentrar as informações referentes à presença das demais alterações de outros sistemas. Embora a variabilidade fenotípica da ST faça com que muitas

pacientes não apresentem sinais clínicos evidentes, a baixa estatura é o sinal mais constante nessa síndrome, encontrada em praticamente todos os casos de monossomia do X e em 96% daqueles com mosaïcismo ou aberração estrutural do cromossomo X (LIPPE, 1991; SURI *et al.*, 1995; RANKE, 2001; ROSS, 2001).

Nesse sentido, alguns estudos buscaram estimar a frequência de ST em crianças com BE. VIGUETTI e MACIEL-GUERRA (1994), analisando o cariótipo de 38 meninas com BE proporcionada e bom desenvolvimento neuropsicomotor atendidas no Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), verificaram que uma em cada oito (12,5%) tinham ST.

LAM *et al.* (2002) realizaram estudo retrospectivo sobre o resultado da análise do cariótipo de 353 crianças de ambos os sexos com BE. Foram encontradas alterações cromossômicas em 18,98% dessas crianças; no grupo do sexo feminino, 18,91% tinham ST e 2,49% outras alterações cromossômicas.

Em estudo realizado na Espanha por MORENO-GARCIA *et al.* (2005), a análise cromossômica de 972 pacientes com BE revelou maior frequência de alterações cromossômicas em meninas (9,87%) que em meninos (2,77%). Em meninas com BE isolada, 3,9% apresentavam cromossomopatias, enquanto que nos casos associados a amenorréia e alterações fenotípicas a frequência foi de 77,78%, sendo que em 77,46% dos casos tratava-se de ST.

A realização de cariótipo em meninas com BE não é, porém, consenso na literatura. Enquanto alguns autores recomendam a realização de cariótipo em todas as meninas com BE de origem indefinida (VIGUETTI e MACIEL-GUERRA, 1994; SAVENDAHL e DAVENPORT, 2000), outros discordam dessa posição (EGGERT *et al.*, 1990; PARTSCH *et al.*, 2002). Enquanto não se estabelece um consenso a esse respeito, o diagnóstico da ST costuma ser realizado em média sete anos após a BE estar clinicamente evidente nas curvas de crescimento (SAVENDAHL *et al.*, 2000).

O diagnóstico pré-natal de ST é pouco frequente. SAVENDAHL e DAVENPORT (2000) estudaram 81 pacientes com ST, sendo que dos nove casos (11,1%) de diagnóstico pré-natal apenas dois foram por características fetais sugestivas dessa

síndrome, sendo os demais diagnosticados de modo incidental. Entre 1990 e 2004, PAPP *et al.* (2006), na Hungria, diagnosticaram ST em 69 de 22.150 fetos analisados. BAENA *et al.* (2004), por sua vez, encontraram 125 casos (7,2%) de ST entre 1.738 fetos com anormalidades cromossômicas.

Como a suspeita de ST ocorre principalmente por BE, grande parte dos casos costuma ser diagnosticada na infância. A Tabela 2 mostra a média de idade em que foi feito o diagnóstico em alguns estudos realizados em diferentes países. Nesta Tabela é possível verificar que houve queda acentuada da idade ao diagnóstico nos anos 1990. No amplo estudo realizado por STOCHHOLM *et al.* (2006) na Dinamarca com 781 pacientes diagnosticadas entre 1970 a 2001, os autores também demonstraram haver queda estatisticamente significativa na idade ao diagnóstico ao longo do tempo, embora não mencionem os valores médios em cada década.

São poucos os trabalhos brasileiros que enfatizam a idade ao diagnóstico. GUIMARÃES (2001) analisaram uma casuística de 60 pacientes com ST com idades variando do período pré-natal até 49 anos; infelizmente, nesse estudo não há informações sobre a média de idade ao diagnóstico. MACIEL-GUERRA (1998), analisando a casuística de ST do Departamento de Genética Médica (DGM) da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da UNICAMP, verificou que, após queda acentuada na idade ao diagnóstico nas décadas de 1970 e 1980, houve estabilização nos anos 1990 em torno de 12 anos de idade.

Tabela 2- Média de idade ao diagnóstico de ST em diferentes estudos.

Referência	País	Período	No. de pacientes	Idade (anos)
MASSA, 1991	Bélgica	1972-1988	100	12,9
SAVENDAHL, 2000	Suécia	1994-1998	81	7,7
MASSA <i>et al.</i> , 2005	Bélgica	1991-2002	242	6,6
STOCHHOLM, 2006	Dinamarca	1970-2001	781	15,1
JEZ <i>et al.</i> , 2007	Polônia	(*)	177	8,5

(*) sem informação do período de realização do estudo

A importância do diagnóstico precoce

O diagnóstico precoce da ST é de fundamental importância para estabelecer o diagnóstico da origem da BE, aumentar as chances de sucesso da terapêutica com hGH e evitar o atraso puberal. Permite, ainda, que sejam também precocemente diagnosticadas anomalias associadas a essa síndrome e, quando necessário, instituído tratamento. Finalmente, se houver risco aumentado de tumores malignos nas gônadas disgenéticas, a gonadectomia profilática poderá ser realizada precocemente.

A terapêutica com hGH em doses adequadas pode melhorar a altura final das portadoras de ST; no entanto, este benefício depende também de início precoce da terapêutica (STEPHURE, 2005; VAN PAREREN *et al.*, 2003).

Devido à disgenesia gonadal, presente na maioria das pacientes, é necessário instituir reposição estrogênica; o atraso na reposição hormonal implica em mantê-las em infantilismo sexual e atrasar sua maturação óssea. Além disso, os estrogênios são essenciais para a formação e estabilização do conteúdo mineral ósseo – sua deficiência impede a modulação adequada dos processos de formação e reabsorção óssea, com conseqüente perda óssea e osteoporose (ODELL e HEATH, 1993).

Embora a maioria das anomalias cardiovasculares seja inicialmente assintomática, o atraso no diagnóstico pode levar a complicações agudas e crônicas. No caso da VAB, por exemplo, mesmo o indivíduo assintomático tem risco aumentado de endocardite infecciosa, disfunção valvular (estenose ou insuficiência) e aneurisma aórtico, o que pode requerer intervenção para prevenir dissecação ou ruptura (SACHDEV *et al.*, 2008; GRAVHOLT, 2002). A CoAo, por sua vez, é considerada a anomalia cardíaca mais grave em portadoras de ST, e pode levar a dissecação aórtica, ruptura e óbito precoce e repentino, principalmente quando associada a VAB, dilatação da aorta ascendente e hipertensão arterial sistêmica associada (GRAVHOLT *et al.*, 2006; BADMANABAN *et al.*, 2003).

As alterações renais e de vias urinárias estruturais também costumam ser inicialmente assintomáticas, mas podem resultar em maior risco de hipertensão arterial sistêmica, infecção do trato urinário e hidronefrose (BILGE *et al.*, 2000; SAENGER, 1993).

Finalmente, a possibilidade de desenvolvimento de gonadoblastomas e(ou) disgerminomas em gônadas disgenéticas deverá ser sempre considerado em pacientes que apresentam cromossomo Y, íntegro ou não, em sua constituição cromossômica. Devido ao risco aumentado dessas neoplasias, a realização precoce do exame de cariótipo é fundamental para que as pacientes se beneficiem da gonadectomia profilática (BIANCO *et al.*, 2006).

O grupo interdisciplinas de estudos da determinação e diferenciação do sexo (GIEDDS)

O GIEDDS foi criado em 1988 por médicos das áreas de pediatria, genética e endocrinologia com o objetivo de centralizar as atividades de assistência de pesquisa dos distúrbios de diferenciação do sexo. Profissionais de outras áreas se juntaram ao grupo: psicologia, cirurgia pediátrica, serviço social, radiologia, patologia e medicina legal, além de pesquisadores da área de biologia molecular.

Entre seus objetivos está dinamizar o atendimento de pacientes com alterações na determinação ou diferenciação do sexo com condutas padronizadas para as diversas patologias da área, entre as quais se inclui a ST.

O Departamento de Genética Médica é o responsável pela realização dos exames de cariótipo no Hospital de Clínicas da UNICAMP. Nos casos de suspeita de ST (por baixa estatura e(ou) hipogonadismo e(ou) dismorfismos e malformações característicos dessa síndrome) as pacientes são encaminhadas por meio da triagem do Serviço de Genética Clínica ao ambulatório do GIEDDS. Nesse serviço, após avaliação clínica, a equipe médica decide a respeito da indicação do exame do cariótipo. Habitualmente, este só não é realizado quando há características clínicas compatíveis com quadros sindrômicos de origem não cromossômica.

Até meados de 2006 esse grupo atendeu mais de 1.000 pacientes; destes, quase 50% foram encaminhados para investigação de ST. No decorrer de todo o período (1988-2006) o ambulatório do GIEDDS funcionou nas instalações do ambulatório de

Pediatria do HC, e a avaliação clínica e citogenética das pacientes foi realizada de maneira padronizada, o que fornece uma oportunidade ímpar para análise das circunstâncias que envolvem o diagnóstico dessa síndrome.

JUSTIFICATIVA

Como já foi dito, o diagnóstico precoce é fundamental para as pacientes com ST. No entanto, embora seu sinal mais constante – a BE – permita o diagnóstico precoce, na prática clínica é ainda freqüente que as pacientes só realizem o exame de cariótipo tardiamente, quando já se manifesta o segundo sinal em ordem de freqüência: o atraso puberal.

As casuísticas brasileiras de ST costumam enfatizar aspectos clínicos ou laboratoriais específicos dessa síndrome, como doença tireoideana auto-imune (MEDEIROS *et al.*, 2000), densidade mineral óssea (COSTA *et al.*, 2002) e altura final espontânea (LEMOS-MARINI *et al.*, 2007). Uma revisão aprofundada da literatura não permite detectar, porém, trabalhos realizados em nosso meio que investiguem as características das pacientes no momento do diagnóstico e a forma como é feito o encaminhamento ao serviço de referência.

Várias são as especialidades médicas que encaminham pacientes com suspeita de ST a serviços de referência, como o GIEDDS. Parte desses encaminhamentos é realizada por profissionais do próprio HC da UNICAMP e parte provém de serviços de atenção primária e secundária. Ao investigar as características dessas pacientes no momento do diagnóstico, bem como as características desses profissionais, será possível direcionar os esforços no sentido de divulgar, junto à classe médica, informações que permitam uma suspeita clínica mais precoce e, desse modo, permitam que maior número de pacientes seja beneficiado pelo seguimento adequado desde cedo.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Analisar uma ampla casuística de pacientes com suspeita de ST e realizar uma análise crítica sobre as condições do encaminhamento de pacientes com essa suspeita clínica a um serviço de referência.

Objetivos específicos

Verificar a frequência de casos de ST entre pacientes encaminhadas a um serviço de referência com essa suspeita clínica e a frequência das diversas constituições cromossômicas associadas a essa síndrome.

Verificar as características das pacientes com ST em relação a idade, estatura e presença de atraso puberal no momento do diagnóstico e o perfil dos médicos responsáveis pelo seu encaminhamento, além de compará-las àquelas em que a hipótese de ST não foi confirmada.

Verificar a relação entre idade e estatura das portadoras da ST.

MATERIAL E MÉTODOS

Tipo de estudo

Foi realizado estudo retrospectivo com dados colhidos em nosso serviço, que estavam disponíveis nos prontuários das pacientes.

Local de estudo

O estudo foi realizado no Departamento de Genética Médica da FCM – UNICAMP, sede do GIEDDS, e no HC da UNICAMP.

Casuística

Foram avaliados os prontuários de 425 pacientes do sexo feminino encaminhadas ao ambulatório do GIEDDS para investigação de ST e que realizaram o cariótipo no período de janeiro de 1989 a outubro de 2006. Essas pacientes foram encaminhadas por baixa estatura e(ou) hipogonadismo e(ou) por apresentarem dismorfismos e malformações característicos dessa síndrome. Dentre elas, 157 haviam tido diagnóstico confirmado de ST. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM – UNICAMP, parecer 439/2008 (Anexo 1).

Metodologia

Dados obtidos dos prontuários

Foram obtidos dos prontuários das pacientes os seguintes dados:

- em relação à paciente: idade na primeira consulta no ambulatório do GIEDDS, quando rotineiramente é colhido o exame de cariótipo (*considerada, portanto, neste trabalho, como idade ao diagnóstico*) e na primeira consulta no HC (encaminhamentos internos); peso, estatura e estadio puberal ao diagnóstico; e resultado do exame do cariótipo e da investigação molecular de seqüências do cromossomo Y;
- em relação ao médico que encaminhou a paciente: origem e especialidade.

Dados da paciente

Idade ao diagnóstico: expressa em decimal.

Idade na primeira consulta no HC (nos casos em que o encaminhamento foi interno): expressa em decimal.

A diferença entre a idade ao diagnóstico e a da primeira consulta no HC representa o tempo despendido no hospital terciário até que a paciente fosse avaliada nesse serviço.

Estatura no momento do diagnóstico: a altura foi obtida pelo médico examinador ou por profissional de enfermagem, previamente treinada, do ambulatório de Pediatria do HC – UNICAMP. Para obtenção da altura foram utilizados antropômetro vertical (para as pacientes maiores de dois anos) ou horizontal (para as menores de dois anos).

Desenvolvimento puberal na primeira consulta no GIEDDS (no momento do diagnóstico): com base nos dados de estadiamento puberal espontâneo segundo a classificação de MARSHALL e TANNER (1969) e nos dados de história clínica nas pacientes que já faziam reposição de hormônios sexuais, foi definido como atraso puberal a ausência de telarca após 13 anos de idade e(ou) de menarca após 16 anos (COLLI, 1986). Assim sendo, essa variável foi válida apenas para pacientes com mais de 13 anos de idade.

Resultado do exame de cariótipo: somente foram incluídas no estudo as pacientes cujo cariótipo foi realizado no Laboratório de Citogenética Humana do Departamento de Genética Médica da FCM – UNICAMP. A constituição cromossômica foi classificada como compatível ou não com o diagnóstico de ST (Grupos ST e NST, respectivamente). Neste segundo grupo estão incluídas pacientes com cariótipo normal (a maioria) e alguns casos de aberrações cromossômicas não associadas à ST. A investigação da presença de seqüências do cromossomo Y, indicada em pacientes com fragmentos cromossômicos de origem indefinida (cromossomos marcadores) e naquelas com cariótipo 45,X, foi realizada no Laboratório de Genética Humana do Centro de Biologia Molecular e Engenharia Genética (CBMEG) da UNICAMP, sob a coordenação da Profa. Dra. Maricilda Palandi de Mello.

Dados do médico que encaminhou a paciente

Origem: se interna ou externa ao HC – UNICAMP.

Especialidade: de acordo com ela, as pacientes foram divididas em dois grupos com a finalidade de análise estatística: pediatras (geral, endocrinologista, outras especialidades); e não pediatras (endocrinologista, ginecologista, geneticista, clínico geral, outros).

Todos os dados foram coletados dos prontuários e transcritos para ficha padronizada (Anexo 2) pela autora deste trabalho.

Transformação dos dados antropométricos em escores Z

A altura das pacientes 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 2000, por meio do programa **SISCRES - Sistema de análise do crescimento**. Versão Windows, 2002, de autoria de MORCILLO e LEMOS-MARINI.

Banco de dados e análise estatística

Foram analisadas as seguintes variáveis:

- constituição cromossômica;
- idade ao diagnóstico;
- tempo despendido dentro do HC (entre a primeira consulta nesse hospital e o diagnóstico no GIEDDS) nos casos de encaminhamento interno;
- estatura no momento do diagnóstico;

- atraso puberal no momento do diagnóstico (pacientes com mais de 13 anos de idade);
- origem do encaminhamento;
- especialidade do médico que encaminhou.

Foram analisados, entre as pacientes com ST, idade, tempo despendido dentro do HC, estatura e presença de atraso puberal ao diagnóstico, e origem e especialidade do médico que fez o encaminhamento. Em seguida, essas pacientes foram comparadas àquelas que não tiveram sua suspeita de ST confirmada por cariótipo em relação a essas mesmas variáveis.

Verificou-se ainda, entre pacientes com diagnóstico de ST, se a idade, estatura e presença de atraso puberal ao diagnóstico diferem de acordo com a origem e a especialidade do médico que encaminhou a paciente. Finalmente, verificou-se se havia correlação entre a idade e a estatura ao diagnóstico das pacientes com ST.

Os dados obtidos foram processados usando o *software* SPSS versão 11.0 (SPSS, Inc., Chicago, USA). As variáveis quantitativas foram apresentadas em tabelas contendo média, desvio padrão e valores mínimo e máximo, e em gráficos tipo *Box-plot*.

A comparação entre proporções foi feita por meio do teste do qui-quadrado (χ^2), e na comparação entre as médias de duas amostras independentes foi utilizado o teste t. Na aplicação do teste t garantiu-se que a variável tivesse distribuição normal. Avaliou-se a correlação da idade com a estatura ao diagnóstico da ST usando o coeficiente de correlação de Pearson (LEVIN, 1987). Para tomada de decisão adotou-se o nível de significância de 5%.

O cálculo de *odds ratio* foi feito por meio do *software* Epi-Info, versão 6.04d (CDC/OMS, 2001).

RESULTADOS

Frequência de pacientes com ST na amostra

No período analisado, 157 das 425 pacientes do sexo feminino com suspeita clínica de ST tiveram esse diagnóstico confirmado (36,9% ou pouco mais de 1/3). A Tabela 3 mostra a constituição cromossômica dessas 157 pacientes, obtida pela análise de no mínimo 50 metáfases em 82,3% dos 425 casos. Nessa Tabela pode ser observado que nove das 157 pacientes (5,7%) eram portadoras de cromossomo Y íntegro ou de fragmentos desse cromossomo.

Tabela 3- Resultado dos cariótipos das 157 pacientes com ST diagnosticadas no ambulatório do GIEDDS de janeiro de 1989 a outubro de 2006 e da investigação molecular de seqüências de Y.

Resultado do cariótipo	No. (%)	Y(+)
45,X	59(37,6)	2
Mosaico sem aberração estrutural	33(21,0)	
45,X/46,XX	31	NI
45,X/46,XY	2	NI
Aberração estrutural com ou sem mosaicismo	65 (41,4)	
Isocromossomos de braço longo do X	46	NI
45,X/46,X,+mar	18	5
46,XX/46,X,del(Xp)	1	NI
Total	157 (100,0)	7

NI= exame não indicado

Idade ao diagnóstico

A média de idade ao diagnóstico das pacientes com ST foi de 12,01 anos. As Tabelas 4 e 5 mostram os dados referentes à idade na amostra como um todo e entre as pacientes com e sem ST. A idade em que essas pacientes foram diagnosticadas até o ano de 1999 (n= 92; média= 11,40; DP= 6,98) foi semelhante à do período de 2000 a 2006 (n= 65; média= 12,89; DP= 7,14) (t=1,300; GL=155; p=0,196).

Tabela 4- Idade das pacientes com e sem ST (em anos) ao diagnóstico.

	N	Média	DP	Mínimo	Máximo
ST	157	12,01	7,06	0,1	33,8
NST	268	11,38	6,63	0,1	41,4
Total	425	11,61	6,79	0,1	41,4

NST = pacientes sem síndrome de Turner; ST = síndrome de Turner

Tabela 5- Distribuição das pacientes com e sem ST de acordo com a faixa etária.

Faixa etária (anos)	ST - N (%)	NST - N (%)	Total - N (%)
0 – 2	17 (10,8)	13 (4,9)	30 (7,1)
0 – 1	14	8	22
1 – 2	3	5	8
2-12	64 (40,8)	148 (55,2)	212 (49,9)
2 – 7	17	45	62
7 – 12	47	103	150
12-18	57 (36,3)	81 (30,2)	138 (32,5)
>18	19 (12,1)	26 (9,7)	45 (10,6)
Total	157 (100,0)	268 (100,0)	425 (100,0)

NST = pacientes sem síndrome de Turner; ST = síndrome de Turner

Estatura ao diagnóstico

A estatura ao diagnóstico, transformada em escore z, foi obtida em 423 casos; entre as pacientes com ST foi, em média, de -3,09. As Tabelas 6 e 7 mostram os dados referentes à estatura em escore z na amostra como um todo e entre as pacientes com e sem ST.

Tabela 6- Estatura das pacientes com e sem ST (em escore z) ao diagnóstico.

	N	Média	DP	Mínimo	Máximo
ST	155	-3,09	1,34	-8,79	0,16
NST	268	-2,53	1,26	-6,46	1,68
Total	423	-2,74	1,32	-8,79	1,68

NST = pacientes sem síndrome de Turner; ST = síndrome de Turner

Tabela 7- Distribuição das pacientes com e sem ST de acordo com a estatura (em escore z) ao diagnóstico.

Escore z	ST- N (%)	NST –N (%)	Total -N (%)
≥ -2,00	30 (19,4)	69 (25,7)	99 (23,4)
-3,00 a -2,01	48 (31,0)	116 (43,3)	164 (38,8)
-4,00 a -3,01	38 (24,5)	54 (20,1)	92 (21,7)
<-4,00	39 (25,2)	29 (10,8)	68 (16,1)
Total	155 (100,0)	268 (100,0)	423 (100,0)

NST = pacientes sem síndrome de Turner; ST = síndrome de Turner

Atraso puberal

Dentre as 152 pacientes com mais de 13 anos de idade, foi possível obter dados acerca do desenvolvimento puberal em 143, das quais 63 com ST. Dentre elas, 45 (71,4%) apresentavam atraso puberal no momento do diagnóstico. A Tabela 8 mostra a frequência de atraso puberal na amostra como um todo e entre as pacientes com e sem ST.

Tabela 8- Presença de atraso puberal entre as pacientes com e sem ST com idade acima de 13 anos.

Atraso Puberal	ST - N(%)	NST – N(%)	Total - N(%)
Presente	45(71,4)	28(35)	73(51)
Ausente	18(28,6)	52(65)	70(49)
Total	63(100)	80(100)	143(100)

NST = pacientes sem síndrome de Turner; ST = síndrome de Turner

Origem dos encaminhamentos e especialidade do médico

Havia informações a respeito da origem do encaminhamento em 421 dos 425 casos. Dentre 155 pacientes com ST, 78 (50,3%) vieram encaminhados de ambulatórios do próprio HC da UNICAMP; as demais (77 ou 49,7%) de serviços externos para os quais este hospital universitário é o serviço de referência na área de genética. A Tabela 9 mostra a origem dos encaminhamentos na amostra como um todo e entre as pacientes com e sem ST.

Tabela 9- Origem das pacientes encaminhadas ao ambulatório do GIEDDS com e sem ST.

Origem	ST - N(%)	NST – N(%)	Total - N(%)
Externa	77 (49,7)	78 (29,3)	155 (36,8)
Interna	78 (50,3)	188 (70,7)	266 (63,2)
Total	155 (100,0)	266 (100,0)	421 (100,0)

NST = pacientes sem síndrome de Turner; ST = síndrome de Turner

Havia informações a respeito da especialidade do médico que encaminhou a paciente ao ambulatório do GIEDDS em 360 dos 425 casos, sendo 129 casos de ST. Destes, 79 (61,2%) eram pediatras – gerais ou especialistas – e os demais de outras especialidades médicas. A Tabela 10 mostra a frequência de encaminhamentos de acordo com a especialidade médica na amostra como um todo e entre as pacientes com e sem ST.

Em 359 dos 425 casos (84,47%) havia informações tanto sobre origem quanto especialidade do médico. Os pediatras foram responsáveis por 221 dos 259 encaminhamentos internos (85,3%), mas por apenas 44 dos 100 de origem externa ($\chi^2= 63,755$; GL=1; $p<0,001$).

Entre os não-pediatras predominaram endocrinologistas (60 casos) e ginecologistas (11 casos), com proporções semelhantes entre os casos de origem interna (25:4) e externa (35:7) ($\chi^2= 0,108$; GL=1; $p=0,742$). A idade das pacientes encaminhadas por ginecologistas (média=24,65 anos; DP=7,74) foi significativamente maior que a das encaminhadas por endocrinologistas (média=15,98 anos; DP=7,07) ($t=-3,686$; GL=69; $p<0,001$).

Tabela 10- Especialidade do médico que encaminhou a paciente ao ambulatório do GIEDDS.

Especialidade	ST - N(%)	NST – N(%)	Total - N(%)
Não-pediatra	50 (38,8)	45 (19,5)	95 (26,4)
Endocrinologia	30(23,2)	30(13)	60(16,7)
Ginecologia-obstetrícia	8(6,20)	3(1,3)	11(3,0)
Genética	9(7,0)	6(2,6)	15(4,2)
Clínica geral	1(0,8)	1(0,4)	2(0,5)
Outras especialidades	2(1,6)	5(2,2)	7(2,0)
Pediatria	79 (61,2)	186 (80,5)	265 (73,6)
Geral e especialidades*	69(53,5)	173(74,9)	242(67,2)
Endocrinologia	10(7,7)	13(5,6)	23(6,4)
Total	129 (100,0)	231 (100,0)	360 (100,0)

*que não endocrinologia; NST = pacientes sem síndrome de Turner; ST = síndrome de Turner.

Tempo despendido dentro do HC (encaminhamentos internos)

O tempo despendido entre a primeira consulta realizada no HC da UNICAMP e o atendimento no GIEDDS nos 265 casos de encaminhamento interno foi de $1,7 \pm 2,6$ anos (0,1 a 15,4 anos).

Comparação entre as pacientes com e sem ST

Não houve diferença significativa entre a média de idade ao diagnóstico das pacientes com e sem ST (Tabela 4, Figura 2) ($t=0,921$; GL=423; $p=0,358$). No entanto, quando distribuídas por faixa etária (0 a 2, 2 a 12, 12 a 18 e maior que 18 anos) (Tabela 5), elas diferem significativamente ($\chi^2= 10,827$; GL=3; $p=0,013$). Nessa Tabela observa-se maior frequência de lactentes e de pacientes acima de 12 anos nos casos de ST em relação às demais pacientes (10,8% versus 4,9% e 48,4% versus 39,9%, respectivamente). As pacientes com ST eram significativamente mais baixas, tanto na comparação entre médias, quanto na distribuição de acordo com o escore z, com maior número de casos abaixo

de -3,00 (Tabelas 6 e 7; Figura 3) ($t=-4,231$; $GL=421$; $p<0,001$ e $\chi^2= 18,980$; $GL=3$; $p<0,001$, respectivamente). A comparação de pacientes com e sem ST com escores z da estatura acima e abaixo de -3,00 revela um *odds ratio* de 2,20 ($1,43<OR<3,38$); entre aquelas com escores z da estatura acima e abaixo de -4,00, o *odds ratio* foi 2,77 ($1,58<OR<4,87$). Finalmente, as pacientes com ST apresentavam mais freqüentemente atraso puberal que aquelas sem ST (Tabela 8) ($\chi^2= 18,717$; $GL=1$; $p<0,001$ – *odds ratio*= 4,64; $2,15<OR<10,14$). (12 a 18) + (>18).

As pacientes com e sem ST diferiram significativamente quanto à origem do médico que fez o encaminhamento (Tabela 9), com maior freqüência de diagnóstico dessa síndrome entre os encaminhamentos externos ao HC ($\chi^2= 17,442$; $GL=1$; $p<0,001$ – *odds ratio*= 2,38; $1,55<OR<3,67$). Também diferiram quanto à sua especialidade (Tabela 10), com maior freqüência de pacientes encaminhadas por não pediatras nos casos de ST ($\chi^2= 15,838$; $GL=1$; $p<0,001$ – *odds ratio*= 2,62; $1,57<OR<4,36$).

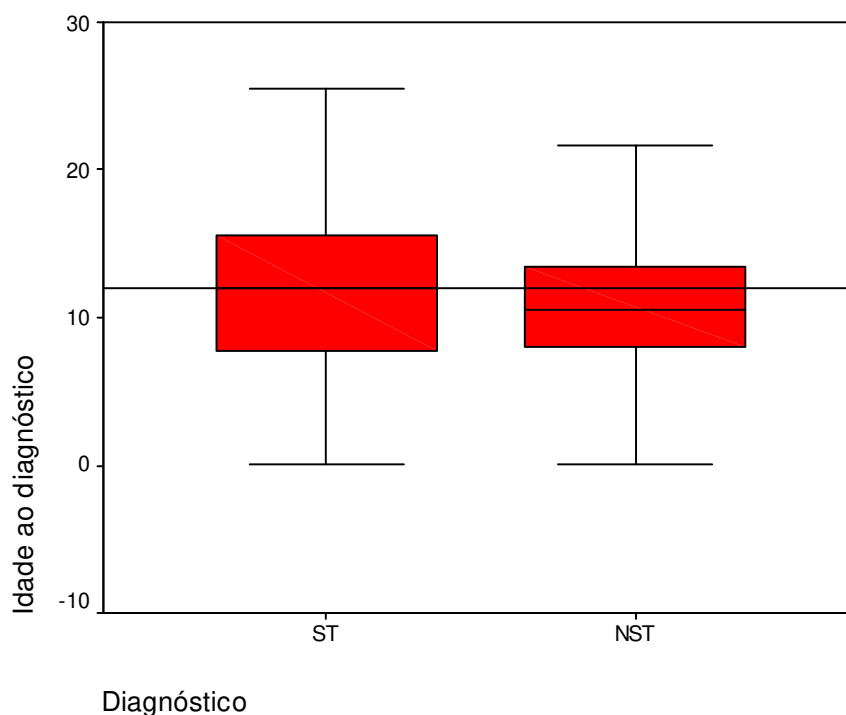


Figura 2- Box-plot da idade das pacientes em relação ao diagnóstico.

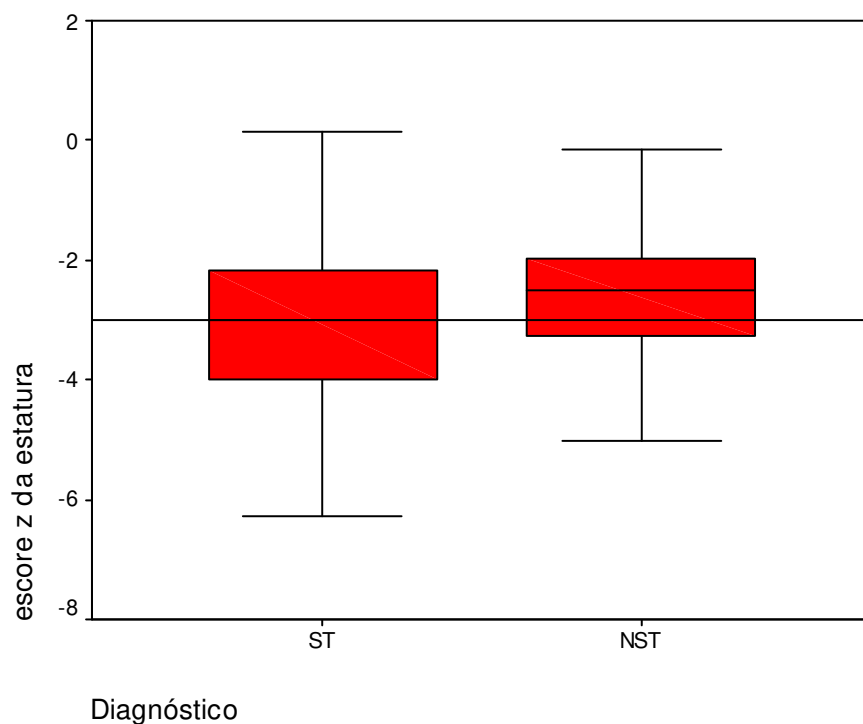


Figura 3- Box-plot da altura das pacientes em escore z em relação ao diagnóstico.

Análise dentro do grupo de pacientes com ST

De acordo com a origem

As Tabelas 11 a 14 e as Figuras 4 e 5 mostram a idade e a estatura ao diagnóstico e a Tabela 15 a presença de atraso puberal de acordo com a origem do médico que encaminhou a paciente com ST. Não há diferença significativa entre a média de idade das pacientes nem na distribuição por faixa etária ($t=-1,560$; $GL=153$; $p=0,121$ e $\chi^2=2,193$; $GL=3$; $p=0,533$), porém elas diferem quanto à estatura, sendo aquelas encaminhadas de serviços do próprio HC significativamente mais baixas ($t=-2,174$; $GL=151$; $p=0,031$ e $\chi^2=8,457$; $GL=3$; $p=0,037$). Não houve diferença em relação à frequência de atraso puberal ($\chi^2=1,904$; $GL=1$; $p=0,168$).

Tabela 11- Idade das pacientes com ST ao diagnóstico de acordo com a origem do médico que fez o encaminhamento.

Origem	N	Média	DP	Mínimo	Máximo
Interna	78	11,20	6,08	0,10	31,40
Externa	77	12,95	7,84	0,10	33,80
Total	155	12,07	7,04	1,10	33,80

Tabela 12- Distribuição das pacientes com ST de acordo com a origem do médico que fez o encaminhamento e a faixa etária.

Origem			
Faixa etária (anos)	Interna- N(%)	Externa- N(%)	Total- N(%)
0 – 2	7(9,0)	9(11,7)	16(10,3)
2-12	35(44,8)	29(37,6)	64(41,3)
12-18	29(37,2)	27(35,1)	56(36,1)
>18	7(9,0)	12(15,6)	19(12,3)
Total	78(100,0)	77(100,0)	155(100,0)

Tabela 13- Estatura (em escore z) das pacientes com ST ao diagnóstico de acordo com a origem do médico que fez o encaminhamento.

Origem	N	Média	DP	Mínimo	Máximo
Interna	78	-3,31	1,42	-8,79	0,16
Externa	75	-2,85	1,23	-5,78	-0,20
Total	153	-3,08	1,35	-8,79	0,16

Tabela 14- Distribuição das pacientes com ST de acordo com a origem do médico que fez o encaminhamento e a estatura (em escore z) ao diagnóstico.

Escore z	Origem		
	Interna- N(%)	Externa-N(%)	Total- N(%)
$\geq -2,00$	10(12,8)	20(26,7)	30(19,7)
-3,00 a -2,01	23(29,5)	24(32,0)	47(30,7)
-4,00 a -3,01	19(24,4)	19(25,3)	38(24,8)
$< -4,00$	26(33,3)	12(16,0)	38(24,8)
Total	78(100,0)	75(100,0)	153(100,0)

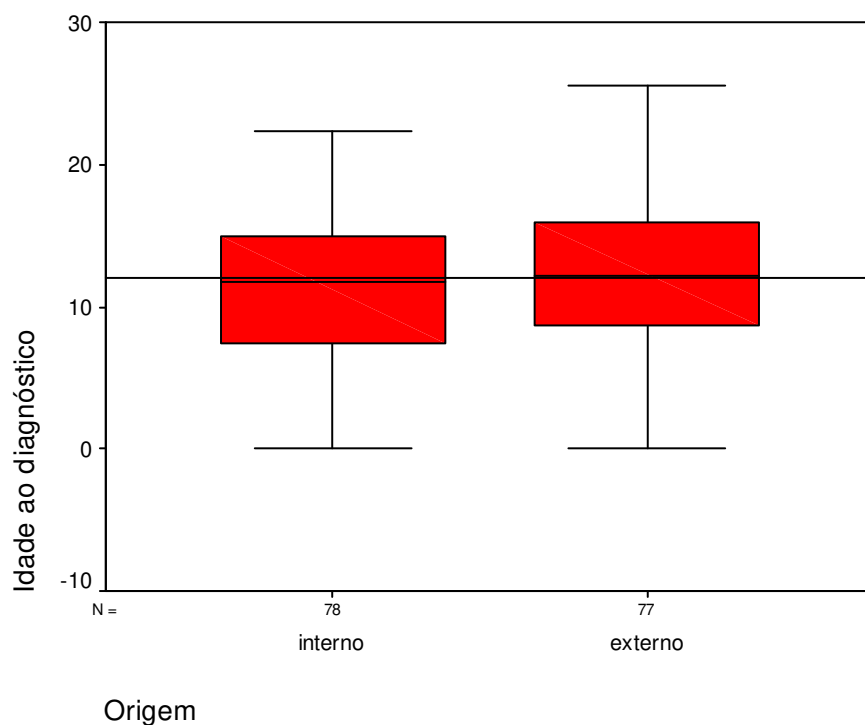


Figura 4- Box-plot da idade das pacientes com ST ao diagnóstico em relação à origem do médico que fez o encaminhamento.

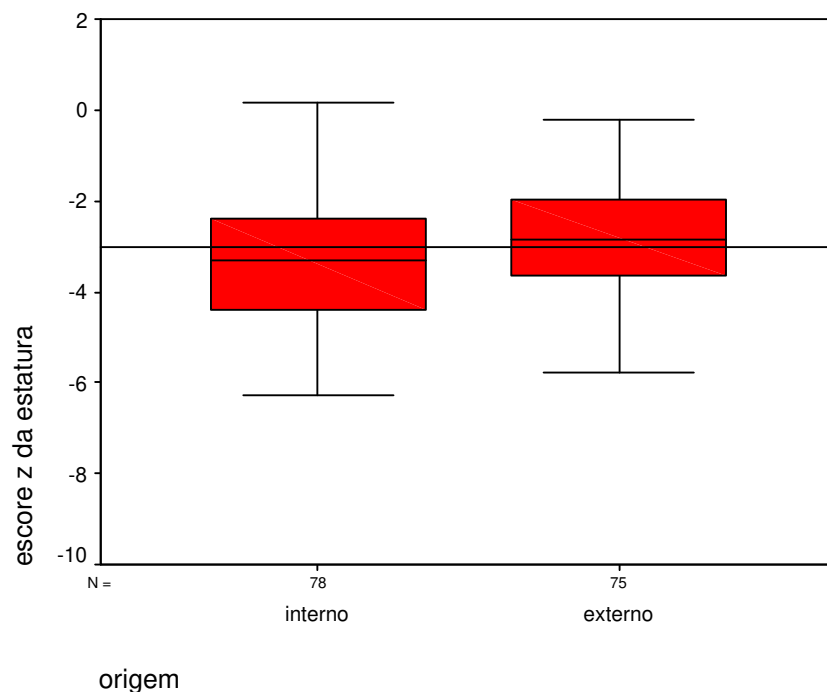


Figura 5- Box-plot da altura das pacientes com ST ao diagnóstico (em escore z) em relação à origem do médico que fez o encaminhamento.

Tabela 15- Presença de atraso puberal entre as pacientes com ST de acordo com a origem do médico que fez o encaminhamento.

Atraso Puberal			
Origem	Presente- N(%)	Ausente- N(%)	Total- N(%)
Interna	22(48,9)	5(29,4)	27(43,5)
Externa	23(51,1)	12(70,6)	35(56,5)
Total	45(100,0)	17(100,0)	62(100,0)

De acordo com a especialidade

As Tabelas 16 a 19 e as Figuras 6 e 7 mostram a idade e a estatura ao diagnóstico e a Tabela 20 a presença de atraso puberal de acordo com a especialidade do médico que encaminhou a paciente com ST. Não há diferença significativa entre a estatura

das pacientes ($t=-0,078$; $GL=127$; $p=0,938$ e $\chi^2= 2,150$; $GL=3$; $p=0,524$), porém elas diferem quanto à idade, sendo aquelas encaminhadas por pediatras significativamente mais novas ($t=-5,761$; $GL=127$; $p<0,001$ e $\chi^2= 26,547$; $GL=3$; $p<0,001$). Não houve diferença em relação à frequência de atraso puberal ($\chi^2= 0,001$; $GL=1$; $p=0,978$).

Tabela 16- Idade das pacientes com ST ao diagnóstico de acordo com a especialidade do médico que fez o encaminhamento.

Especialidade	N	Média	DP	Mínimo	Máximo
Pediatra	79	9,31	4,80	0,10	18,9
Não Pediatra	50	15,44	7,30	0,20	33,80
Total	129	11,69	6,59	0,10	33,8

Tabela 17- Distribuição das pacientes com ST de acordo com especialidade do médico que fez o encaminhamento e a faixa etária.

Faixa etária (anos)	Especialidade		
	Pediatra-N(%)	Não Pediatra-N(%)	Total- N(%)
0 – 2	11(13,9)	1(2,0)	12(9,3)
2-12	42(53,2)	14(28,0)	56(43,4)
12-18	25(31,6)	23(46,0)	48(37,2)
>18	1(1,3)	12(24,0)	13(10,1)
Total	79(100,0)	50(100,0)	129

Tabela 18- Estatura (em escore z) das pacientes com ST ao diagnóstico de acordo com a especialidade do médico que fez o encaminhamento.

Especialidade	N	Média	DP	Mínimo	Máximo
Pediatra	79	-3,13	1,21	-5,78	0,16
Não Pediatra	50	-3,15	1,46	-8,79	-0,77
Total	129	-3,14	1,31	-8,79	-0,16

Tabela 19- Distribuição das pacientes com ST de acordo com a especialidade do médico que fez o encaminhamento e a estatura (em escore z) ao diagnóstico.

Especialidade			
Escore z	Pediatra – N (%)	Não Pediatra – N (%)	Total – N (%)
$\geq -2,00$	10 (12,7)	11 (22,0)	21 (16,3)
-3,00 a -2,01	27 (34,2)	14 (28,0)	41 (31,8)
-4,00 a -3,01	22 (27,8)	14 (28,0)	36 (27,9)
$< -4,00$	20 (25,3)	11 (22,0)	31 (24,0)
Total	79 (100,0)	50 (100,0)	129 (100,0)

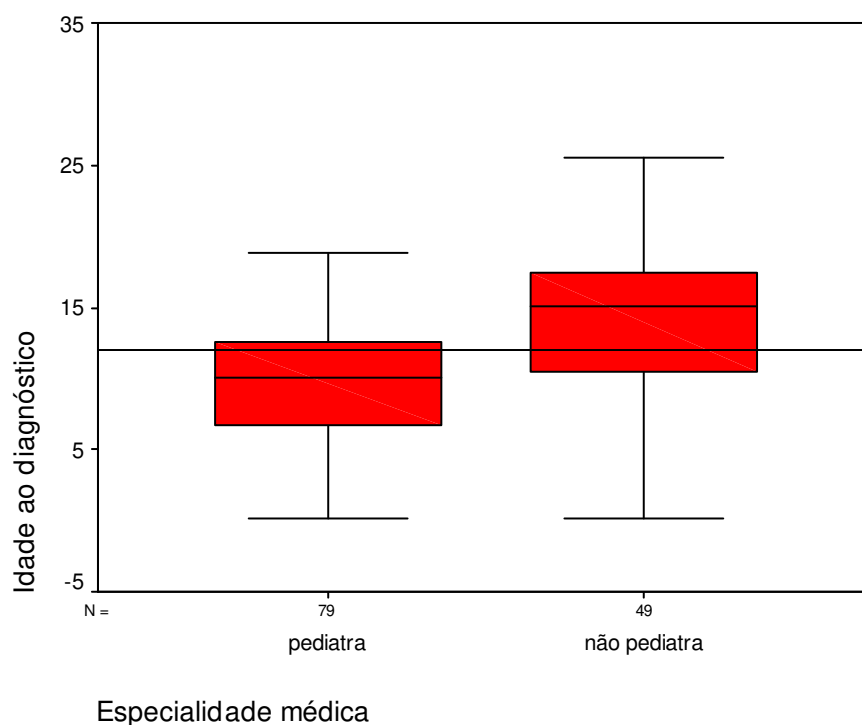


Figura 6- Box-plot da idade ao diagnóstico das pacientes com ST de acordo com a especialidade do médico que fez o encaminhamento.

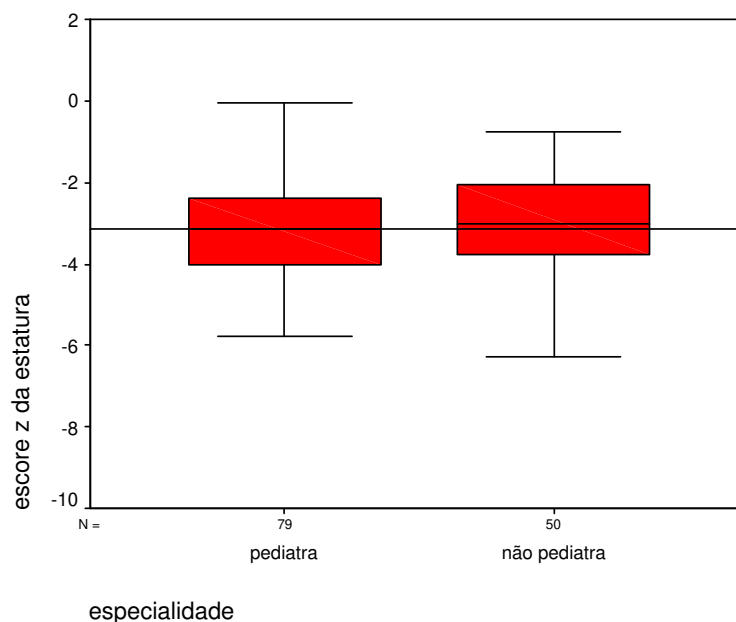


Figura 7- Box-plot da altura das pacientes com ST ao diagnóstico (em escore z) de acordo com a especialidade do médico que fez o encaminhamento.

Tabela 20- Presença de atraso puberal entre as pacientes com ST de acordo com a especialidade do médico que fez o encaminhamento.

Atraso Puberal			
Especialidade	Presente- N(%)	Ausente- N(%)	Total- N(%)
Pediatra	12(35,3)	5(35,7)	17(35,4)
Não Pediatra	22(64,7)	9(64,3)	31(64,6)
Total	34(100,0)	14(100,0)	48(100,0)

Relação entre idade ao diagnóstico e estatura nas pacientes com ST

A Tabela 21 mostra a distribuição da estatura do total de pacientes com ST em escore z de acordo com a faixa etária. De um modo geral, as pacientes com maior idade ao diagnóstico têm maior comprometimento em estatura. É possível observar, porém, que quase metade dos casos diagnosticados após os 18 anos (9/19) tinham estatura dentro da

normalidade. Encontramos, ainda, correlação linear negativa significativa entre a idade ao diagnóstico e a estatura de 155 das 157 pacientes com ST ($r = -0,274$; $p = 0,001$) A reta de regressão encontra-se na Figura 8.

Tabela 21- Distribuição das pacientes com ST de acordo com a faixa etária e a estatura ao diagnóstico.

Escore z – N (%)					
Faixa etária					
(anos)	$\geq -2,00$	$-3,00$ a $-2,01$	$-4,00$ a $-3,01$	$< -4,00$	Total
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
0 – 2	10(33,3)	4(8,3)	2(5,3)	0	16(10,3)
2-12	10(33,3)	28(58,4)	20(52,7)	5(12,8)	63(40,6)
12-18	1(3,33)	12(25,0)	15(39,5)	29(74,4)	57(36,8)
>18	9(30,0)	4(8,3)	1(2,6)	5(12,8)	19(12,3)
Total	30(100,0)	48(100,0)	38(100,0)	39(100,0)	155(100,0)

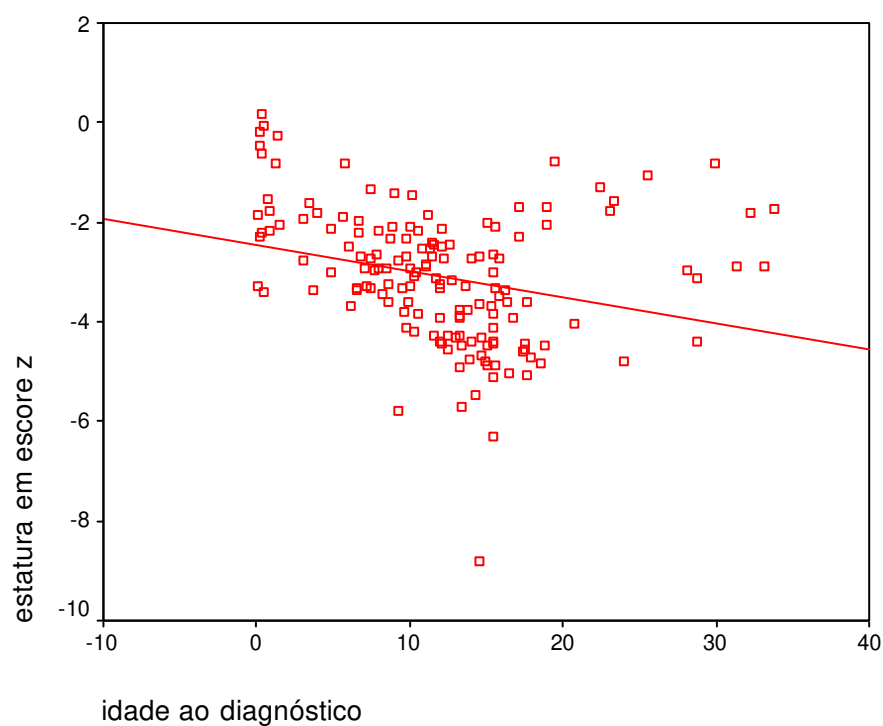


Figura 8- Reta de regressão obtida a partir dos dados de idade e estatura (em escore z) ao diagnóstico de 155 pacientes com ST.

Quando são analisadas separadamente as pacientes com ST encaminhadas por pediatras (Tabela 22), a correlação negativa é ainda maior ($r = -0,599$; $p < 0,001$); já nos casos encaminhados por não pediatras (Tabela 23), não há correlação ($r = -0,073$; $p = 0,615$). As retas de regressão encontram-se nas Figuras 9 e 10, respectivamente.

Tabela 22- Distribuição das pacientes com ST encaminhadas por pediatras de acordo com a faixa etária e a estatura ao diagnóstico.

Faixa etária (anos)	Escore z – N (%)				Total
	$\geq -2,00$	-3,00 a -2,01	-4,00 a -3,01	$< -4,00$	
0 – 2	7(70)	2(7,4)	2(9,1)	0	11(13,9)
2-12	2(20)	19(70,4)	16(72,7)	5(25)	42(53,2)
12-18	0	6(22,2)	4(18,2)	15(75)	25(31,6)
>18	1(10)	0	0	0	1(1,3)
Total	10(100,0)	27(100,0)	22(100,0)	20(100,0)	79(100,0)

Tabela 23- Distribuição das pacientes com ST encaminhadas por não pediatras de acordo com a faixa etária e a estatura ao diagnóstico.

Faixa etária (anos)	Escore z – N (%)				Total
	$\geq -2,00$	-3,00 a -2,01	-4,00 a -3,01	$< -4,00$	
0 – 2	0	1(7,1)	0	0	1(2,0)
2-12	6(54,6)	5(35,7)	3(21,4)	0	14(28,0)
12-18	0	5(35,7)	10(71,4)	8(72,7)	23(46,0)
>18	5(45,4)	3(21,4)	1(7,2)	3(27,3)	12(24,0)
Total	11(100,0)	14(100,0)	14(100,0)	11(100,0)	50(100,0)

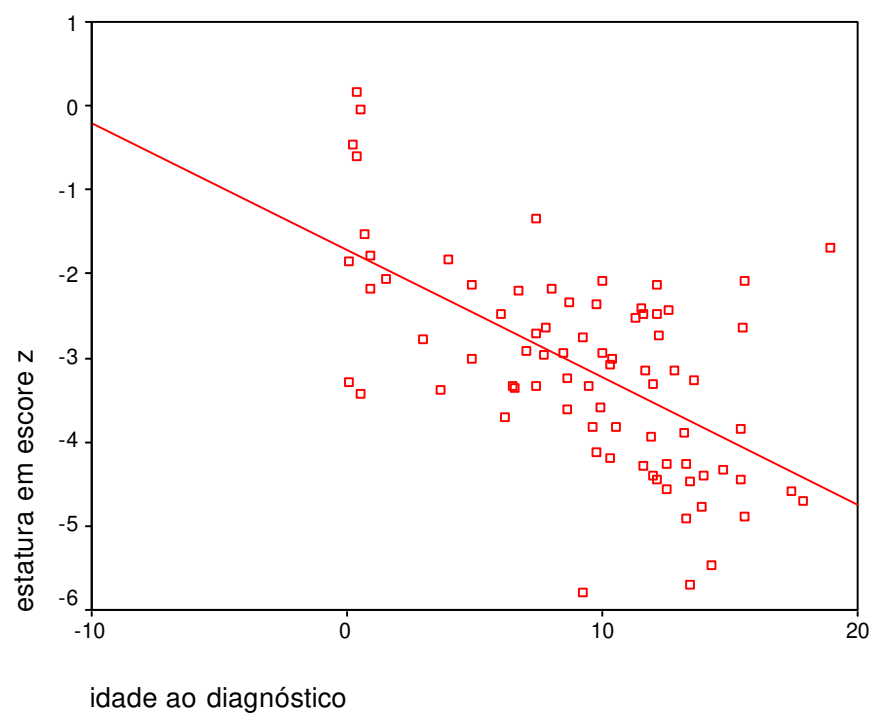


Figura 9- Reta de regressão obtida a partir dos dados de idade e estatura (em escore z) ao diagnóstico de 79 pacientes com ST encaminhadas por pediatras.

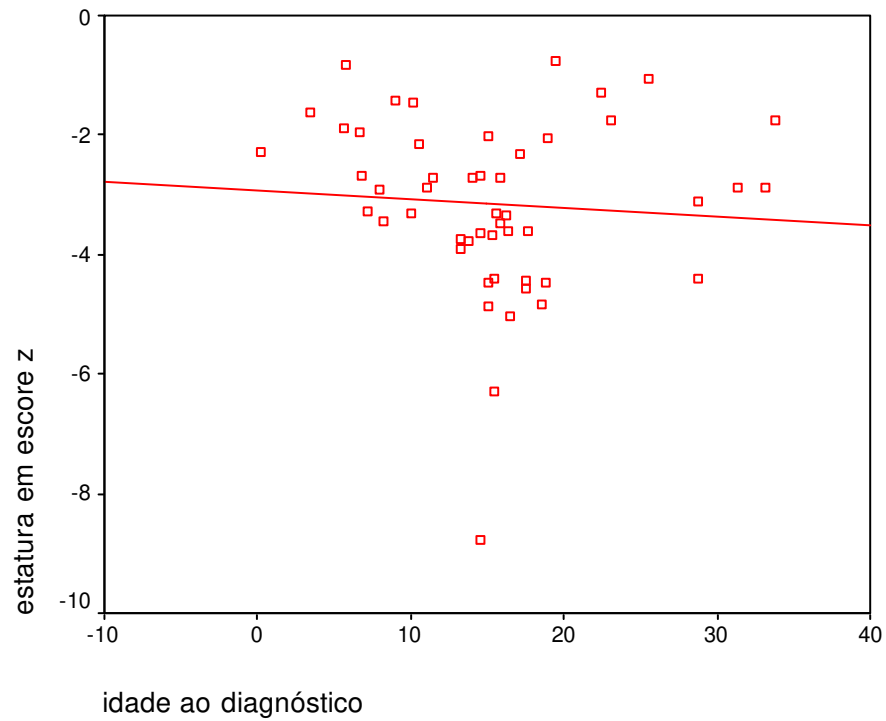


Figura 10- Reta de regressão obtida a partir dos dados de idade e estatura (em escore z) ao diagnóstico de 50 pacientes com ST encaminhadas por não pediatras.

DISCUSSÃO

A amostra estudada refere-se a um número expressivo de pacientes encaminhadas a um serviço de referência por suspeita de ST (425), sendo que 157 tiveram o diagnóstico confirmado por cariótipo. A consulta à literatura especializada revela um único trabalho brasileiro publicado em periódico indexado com número de casos de ST superior a 100: o estudo de NISHI *et al.*, (2002), que pesquisaram seqüências Y-específicas em 122 pacientes.

A freqüência de ST (36,9% ou pouco mais de 1/3) foi mais elevada que na maioria dos trabalhos. VIGUETTI e MACIEL-GUERRA (1994) encontraram uma freqüência de apenas 12,5% ao investigar 38 meninas com BE proporcionada e bom desenvolvimento neuropsicomotor, e LAM *et al.* (2002) encontraram freqüência um pouco maior (18,91%) nas pacientes investigadas com BE. O estudo atual, no entanto, não avaliou apenas as pacientes com BE, mas aquelas com suspeita de ST por outras causas, como sinais dismórficos e(ou) atraso puberal. Além disso, elas passaram por breve avaliação anterior ao atendimento no GIEDDS (no Ambulatório de Triagem do Serviço de Genética Clínica) e por avaliação conjunta (geneticistas e endocrinologistas pediátricos) no serviço de referência, o que aumenta a probabilidade de confirmação dessa suspeita clínica.

A freqüência do cariótipo 45,X (59/157 ou 37,6%) foi mais baixa que a encontrada em outros estudos: 90/165 (54,5%) no trabalho de VIGNETTI *et al.* (1990), 249/478 (52,1%) no de KLECZKOWSKA *et al.* (1990) e 20/25 (44,4%) no estudo de SURI *et al.* (1995). A menor freqüência deste diagnóstico citogenético no período analisado no presente estudo deve-se não só ao estudo rotineiro com bandas G com resolução em torno de 500 bandas, mas também à análise de grande número de células – em 82,3% dos 425 casos foram analisadas ao menos 50 metáfases. Esse rigor na análise cromossômica aumenta não só a probabilidade de detecção de linhagens em mosaico como também a chance de detecção de anomalias estruturais – essas, na verdade, foram as mais freqüentemente observadas na amostra (41,4%). É importante ressaltar que, para nove pacientes (5,7% dos casos de ST), a detecção de material genético oriundo do cromossomo Y a partir do resultado do exame de cariótipo foi fundamental para a indicação de gonadectomia profilática.

A idade média de diagnóstico de ST ($12,01 \pm 7,06$ anos) foi mais elevada que a encontrada em estudos europeus referentes aos anos 1990 (Tabela 2), e manteve-se no mesmo patamar ao longo de todo o período analisado (1989-2006). MACIEL-GUERRA (2004), analisando os dados das pacientes com ST atendidas no Serviço de Genética Clínica da UNICAMP de 1970 a 1980 (antes da introdução das técnicas de bandamento na análise cromossômica de rotina) e de 1981 a 1988 havia revelado redução na idade média ao diagnóstico: de 15,13 anos para 13,01 anos, respectivamente. O presente trabalho mostra, portanto, que a uma nova redução nos anos 1990 seguiu-se estabilização em níveis muito superiores aos de países desenvolvidos.

Essa redução na idade em que as meninas com ST são diagnosticadas em países desenvolvidos deve refletir, inicialmente, maior disseminação, entre os médicos em geral e os pediatras em particular, dos conhecimentos a respeito do amplo espectro fenotípico da ST, salientando a importância da avaliação de meninas com baixa estatura independentemente da presença de quadro dismórfico “típico” e atraso puberal. Deve decorrer, ainda, de maior acesso ao exame do cariótipo. Esses dois fatores – formulação tardia da suspeita clínica e dificuldade de obtenção do cariótipo, associados à grande heterogeneidade clínica dessa afecção, devem estar na raiz do diagnóstico tardio das pacientes observados no presente estudo.

Como mostra a Tabela 5, apenas 17 das 157 pacientes com ST (10,8%) foram diagnosticadas nos dois primeiros anos de vida, sendo apenas 14 pacientes de zero a um ano; por outro lado, 19 (12,1%) tinham mais de 18 anos. Esses dados podem ser comparados aos de SAVENDAHL e DAVENPORT (2000), que analisaram 72 pacientes com ST e idades variando de 0 a 18 anos no momento do diagnóstico. Nesse estudo, realizado na Suécia, os casos diagnosticados no primeiro ano de vida foram 33/72 (45,9%), de um a 12 anos 24 (33,3%), e de 12 a 18 anos 15 (20,8%). No presente trabalho, se levarmos em consideração apenas as pacientes de 0 a 18 anos (138 casos), a distribuição é muito diferente: 14 (10,1%) foram diagnosticadas de zero a um ano, 67 (48,6%) entre um e 12 anos (a maior parte entre 7 e 12 anos) e 57 (41,3%) de 12 a 18 anos. Grande parte das pacientes em nosso meio, portanto, deixam de ser beneficiadas pelo diagnóstico precoce.

A estatura em escore z das portadoras de ST no momento do diagnóstico foi de $-3,09 \pm 1,34$, dados semelhantes aos encontrados por TEMTAMY *et al.* (1992) ($-3,51 \pm 1,7$). Como esperado pela história natural da BE na ST, a magnitude do déficit depende da idade da paciente, com desvios maiores em relação à média nas pacientes com mais idade.

Chama a atenção, porém, que quase 50% dos casos diagnosticados após 18 anos têm estatura dentro da normalidade, corroborando a observação, na prática clínica, de que as pacientes com menor comprometimento em estatura tendem a ter diagnóstico mais tardio, pois a falta do déficit estatural dificulta a suspeita precoce por pediatras. Além disso, a falta de desenvolvimento puberal nem sempre esteve presente, sendo a amenorréia secundária o motivo do encaminhamento ao GIEDDS após a adolescência em vários desses casos. De todo modo, é possível que essas pacientes encaminhadas por amenorréia secundária tenham antecedente de atraso no desenvolvimento dos caracteres puberais.

Como era de se esperar, a maioria das pacientes com ST(45/63 ou 71,4%) apresentava atraso puberal; por outro lado, a frequência de casos com sinais puberais espontâneos (28,6%) está de acordo com os dados mais recentes da literatura (MAZZANTI *et al.*, 1994; BOECHAT *et al.*, 1996; PASQUINO *et al.*, 1997). Além de não terem se beneficiado de várias medidas que acompanham o diagnóstico precoce, como a detecção de anomalias cardiovasculares e de sistema urinário, entre outras anomalias congênitas e adquiridas, ao serem diagnosticadas no momento em que já manifestam atraso puberal é frequente que essas pacientes já manifestem algum grau de osteopenia (COSTA *et al.*, 2002). É a partir da idade puberal, também, que aumenta a chance de surgimento de tumores gonadais nos casos com cromossomo Y no cariótipo (LIPPE, 1996). Finalmente, o atraso no surgimento dos caracteres puberais em comparação com meninas da mesma idade agrava os problemas psico-sociais dessas pacientes (SUZIGAN, 2008).

O alto número de pacientes sem ST com atraso puberal (28/73 ou 35%) deve-se à presença, nesse grupo, de portadoras de atraso constitucional do crescimento, disgenesia gonadal pura e deficiência de GH.

Foi possível observar, neste estudo, que os médicos de serviços externos ao HC encaminharam, proporcionalmente, mais pacientes que confirmaram o diagnóstico de ST que aqueles do próprio HC. Cerca da metade das pacientes encaminhadas de fora do HC (77/155 ou 49,76%) tinham ST, o que sugere que, ao solicitarem a realização do cariótipo, o grau de suspeita clínica dos médicos externos é alta. Poder-se-ia supor, num primeiro momento, que os casos de ST de origem externa fossem aqueles com idade mais elevada, ou com maior comprometimento em estatura, ou ainda com maior frequência de atraso puberal. Nenhuma dessas três hipóteses, porém, pôde ser confirmada, já que a análise das pacientes com ST de acordo com a origem do médico não mostrou diferenças em relação à idade nem à presença de atraso puberal; além disso, o comprometimento da estatura foi, na verdade, menor que o das pacientes encaminhadas internamente.

Verificou-se, porém, que é significativamente maior a proporção de crianças encaminhadas por pediatras do próprio HC, que sistematicamente encaminham ao GIEDDS meninas com baixa estatura de origem indefinida para investigação. Assim, a menor frequência de ST entre os casos de origem interna deve revelar, na verdade, a preocupação dos pediatras do serviço terciário em buscar o diagnóstico precoce a partir do principal sinal da ST, a BE, sem limitar a investigação a meninas que tivessem, ainda, quadro dismórfico típico. Esses pediatras têm, ainda, maior facilidade de acesso ao agendamento de consulta no GIEDDS e recebem com frequência aulas de atualização sobre ST. Uma hipótese não testada no presente trabalho é a de que as pacientes encaminhadas de serviços externos tenham sido, de fato, aquelas com quadro dismórfico mais evidente. Quanto ao maior comprometimento em estatura das pacientes originárias do próprio HC, este possivelmente se deve ao fato de que nos casos de BE mais acentuada é mais provável que os profissionais da rede básica transfiram as pacientes para investigação no setor de pediatria do hospital terciário.

Sabe-se que a presença de sinais dismórficos em menor ou maior grau pode direcionar a suspeita clínica de ST, e a análise dos dados de exame físico pode trazer informações fundamentais. Embora essa análise não tenha sido objetivo do presente estudo, deverá ser realizada em trabalho posterior.

Neste estudo foi possível calcular, porém, que o intervalo de tempo entre a primeira consulta no HC e o diagnóstico de ST no GIEDDS nos casos de encaminhamento interno foi, em média, de 1,7 anos. Esse longo intervalo inclui situações em que a paciente é atendida em diferentes serviços do HC e(ou) é submetida a diversas investigações preliminares, o que demonstra que mesmo médicos de serviço terciário demoram a fazer a suspeita clínica de ST.

Quando analisamos a especialidade do médico que fez o encaminhamento, observamos que a maior parte é de pediatras (61,2% nos casos de ST), seguidos por endocrinologistas (23,2%). Em vista do fato de a BE ser o sinal mais constante da ST, é de se esperar que o pediatra seja o primeiro a formular essa hipótese. Como médicos de outras especialidades atendem principalmente adolescentes e adultas, poder-se-ia supor que, nos casos encaminhados por eles, o atraso puberal aparecesse mais freqüentemente como um sinal que, quando associado à BE (que por sua vez também seria mais acentuada), ajudasse a formulação da hipótese de ST. A favor dessa hipótese está o achado de maior freqüência de pacientes com ST encaminhadas por não pediatras em comparação com aquelas em que essa síndrome não foi confirmada. Isso, porém, não foi observado no presente trabalho: as pacientes com ST encaminhadas por médicos não pediatras eram mais velhas, porém não diferiram daquelas encaminhadas pelo pediatra quanto à estatura nem quanto à freqüência de atraso puberal. Como já foi dito, isso provavelmente se deve ao fato do médico não pediatra atender principalmente pacientes com menor déficit estatural – o que dificulta a suspeita clínica pelo pediatra – e encaminhar também pacientes que tiveram desenvolvimento puberal espontâneo seguido de amenorréia secundária, o que é detectado mais raramente na faixa etária pediátrica.

Chama a atenção o pequeno número de pacientes encaminhadas por ginecologistas em comparação com endocrinologistas, bem como a idade significativamente mais elevada das primeiras, o que sugere a necessidade de maior divulgação, entre ginecologistas, sobre os diversos aspectos relacionados à ST.

Em comparação com pacientes que não tiveram o diagnóstico de ST confirmado citogeneticamente, observou-se entre os casos de ST maior freqüência de lactentes – que costumam ser encaminhados por sinais classicamente associados à

síndrome, como linfedema de mãos e pés, sinais dismórficos e(ou) CoAo (SAVENDAHL e DAVENPORT, 2000) – e de meninas com mais de 12 anos, quando o atraso puberal associa-se à BE na maior parte dos casos.

A estatura nos casos de ST foi significativamente mais baixa que no grupo sem ST, como também foi observado por TEMTAMY *et al.* (1992). Entre as pacientes com ST, praticamente 50% tinham escore z da estatura abaixo de -3,00, contra 31% daquelas sem ST. Além disso, cerca de 25% das pacientes com ST tinham escore z abaixo de -4,00, contra apenas 11% daquelas sem ST. Assim sendo, quanto maior o déficit em estatura, maior a probabilidade de que a paciente seja, de fato, portadora da ST.

Como seria de se esperar, o atraso puberal também foi mais freqüente nos casos em que a ST foi confirmada. No entanto, a presença de sinais puberais espontâneos não deve, por si só, afastar a hipótese de ST em meninas com BE ou quadro dismórfico característico, uma vez que em quase 30% dos casos pode haver função gonadal residual.

Semelhante ao observado por LYON *et al.* (1985) verificou-se neste estudo uma correlação linear negativa entre a idade das portadoras de ST e a estatura. Este fato ocorre devido à história natural de BE na ST, em que a queda progressiva da velocidade de crescimento faz com que pacientes mais velhas tenham maior desvio da estatura em relação à média da população. Era de se esperar, portanto, que pacientes com ST encaminhadas por não pediatras, com média de idade de 15,44 anos, tivessem, em média, maior desvio da estatura que aquelas encaminhadas por pediatras, diagnosticadas, em média, aos 9,3 anos. No entanto, isto não ocorreu, e a análise em separado da correlação entre idade e estatura nos casos encaminhados por pediatras e não pediatras mostra correlação ainda maior no primeiro caso e próxima de zero no segundo. Esses dados sugerem que os não pediatras preenchem, mais tardiamente, a lacuna deixada pelo pediatra, ao avaliarem pacientes que aparentam ter déficit em estatura menos acentuado e, talvez, sinais dismórficos menos evidentes.

Ao analisar as circunstâncias em que as pacientes com suspeita de ST foram encaminhadas a um serviço de referência com a finalidade de realização do cariótipo, o presente trabalho mostrou alta freqüência de confirmação desse diagnóstico, que,

infelizmente, é ainda tardio na maioria dos casos em comparação com países desenvolvidos. Esse atraso no diagnóstico ocorre independentemente dos casos serem provenientes ou não de serviços terciários. Esses últimos, na verdade, dependem de encaminhamentos da rede básica de atenção à saúde, o que indica ser necessário aprimorar a atenção básica na faixa etária pediátrica.

É fundamental que haja maior divulgação, tanto entre pediatras quanto não pediatras, e em todos os níveis de atenção (primário, secundário e terciário), sobre a necessidade de aventar a hipótese de ST em meninas com BE de etiologia indefinida, particularmente quando associada a baixa velocidade de crescimento, bem como nos casos de atraso puberal e quando houver características tipicamente associadas a essa síndrome, como pescoço alado, linfedema e CoAo (SAVENDAHL e DAVENPORT, 2000). É importante, também, que sejam realizados investimentos para ampliação dos serviços públicos de Genética no país, que o Sistema Único de Saúde inclua o exame de cariótipo entre os procedimentos à disposição da rede básica e que sejam definidas diretrizes para a indicação do cariótipo por suspeita clínica de ST.

Ao ser realizado o diagnóstico precoce da ST, as pacientes serão beneficiadas com a investigação também precoce de doenças associadas (anomalias cardiovasculares, renais, de vias urinárias, doenças tireoidianas, entre outras) e, quando evidenciada alguma alteração, com a introdução de tratamento adequado. Caso haja cromossomo Y no cariótipo, o risco de surgimento de tumores malignos nas gônadas disgenéticas poderá ser evitado por meio de gonadectomia profilática. Poderão, finalmente, ter a chance de serem submetidas a terapêutica com hGH para aumento da altura final, além de iniciarem reposição de hormônios sexuais na idade adequada.

CONCLUSÃO

1. Foi alta a frequência de ST na amostra (36,9% dos casos). Os resultados da análise cromossômica, com baixa frequência de cariótipos 45,X e predominância de aberrações estruturais, refletiram o rigor técnico empregado rotineiramente no estudo do cariótipo.
2. O diagnóstico da ST ocorreu, em média, aos 12,01 anos; as pacientes tinham, ao diagnóstico, escore z da estatura de -3,09, em média, e havia atraso puberal em 71,4% das pacientes com mais de 13 anos.
3. As pacientes com diagnóstico ST foram encaminhadas por pediatras em 61,2% dos casos e aquelas provenientes de serviços externos tiveram, com maior frequência, diagnóstico confirmado de ST.
4. Comparadas às demais, as pacientes com ST apresentavam maior déficit na estatura e maior frequência de atraso puberal.
5. Dentre os casos de ST, as encaminhadas do próprio HC tinham estatura mais baixa que os de origem externa, porém idade e frequência de atraso puberal semelhantes. As encaminhadas por pediatras eram mais jovens, porém com estatura e frequência de atraso puberal semelhantes às daquelas encaminhadas por não pediatras.
6. A idade ao diagnóstico estava correlacionada negativamente à estatura no total de pacientes com ST, porém a ausência dessa correlação nos casos encaminhados por não pediatras, de diagnóstico mais tardio, demonstra a heterogeneidade clínica dessa afecção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Badmanaban B, Mole D, Sarsam MA. Descending aortic dissection post coarctation repair in a patient with Turner's syndrome. *J Card Surg* 2003; 18:153-4.

Baena N, De Vigan C, Cariaty E, Clementi M, Stoll C, Caballín MR et al. Turner syndrome: evaluation of prenatal diagnosis in 19 European registries. *Am J Med Genet A* 2004; 129A(1):16-20.

Baracat EC, Rodrigues de Lima G, Brunoni D. - Gênese dos órgãos da reprodução - Estados intersexuais. In: Rodrigues de Lima G e Baracat EC (ed.) - Ginecologia endócrina. São Paulo: Editora Atheneu, 1995. p.179-95.

Bianco B, Lipay MV, Melaragno MI, Guedes AD, Verreschi IT. Detection of hidden Y mosaicism in Turner's syndrome: importance in the prevention of gonadoblastoma. *Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19(9):1113-7.

Bilge I, Kayserili H, Emre S, Nayir A, Sirin A, Tükel Tİ. Frequency of renal malformations in Turner syndrome: analysis of 82 Turkish children. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:1111-4.

Boechat MI, Westra SJ, Lippe B. Normal US appearance of ovaries and uterus in four patients with Turner's syndrome and 45,X karyotype. *Pediatr Radiol* 1996;26(1):37-9.

Bondy CA, Van PL, Bakalov VK, Sachdev V, Malone CA, Ho VB *et al.* Prolongation of the cardiac QTC interval in Turner syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85:75-81.

Bondy CA; Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(1):10-25.

Bronshtein M, Zimmer EZ, Blazer S. A characteristic cluster of fetal sonographic markers that are predictive of fetal Turner syndrome in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(4):1016-20.

Brook CGD, Mürset G, Zachmann M, Prader A. Growth in children with 45,XO Turner's syndrome. *Arch Dis Child* 1974; 49:789-95.

Cassorla F, Gaete X. Classificação y valoración de la talla baja. In Pombo M (Ed.) *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 3ª edição. Madri: McGraw-Hill 2002. p275-282.

Chang P, Tsau YK, Tsai WY, Hou JW, Hsiao PH. Renal malformations in children with Turner's syndrome. *J Formos Med Assoc* 2000; 99:796-8.

Chapelle A. Sex chromosome abnormalities. In: *Principles and Practice of medical Genetics*. Edinburgh; Churchill Livingstone, 1983. p 193-215.

Colli AS. Maturação sexual na população brasileira: limites de idade. *J Pediatr (Rio J)* 1986; 60 (4):173-75.

Costa AMG, Lemos-Marini SHV, Baptista MTM, Morcillo AM, Maciel-Guerra, AT, Guerra-Júnior G. Bone mineralization in Turner syndrome: a transverse study of the determinant factors in 58 patients. *J Bone Miner Metab* 2002; 20:294-7.

Davenport ML, Punyasavatsut N, Savendahl L, Stewart PW. Turner syndrome: a pattern of early growth failure. *Acta Paediatr* 1999; 88(433):118-21.

Davenport ML, Punyasavatsut N, Stewart PW, Gunther DF, Savendahl L, Sybert VP. Growth failure in early life: an important manifestation of Turner syndrome. *Horm Res* 2002;57(5-6):157-64.

Eggert P, Pankau R, Oldigs HD. How necessary is a chromosomal analysis in growth-retarded girls? *Clin Genet* 1990; 37(5):351-4.

Evans C, Gregory JW. The investigation of short stature: a survey of practice in Wales and suggested practical guidelines. *J Clin Pathol* 2004; 57(2):126-30.

Fergusson-Smith MA. Karyotype-phenotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations. *J Med Genet* 1965; 2:142-55.

Ford CE, Jones KW, Polani PE, De-Almeida JC, Briggs JH. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet* 1959; 1:711-3.

Gicquel C, Gaston V, Cabro B. Assessment of Turner's syndrome by molecular analysis of the X chromosome in growth-retarded girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(5):1472-6.

Gotzsche CO, Krag-Olsen B, Nielsen J, Sørensen KE, Kristensen BO. Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner's syndrome. *Arch Dis Child* 1994; 71:433-6.

Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998; 51:147-58.

Gravholt CH. Turner syndrome and the heart: cardiovascular complications and treatment strategies. *Am J Cardiovasc Drugs* 2002; 2:401-13.

Gravholt CH, Landin-Wilhelmsen K, Stochholm K, Hjerrild BE, Ledet T, Djurhuus CB *et al.* Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome. *Cardiol Young* 2006; 16:430-6

Grote FK, Van Dommelen P, Oostdijk W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Verkerk PH, Wit JM, Van Buuren S. Developing evidence-based guidelines for referral for short stature. *Arch Dis Child* 2008; 93(3):212-7.

Guimarães MM. Intercorrências clínicas na Síndrome de Turner. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2001; 45(4):331-8.

Haak MC, Bartelings MM, Gittenberger-De Groot AC, Van Vugt JM. Cardiac malformations in first-trimester fetuses with increased nuchal translucency: ultrasound diagnosis and postmortem morphology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20(1):14-21.

Hall JG, Gilchrist DM. Turner syndrome and its variants. *Pediatr Clin North Am* 1990; 37(6):1421-40.

Hasle H, Olsen JH, Nielsen J, Hansen J, Friedrich U, Tommerup N. Occurrence of cancer in women with Turner syndrome. *Br J Cancer* 1996; 73:1156-9.

Hook EB, 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* 1983; 64: 24-7.

Hou JW, Hwu WL, Tsai WY, Lee JS, Wang TR, Lue HC. Cardiovascular disorders in Turner's syndrome and its correlation to karyotype. *J Formos Med Assoc* 1993; 92:188-9.

Jez W, Irzyniec T, Pyrkoś A. Selected problems of the diagnosis of Turner's syndrome. *Przegl Lek* 2007; 64(3):130-3.

Jorge AAL. Investigação de baixa estatura: aspectos clínicos, laboratoriais e moleculares da insensibilidade ao hormônio de crescimento. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008; 52(6): 1056-65.

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.

Kleczkowska A, Dmoch E, Kubien E, Fryns JP, Van den Berghe H. Cytogenetic findings in a consecutive series of 478 patients with Turner syndrome. The Leuven experience 1965-1989. *Genet Couns* 1990;1(3-4):227-33.

Lam WF, Hau WL, Lam TS. Evaluation of referrals for genetic investigation of short stature in Hong Kong. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115(4):607-11.

Lemos-Marini SHV, Morcillo AM, Baptista MT, Guerra-Jr G, Maciel-Guerra AT. Spontaneous final height in Turner's syndrome in Brazil. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20(11):1207-14.

Lenko HL, Perheentupa J, Söderholm A. Growth in Turner's syndrome: spontaneous and fluoxymesterone stimulated. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1979; 277:57-63.

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

Lippe BM. Primary ovarian failure. In: Kaplan SA. Clinical, Pediatric And Adolescent Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders Co., 1982. p.269-99.

Lippe B, Geffner ME, Dietrich RG, Boechat MI, Kangarloo H. Renal malformations in patients with Turner syndrome: imaging in 141 patients. *Pediatrics* 1988; 82:852-6.

Lippe B. Turner syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1991; 20:121-52.

Lippe B. Turner syndrome. In: Sperling MA (ed) Pediatric Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders Co. 1996. p. 387-422.

Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child* 1985; 60:932-5.

Maciel-Guerra AT. Tese de livre-docência – A evolução dos diagnósticos clínico e citogenético da síndrome de Turner: *cherchez la petite fille*. Campinas, SP: 1998.

Manzione NC, Kram MM, Kram E, Das KM. Turner's syndrome and inflammatory bowel disease: a case report with immunologic studies. *Am J Gastroenterol* 1988; 83:1294-7.

Marques RM, 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 WA, Tanner JM. Variations in patterns of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44:291-303.

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

Massa G, Verlinde F, Schepper DJ, Thomas M, Bourguignon JP, Craen M. Trends in age at diagnosis of Turner syndrome. *Arch Dis Child* 2005; 90:267-268.

Mazzanti L, Nizzoli G, Tassinari D, Bergamaschi R, Magnani C, Chiumello G, Cacciari E. Spontaneous growth and pubertal development in Turner's syndrome with different karyotypes. *Acta Paediatr* 1994; 83(3):299-304.

Mazzanti I, Cacciari E. Congenital heart disease in patients with Turner's syndrome. Italian study group for Turner syndrome (ISGTS). *J Pediatr* 1998; 133:688-92.

Medeiros CCM, Lemos-Marini SHV, Baptista MTM, Guerra-Jr G, Maciel-Guerra AT. Turner's syndrome and thyroid disease: a transverse study of pediatric patients in Brazil. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13:357-62.

Moreno-Garcia M, Fernandez-Martinez FJ, Miranda EB. Chromosomal anomalies in patients with short stature. *Pediatr Int* 2005; 47(5): 546-9.

Morgan T. Turner syndrome: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2007;76(3):405-10.

Munns CJF, Haase HR, Crowther LM, Hayes MT, Blaschke R. Expression of SHOX in Human Fetal and Childhood Growth Plate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Aug 2004; 89: 4130 - 4135.

Nishi MY, Domenice S, Medeiros MA, Mendonca BB, Billerbeck AE. Detection of Y-specific sequences in 122 patients with Turner syndrome: nested PCR is not a reliable method. *Am J Med Genet* 2002;107(4):299-305.

Odell WD, Heath III H. Osteoporosis: pathophysiology, prevention, diagnosis and treatment. *Dis Month* 1993; 39:789-867.

Opitz JM, Pallister PD. Brief historical note: the concept of “gonadal dysgenesis”. *Am J Med Genet* 1979; 4:333-43.

Papp C, Beke A, Mezei G, Szigeti Z, Bán Z, Papp Z. Prenatal diagnosis of Turner syndrome: report on 69 cases. *J Ultrasound Med.* 2006; 25(6):711-7.

Park E, Bailey JD, Cowell CA. Growth and maturation of patients with Turner's syndrome. *Pediatr Res* 1983; 17:1-7.

Partsch CJ, Raffenberg U, Sippell WG. Screening for Turner's syndrome by chromosome analysis of all girls with short stature. *J Pediatr* 2002; 140(1):140-1.

Pasquino AM, 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* 1997; 82:1810-3.

Prandstraller D, Mazzanti I, Picchio FM, Magnani C, Bergamaschi R, Perri A *et al.* Turner's syndrome: cardiologic profile according to the different chromosomal patterns and long-term clinical follow-up of 136 nonpreselected patients. *Pediatr Cardiol* 1999; 20: 108-12.

Ranke MB, Pflüger H, Rosendahl W, Stubbe P, Enders H, Bierich JR, Majewski F. Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1983; 141:81-8.

Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. *Lancet* 2001; 358(9278):309-14.

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* 1997; 16:54-63.

Ross JL, Feuillan P, Long LM, Kowal K, Kushner H, Cutler-Jr GB. Lipid abnormalities in Turner syndrome. *J Pediatr* 1995; 126:242-5.

Ross JL, Scott C Jr, Marttila P, Kowal K, Nass A. Phenotypes Associated with SHOX Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(12):5674-80.

Sachdev V, Matura LA, Sidenko S, Ho VB, Arai AE, Rosing DR *et al.* Aortic valve disease in Turner syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1904-9.

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

Saenger P Turner's syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335(23):1749-54.

Sandberg AA. Neoplasia in Turner syndrome. In: Hibi I, Takano K (ed.) Basic and clinical approach to Turner syndrome. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV 1993. p.39-47.

Savendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr* 2000; 137(4):455-9.

Sculerati N, Ledesma-Medina J, Finegold DN, Stool SE. Otitis media and hearing loss in Turner syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116:704-7.

Sculerati N, Oddoux C, Clayton CM, Lim JW, Oster H. Hearing loss in Turner syndrome. *Laryngoscope* 1996; 106:992-7.

Simm PJ, Werther GA. Child and adolescent growth disorders--an overview. *Aust Fam Physician* 2005; 34(9):731-7.

SPSS for Windows, versão 10.0. SPSS Inc, 1989-1999, Chicago, Illinois, USA.

Stephure DK. Canadian growth hormone advisory committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3360-6.

Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Gravholt CH. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(10):3897-902.

Suri M, Kabra M, Jain U, Sanders V, Saxena R, Shukla A, Singh GV, Verma IC. A clinical and cytogenetic study of Turner syndrome. *Indian Pediatr* 1995;32(4):433-42.

Suzigan LZC. Tese de doutorado – Avaliação das habilidades sociais na síndrome de Turner. Campinas, SP: 2008.

Tahirović H, Toromanović A. Short stature. Med Arh 2004; 58(5):309-14

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 BV 1993. p.107-11.

Temtam SA, Ghali I, Salam MA, Hussein FH, Ezz EH. Karyotype/phenotype correlation in females with short stature. Clin Genet 1992;41(3):147-51.

Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. Endocrinology 1938; 23:566-74.

Ullrich O. Über typische Kombinationsbilder multipler Abartungen. Z Kinderheilk 1930; 49: 271-6.

Van-Pareren YK, Muinck KSSM, Stijnen T, Sas TC, Jansen M. Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(3):1119-25.

Vignetti P, Brinchi V, Bruni L, Rizzuti A, Tarani L, Tozzi MC. Turner syndrome. Cytogenetic analysis of 165 patients with Turner syndrome. 1st report. Minerva Pediatr 1990;42(1-2):25-7.

Viguetti NL, Maciel-Guerra AT. Short stature and Turner syndrome: an association more frequent than expected. J Pediatr (Rio J) 1994; 70(3):172-4.

Völkl TM, Degenhardt K, Koch A, Simm D, Dörr HG, Singer H. Cardiovascular anomalies in children and young adults with Ullrich-Turner syndrome the Erlangen experience. Clin Cardiol 2005; 28:88-92.

Wilson JD, Griffin JE. Distúrbios da diferenciação sexual. Em: Harrison – Medicina Interna. 15^a ed, Rio de Janeiro: Mc Graw-Hill Interamericana do Brasil, 2002. p166-179.

Wilson GN. Karyotype/phenotype controversy: genetic and molecular implications of alternative hypotheses. Am J Med Genet 1990; 36(4):500-5.

ANEXOS

ANEXO 1- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FCM – UNICAMP (439/2008)



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 24/06/08.
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 439/2008 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0352.0.146.000-08

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “FATORES ASSOCIADOS AO ENCAMINHAMENTO DE PACIENTES COM SUSPEITA CLÍNICA DE SÍNDROME DE TURNER A UM SERVIÇO UNIVERSITÁRIO DE REFERÊNCIA”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Annelise Barreto de Carvalho

INSTITUIÇÃO: FCM / UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 10/06/2008

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 24/06/09 (O formulário encontra-se no *site* acima)

II - OBJETIVOS

Ajudar pediatras e médicos de outras especialidades a levantar precocemente a hipótese de Síndrome de Turner e assim solicitar o cariótipo para seu diagnóstico. Avaliar as pacientes encaminhadas ao GIEDDS com suspeita de ST no que diz respeito a; frequência desta condição, especialidade médica que encaminhou, serviço de origem interno ou externo ao Hospital de Clínica - UNICAMP, características antropométricas (peso, estatura e estadiamento piberal) sinisi dismórficos, doenças congênitas associadas.

III - SUMÁRIO

Esta é uma pesquisa para obtenção do título de mestre, trata-se de um estudo descritivo de corte transversal, utilizando 400 prontuários, com análise descritiva e comparativa entre pacientes que tiveram o diagnóstico firmado de Síndrome de Turner por cariótipo. Serão analisadas variáveis dependente: constituição cromossômica e variáveis independentes: origem do encaminhamento; especialidade médica do encaminhamento: peso e comprimento ao nascimento; idade, peso e estatura na primeira consulta; dismorfismo ou malformações no exame físico. Para análise estatística descritiva será feita à distribuição, média, desvio padrão e será utilizado o teste T para amostras independentes.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

O projeto está conciso, poderá contribuir com o diagnóstico e acompanhamento dos pacientes portadores de Síndrome de Turner, contém os itens rotineiramente necessários, de acordo com as orientações do CEP. Apresenta orçamento, cronograma e por se tratar de estudo documental solicita a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13084-971 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br



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 complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado a dispensa do Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

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.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na VI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 24 de junho de 2008.

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

ANEXO 2- FICHA PADRONIZADA

NOME: _____

HC: _____ DGM: _____

PRIMEIRA CONSULTA NA UNICAMP: : ____/____/____

PRIMEIRA CONSULTA NO GIEDDS : ____/____/____

MOTIVO _____

ENCAMINHAMENTO

() interno () externo

ESPECIALIDADE MÉDICA:

() pediatra () não pediatra _____

ESTATURA: _____ PESO: _____ IMC: _____

ESTADIO PUBERAL: _____

CARIÓTIPO: _____ (____/____/____)

PESQUISA MOLECULAR DE Y _____ (____/____/____)

DIAGNÓSTICO FINAL: _____

