

Estatura final (EF) em síndrome de Turner (ST): experiência de 76 casos acompanhados na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Final height (FH) in Turner syndrome (TS): experience of 76 cases followed at the Pediatric Endocrinology Unit, Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná

Ana Vlândia Ramos Fonteles¹, Roberta Savaris Dondoni¹, Margaret Cristina da Silva Boguszewski¹, Suzana Nesi-França¹, Rosana Marques-Pereira¹, Romolo Sandrini Neto¹, Luiz de Lacerda Filho¹

RESUMO

Objetivo: Relatar estatura final (EF) em 76 pacientes com síndrome de Turner (ST). **Materiais e métodos:** Revisão de prontuários e avaliação dos escores z: da estatura alvo (EA) e EF segundo o NCHS/CDC/2000 e da EF segundo Lyon e cols. **Resultados:** Pacientes foram classificados em três grupos: A (n = 16), tratamento com estrogênios e progestágenos; B (n = 21), tratamento com oxandrolona; C (n = 39), tratamento com hormônio de crescimento (GH) e oxandrolona. Não houve diferença no escore z da EA entre os grupos e no escore z da EF entre A e B. O escore z da EF do grupo C foi maior que o dos outros grupos, maior que 2 DP segundo Lyon e no percentil 3 da curva NCHS/CDC. Análise de regressão múltipla mostrou tipo de tratamento (p < 0,001) e estatura materna (p = 0,02) como fatores que mais influenciaram a EF. **Conclusão:** GH mais OX e estatura materna contribuíram significativamente para aumento da EF na ST. Arq Bras Endocrinol Metab. 2011;55(5):318-25

Descritores

Síndrome de Turner; estatura final; hormônio de crescimento; oxandrolona

ABSTRACT

Objective: To report the final height (FH) of 76 patients with Turner syndrome (TS). **Materials and methods:** Review of the files and calculation of z scores: of target height (TH), and FH according to NCHS/CDC/2000 and FH according to Lyon and cols. **Results:** Patients were classified in three groups: A (n = 16), treatment with estrogens and progestogens; B (n = 21), treatment with oxandrolone (OX); C (n = 39), growth hormone (GH) plus OX. The z score of TH was not different among the groups and z score of FH was not different between A e B. Z score of FH of group C was greater than the other groups, > 2SDS of Lyon's curve and fitted on the 3rd percentile of NCHS/CDC. Multiple regression analysis showed type of treatment (p < 0.001) and maternal height (p = 0.02) as most influencing factors on FH. **Conclusion:** GH plus OX and maternal height contributed significantly to enhance FH of TS patients. Arq Bras Endocrinol Metab. 2011;55(5):318-25

Keywords

Turner syndrome; final height; growth hormone; oxandrolone

¹ Departamento de Pediatria, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Correspondência para:
Ana Vlândia Ramos Fonteles
Rua Padre Camargo, 250
80060-240 – Curitiba, PR, Brasil
drana_endo@yahoo.com.br

Recebido em Dez/5/2010
Aceito em Jun/4/2011

INTRODUÇÃO

A síndrome de Turner (ST) foi descrita pela primeira vez em 1930 por Oto Ullrich (1). Em 1938, o médico Américo Henry Turner descreveu sete pacientes adultas com infantilismo sexual, pescoço alado e cúbito valgo, constatando que apresentavam o mesmo quadro clínico previamente descrito por Ullrich (2). Essa síndrome, caracterizada pela perda total ou parcial do cromossomo X, acomete 1: 2.000-5.000 meninas nascidas vivas, porém acredita-se que sua frequência seja maior e que, provavelmente, 99% dos fetos 45,X0 sejam abortados no primeiro trimestre de gestação (3,4).

O quadro clínico é abrangente e afeta vários sistemas, sendo as principais manifestações clínicas a baixa estatura e a disgenesia ovariana, com frequências que variam entre 88%-100% e 87%-96%, respectivamente (5).

O diagnóstico deve ser confirmado por cariótipo em DNA linfocitário. Em alguns centros, o cariótipo é feito também em outros tecidos orgânicos, como gônadas e pele, para detectar a presença de mosaicos em baixa percentagem (5,6).

Vários esquemas terapêuticos têm sido utilizados visando melhorar a estatura final e promover o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários nessas pacientes. Inicialmente, tanto andrógenos como estrógenos foram empregados na tentativa de melhorar a estatura final, com pouca ou nenhuma resposta (5). Embora o hormônio de crescimento (GH) humano tenha sido utilizado antes do advento do GH sintético, os resultados foram desapontadores pela pouca disponibilidade do hormônio e em decorrência dos esquemas utilizados. O GH sintético foi usado em experimentos clínicos há mais de 24 anos (7), porém, somente a partir de 1997, nos Estados Unidos, foi formalmente aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) para tratamento da baixa estatura na ST (8). A experiência acumulada permitiu estabelecer parâmetros relacionados à melhor resposta terapêutica, tais como idade de início de tratamento, estatura alvo, maturação esquelética e dose e tempo de uso de GH (8-13).

A oxandrolona (OX), um esteroide anabolizante com pequena ação androgênica, tem sido utilizada como adjuvante no tratamento de meninas com ST para potencializar a ação do GH (8-10,13-14). Inúmeros trabalhos envolvendo essa combinação têm sido publicados desde meados dos anos 1990 (8,13-22). Neste estudo, relatamos a experiência da Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do Hospital de Clínicas da

Universidade Federal de Paraná (UFPR) no tratamento de pacientes com ST, acompanhadas no período 1974-2006, com ênfase na estatura final em relação aos esquemas terapêuticos utilizados.

PACIENTES E MÉTODOS

Do total de 174 pacientes acompanhadas na UEP com o diagnóstico confirmado por cariótipo em sangue periférico, foram incluídas apenas aquelas com acompanhamento regular durante todo o período de crescimento e que tivessem atingido a estatura final, definida como velocidade de crescimento < 2 cm/ano aferida em 12 meses (9,12,14,20) e/ou idade óssea ≥ 16 anos (10,23). Setenta e seis pacientes preencheram esses critérios. Em três pacientes, não foram localizados os cariótipos e sim a cromatina sexual em células de esfregaço bucal (todas com cromatina sexual negativa).

Foram coletadas as informações sobre cariótipo, comprimento e peso ao nascimento, estaturas e pesos no diagnóstico, durante (a cada 4-6 meses) e ao final do tratamento, estatura final e estatura dos pais. As estaturas foram aferidas em estadiômetro fixo em parede (Stadiometer Mode S100, Ayrton Corporation®, Prior Lake, Minnesota, USA), com precisão de 0,1 cm. Os dados de estatura, peso e índice de massa corpórea (IMC) foram expressos em escores z, obtidos por meio do programa NutStat, Epi Info®, na versão 3.32 (2005), utilizando como referência as curvas de crescimento do National Center of Health Statistics/Center for Disease Control and Prevention (NCHS/CDC/2000) de 2000 (24). Os resultados de estatura final também foram expressos em escore z e desvio-padrão utilizando-se as curvas de Lyon and cols. (25). Para obtenção da estatura alvo (EA), utilizou-se a equação: $EA = [(Estatura\ do\ pai - 13) + Estatura\ da\ mãe] \div 2$. O peso foi aferido em balança marca Filizola® (Indústria Filizola, São Paulo, SP, Brasil). O índice de massa corporal foi calculado pela fórmula: $IMC = P(kg) / E(m)^2$ e os resultados, comparados com a curva do NCHS/CDC/2000 (24). As idades ósseas foram avaliadas de acordo com o método de Greulich e Pyle (26,27).

Esquemas terapêuticos

Estrogênios e progestágenos

Com exceção das pacientes que desenvolvem puberdade completa de modo espontâneo, as demais recebem estrogênio e progestágeno. O tratamento foi iniciado

quando a idade óssea era superior a 12 anos e a idade cronológica geralmente maior que 14 a 15 anos. Os estrogênios conjugados naturais foram utilizados na dose de 0,3 mg/dia, aumentada semestralmente para 0,625 e 1,25 mg, para promoção de crescimento mamário e uterino. No seguimento, era acrescentado progestágeno sintético para a promoção de ciclos menstruais regulares.

Oxandrolona (OX)

Oxandrolona como terapêutica isolada foi prescrita na dose de 0,0625-0,125 mg/kg/dia, enquanto não houvesse fechamento das cartilagens epifisárias. A partir de 1974, oxandrolona era comercializada sob o nome de marca Lipidex®, posteriormente retirado do mercado. Desde a década de 1990, na UEP, prescreve-se formulação de oxandrolona, em cápsulas, na dose de 0,0625 mg/kg/dia, administradas no período vespertino e, desde 1995, passou a ser utilizada como adjuvante do tratamento com GH, a partir de idade óssea ≥ 10 anos.

Hormônio de crescimento humano sintético (GH)

O GH na dose de 0,33 mg/kg/semana passou a ser fornecido pela Secretaria de Estado da Saúde do Paraná para meninas com ST de forma regular, desde 1995. Era iniciado a partir do diagnóstico, sempre que houvesse potencial de crescimento, em geral em idades cronológicas ≥ 3 anos e independente do percentil de estatura. Era interrompido quando a velocidade de crescimento era menor que 2 cm/ano e/ou idade óssea maior que 13,5 anos (10,15).

Tratamento estatístico

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

As variáveis de distribuição normal (simétrica) foram expressas como média \pm DP. As variáveis de distribuição assimétrica foram expressas como medianas e valores máximo e mínimo.

Para evidenciar possíveis diferenças entre os grupos quanto a variáveis contínuas de distribuição normal, foram aplicados os testes paramétricos *t* de Student e ANOVA de acordo com os grupos de análise. Para as variáveis contínuas de distribuição assimétrica, foram aplicados os testes não paramétricos de Mann-Whitney

e ANOVA de Kruskal-Wallis. Para evidenciar possíveis diferenças entre os grupos quanto a variáveis categóricas, foi aplicado o teste de qui-quadrado de Pearson.

O modelo de análise variada de regressão múltipla foi aplicado considerando como variável dependente a estatura final e, como variáveis independentes, cariótipo, estatura materna, escores *z* da EA e do IMC, tipo e tempo de tratamento, idades cronológica e óssea ao início do tratamento, e tipo de puberdade. Para todos os testes, foi considerado significativo valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

De acordo com os esquemas terapêuticos utilizados, as pacientes foram classificadas em três grupos:

Grupo A ou grupo histórico ($n = 16$): pacientes cuja primeira consulta foi realizada entre 1974 e meados da década de 1990; média do ano de nascimento: $1975 \pm 6,2$ anos. Essas pacientes utilizaram apenas estrogênios conjugados naturais e progestágenos.

Grupo B ($n = 21$): pacientes que utilizaram apenas OX; média do ano de nascimento: 1979 ± 4 anos.

Grupo C ($n = 39$): pacientes que utilizaram GH isoladamente até IO de 10 anos e, após esse marco, a associação GH e OX até o final do tratamento; média do ano de nascimento: $1985 \pm 3,5$ anos.

As pacientes dos grupos B e C que não apresentaram puberdade espontânea completa (18 e 35 meninas, respectivamente) receberam estrogênios conjugados e progestágenos, nas mesmas doses do grupo A.

As médias de idade cronológica (em anos decimais) por ocasião do diagnóstico foram: Grupo A: $16,8 \pm 3,1$; Grupo B: $12,7 \pm 2,4$ e Grupo C: $10,7 \pm 2,4$ anos. A diferença entre os grupos A e B não foi significativa ($p = 0,06$), enquanto entre o grupo C e os grupos A e B o valor de p foi $< 0,001$.

O padrão de cariótipo mais prevalente foi 45,X0 (44,7%) seguido do padrão mosaico 45,X/46,XX (13,6%). O cariótipo foi dividido em grupos para avaliação estatística: 45,X0; 45,X0/46,XX; 46,Xi(Xq) e mosaicismos com presença de cromossoma Y. O teste do qui-quadrado de Pearson não mostrou diferença significativa do padrão de cariótipo entre os grupos.

Os dados antropométricos dos três grupos são mostrados na tabela 1. Em apenas duas pacientes do grupo A, foram obtidos os valores de comprimento ao nascimento. Por essa razão, essa variável não foi comparada entre os demais grupos e o grupo A. O escore *z* do comprimento ao nascimento não diferiu entre os

grupos B e C ($p = 0,53$). Quanto ao escore z do peso ao nascimento, não foi encontrada diferença significativa entre os grupos ($p = 0,34$). Da mesma forma, o escore z da estatura alvo dos três grupos (-1,4; -1,4 e -0,7; grupos A, B e C, respectivamente) não mostrou diferença significativa ($p = 0,22$).

Os escores z de estatura (NCHS/CDC-2000 e Lyon) e de peso do grupo C foram significativamente maiores do que os dos grupos A e B no início do tratamento ($p = 0,002$). Os escores z da estatura (NCHS/CDC-2000 e Lyon) e do peso do grupo C ao final do tratamento também foram significativamente maiores que os dos grupos A e B ($p < 0,001$). O tempo de tratamento foi significativamente maior no grupo C com mediana de 7 anos em relação aos demais grupos, com medianas de 3 e 6 anos (Tabela 1).

A figura 1 mostra as variações do escore z da estatura dos grupos A, B e C, respectivamente, durante o tempo de acompanhamento (em meses/anos). No grupo A, a variação é mínima, sem evidenciar ganho estatural neste grupo histórico. No grupo B, a mediana inicial é menor do que a do grupo A (-4,1 *vs.* -3,2), mesmo quando o diagnóstico é realizado em idade cronológica média menor ($12,7 \pm 2,4$ *vs.* $16,8 \pm 3,1$ anos), e, ao término de crescimento, o escore z de estatura atinge uma mediana de -3,6 no grupo B *vs.* -3,0 no grupo A. No grupo C, observa-se uma curva ascendente demonstrando um ganho de 1 DP ao término do tratamento. Apenas 7 das 39

pacientes completaram 10 anos de acompanhamento ininterrupto. A média \pm DP de estatura final alcançada pelo grupo C ($150,0 \pm 5,4$ cm) foi significativamente maior ($p < 0,01$) que as médias \pm DP dos grupos A ($144,0 \pm 7,6$) e B ($141,0 \pm 6,0$), respectivamente.

Quanto ao tipo de puberdade (espontânea ou induzida) e sua progressão nos grupos A, B e C respectivamente, encontraram-se: telarca espontânea (M2) em 5 (31,2%), 4 (19%) e 9 (25,6%); menarca em 2 (12,5%), 3 (14,2%) e 4 (10,2%), porém apenas 1 (6,2%), 1 (4,7%) e 3 (7,7%) pacientes mantiveram ciclos menstruais regulares sem uso de anticoncepcionais orais.

No modelo de análise de regressão múltipla aplicada para analisar as variáveis relacionadas com a variabilidade do escore z da estatura final, foram incluídos escore z da EA, cariótipo, tipo e tempo de tratamento, estatura materna, idade cronológica, idade óssea e escore z do IMC no início do tratamento e tipo de puberdade. Considerando-se como estatisticamente significativo um coeficiente de determinação (R) maior que 0,6, apenas duas variáveis foram selecionadas como determinantes da estatura final: tipo de tratamento ($p < 0,001$) e estatura materna ($p = 0,02$) (Tabela 2).

A análise de regressão múltipla ajustada (retirando as variáveis com $R < 0,6$) confirmou a influência significativa do tipo de tratamento e estatura materna sobre a estatura final (Tabela 3), explicando 52% da variação da estatura final.

Tabela 1. Dados antropométricos dos três grupos

	Grupo A (n = 16)	Grupo B (n = 21)	Grupo C (n = 39)	p
z da estatura ao nascimento	*	-0,97 (-2,4-0,1)	-1,4 (-4,2-1,4)	0,53
z do peso ao nascimento	-1,0 (-2,5-0,8)	-1,7 (-3,2-0,4)	-1,4 (-3,3-2,0)	0,34
Cariótipo 45,X0 (%)	37,5	38,1	59	0,2
Idade no início do tratamento	$16,8 \pm 3,1$	$12,7 \pm 2,4$	$10,7 \pm 2,4$	$< 0,001$
Idade óssea no início do tratamento	$11,2 \pm 2,3$	$11,9 \pm 2,2$	$9,3 \pm 2,2$	0,03
z da EA	-1,4 (-2,0-0,02)	-1,4 (-2,3-0,7)	-0,7 (-3,3-1,8)	0,22
z da estatura no início do tratamento	-3,2 (-6,0-0,4)	-4,1 (-5,9-2,4)	-3,1 (-5,1-1,2)	0,002
z do peso no início do tratamento	-1,7 (-5,6-0,3)	-2,9 (-5,3-0,6)	-1,4 (-4,0-0,5)	0,002
z do IMC no início do tratamento	0,11 (-2,75-1,18)	-0,09 (-1,24-1,01)	0,26 (-2,55-1,95)	0,16
z da estatura no início do tratamento (Curvas de Lyon)	-0,3 (-3,3-2,5)	-1 (-3,0-1,2)	-0,3 (-2,4-1,9)	0,002
z da estatura no final do crescimento	-3,0 (-4,9-0,4)	-3,6 (-5,2-1,1)	-2,0 (-3,8- -0,2)	$< 0,001$
z do peso no final do crescimento	-1,9 (-7,5-0,3)	-1,6 (-5,3-1,7)	-0,6 (-2,4-1,3)	$< 0,001$
z do IMC no final do crescimento	0,05 (-2,04-1,28)	0,26 (-1,94-2,56)	0,26 (-1,06-1,69)	0,34
z da estatura no final do crescimento (Curvas de Lyon)	-0,3 (-2,0-2,5)	-0,8 (-1,8-2,5)	1 (-0,8-3,2)	$< 0,001$
Δ z da estatura	0,2 (-0,4-1,5)	0,7 (-0,5-2,2)	0,95 (0-2,78)	$< 0,001$
Tempo de tratamento (anos)	3 (0,08-9)	6 (2,5-10)	7 (2,5-11)	$< 0,001$

* Dados não considerados por serem disponíveis apenas em duas pacientes.
Curvas de Lyon: curvas de crescimento específicas para ST.

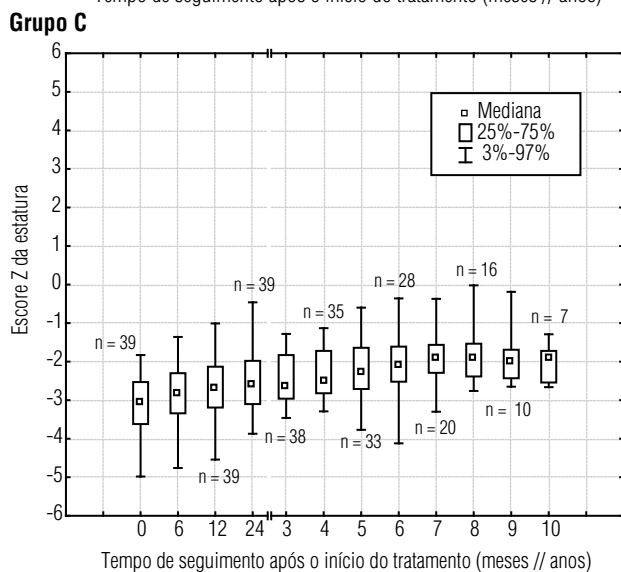
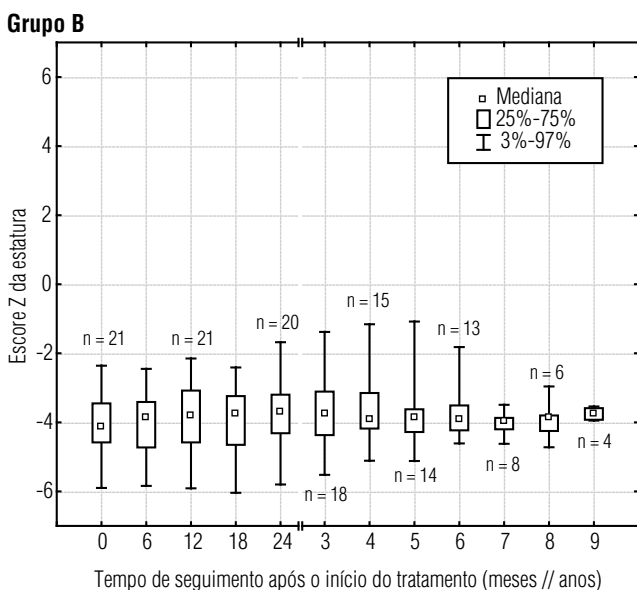
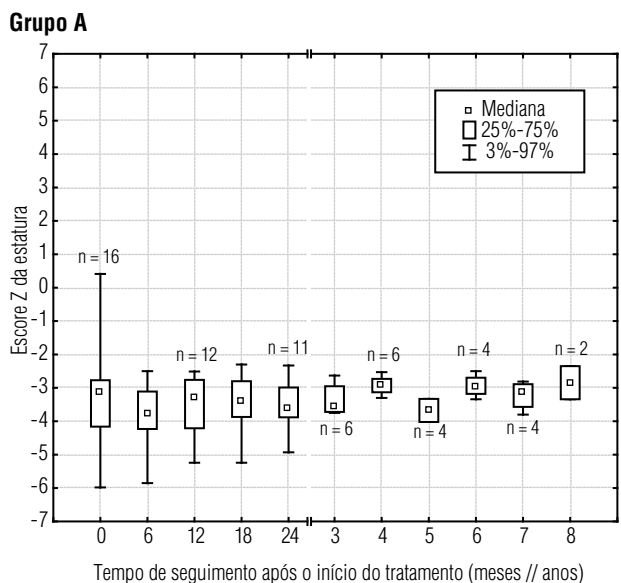


Figura 1. Variação de escore z de estatura.

Tabela 2. Regressão múltipla – Variável dependente: estatura final

Variáveis independentes	R	p
Escore z/NCHS da EA	0,48	0,91
Cariótipo	0,08	0,50
Tipo de tratamento	0,62	0,0004
Idade de início do tratamento	-0,30	0,46
Tempo de tratamento	0,32	0,08
Idade óssea	-0,17	0,46
Tipo de puberdade	0,05	0,61
Estatura da mãe	0,52	0,02
Peso de nascimento	0,00	0,95
Escore z do IMC inicial	0,03	0,61

R = 0,60, R2 = 0,54; p < 0,001.

Tabela 3. Regressão múltipla ajustada para a variável dependente: estatura final

Variáveis independentes	R	p
Tipo de tratamento	0,61	< 0,001
Estatura da mãe	0,52	0,001

R = 0,53, R2 = 0,52; p < 0,001.

DISCUSSÃO

Embora a ST caracterize-se por alterações em vários sistemas, a baixa estatura e a ausência de caracteres sexuais são os principais motivos da consulta (22,28). Por essa razão, a atuação primordial do endocrinologista pediátrico faz-se no sentido de propiciar às pacientes terapêutica para promover estatura final socialmente adequada e desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. Não obstante essa perspectiva, as pacientes devem ser avaliadas de forma abrangente, pois inúmeros outros sistemas e aparelhos (cardiovascular, renal, esquelético, ginecológico, dermatológico, auditivo, tireoidiano etc.) podem estar afetados nas pacientes com síndrome de Turner e requerem o concurso de outras especialidades médicas durante o seguimento clínico. Não menos importantes, são os vários aspectos psicológicos, do conhecimento da doença – que deve ser passado aos pais/responsáveis e às pacientes, da cognição e da qualidade de vida, que devem ser sempre considerados ao longo do seguimento das pacientes.

A constatação da eficácia do GH sobre o crescimento das meninas com ST e sua disponibilidade e segurança têm permitido corrigir o problema da baixa estatura da maioria dos casos. Entretanto, o diagnóstico em grande parte das pacientes não é feito em idade precoce, seja pela ausência de sinais clínicos característicos (pescoço alado, hipertelorismo mamário, palato ogival,

linfedema de face posterior de pescoço e do dorso de mãos e pés, entre outros) seja por não se considerar a ST como diagnóstico a ser verificado em toda menina com baixa estatura ou, mais grave, a desatenção em consultas rápidas e a não utilização sistemática de curvas de crescimento quaisquer que sejam os motivos das consultas em pediatria.

Neste estudo, observamos uma menor idade cronológica por ocasião do diagnóstico nas meninas do grupo C em relação aos outros grupos ($p < 0,001$), embora esta ainda tenha sido tardia. A diminuição progressiva da idade cronológica média ao diagnóstico é descrita na literatura (29).

De acordo com Lyon e cols., as pacientes tratadas apenas com indução da puberdade, mantêm o mesmo déficit relativo de estatura durante todo o período de acompanhamento, até atingir a estatura final (25). No presente estudo, o Grupo A, considerado um grupo histórico, apresentou esse comportamento, ou seja, o escore z da estatura ao final do crescimento (-0,3DP) foi igual ao do início do tratamento, sem ganho durante o período de acompanhamento (Tabela 1). Mesmo assim, a média da estatura final do grupo A foi 5 cm maior do que a média de um grupo de pacientes, com esquema terapêutico idêntico ao encontrado em outro centro de endocrinologia pediátrica brasileiro ($144,0 \pm 7,6$ vs. $138,7 \pm 6,6$ cm) (30). A explicação para esse achado não é clara, embora se possa aventar uma possível influência do fator regional, uma vez que, no estado do Paraná, existem muitos descendentes de imigrantes poloneses, ucranianos, alemães, holandeses e italianos. A influência étnica é reforçada pelo fato de a estatura final do grupo A assemelhar-se à estatura final de pacientes com ST de outros países, como Estados Unidos, Itália, França, Áustria, Bélgica e Reino Unido (23,25,31-34).

Antes do advento do GH sintético, uma das alternativas terapêuticas utilizadas para aumento da velocidade de crescimento e da estatura final era o anabolizante oxandrolona sem, entretanto, desconsiderar o uso concomitante ou subsequente dos estrogênios para indução da puberdade. Contudo, os parâmetros como idade cronológica, idade óssea, dose utilizada e tempo de tratamento eram variados. Assim, os dados de estatura final eram bastante díspares (11,17,18,35). Naeraa e cols. trataram 32 pacientes durante 2 anos e utilizaram o dobro da dose administrada à maioria das pacientes deste estudo. Os autores observaram um aumento da velocidade de crescimento no primeiro ano

de tratamento, com posterior declínio e estatura final maior naquelas com idade óssea menor que 13 anos. Apesar da dose maior de oxandrolona, não observaram avanço da idade óssea (36).

Bareille e cols. trataram 19 pacientes com idade cronológica média de 10,9 anos e óssea de 9,7 anos. No primeiro ano, um grupo ($n = 9$) recebeu etinilestradiol na dose de 40 ng/kg/dia e o outro ($n = 10$), oxandrolona, 0,05 mg/kg/dia. A partir do segundo ano, as duas medicações foram combinadas e a dose de etinilestradiol foi ajustada para indução dos caracteres sexuais secundários. A estatura final observada foi 3 cm maior do que a estatura adulta prevista no grupo tratado com OX desde o início (37). Outros grupos de investigadores também relataram ganho de estatura final com o uso isolado de oxandrolona. Urban e cols., em 1979, relataram ganho de 5,9 cm na estatura final ($n = 25$); Joss e cols., 5,2 cm ($n = 67$) e Stahnke e cols., 2,4 cm ($n = 29$) (38,39). Entretanto, Sybert não observou diferença entre pacientes tratadas com oxandrolona comparadas com aquelas que receberam apenas estrogênios e progestágenos (32).

No presente estudo, embora os escores z de estatura ao início e ao final do tratamento (NCHS/CDC) evidenciem um ganho de 0,5 para o grupo B vs. 0,2 para o grupo A, não se encontrou diferença significativa da média da estatura final entre esses grupos (Tabela 1). Esse achado é semelhante ao publicado por Sybert (32), porém diferente dos de outros grupos (38,39).

No grupo C, as médias das idades cronológica e óssea ao início de tratamento foram menores, o que permitiu um tempo maior de tratamento (mediana de 7 anos) e estatura final no terceiro percentil de estatura da curva do NCHS. Essa estatura representa um ganho médio de 8 cm em relação aos outros grupos, ou seja, aproximadamente 1 DP acima do esperado para a síndrome segundo Lyon e cols. (25). É sabida a importância da tendência secular de crescimento, sendo descrito na literatura um ganho entre 1,2 e 4,33 cm em meninas não portadoras da ST em um grupo populacional do estado de São Paulo (40). É difícil de determinar até quanto essa tendência secular de crescimento poderia ser observada num grupo de meninas com ST.

Em 2002, Ranke e cols. publicaram os resultados de um estudo multicêntrico envolvendo 188 pacientes que utilizaram GH na dose de 0,3 mg/kg/semana em idade cronológica acima de 11 anos. Um grupo de 35 pacientes recebeu concomitantemente oxandrolona, na dose de 0,05 mg/kg/dia, e iniciou estrogênio após

idade óssea de 12 anos. Ao final de 4,5 anos de tratamento, observou-se um ganho de 6 cm em relação à estatura final prevista (152,2 vs. 146,3 cm) (19).

Segundo Rosenfeld, o tratamento com GH promove um acréscimo de 8,4 cm na estatura final e, quando associado à oxandrolona, esse acréscimo é de 10,3 cm (17). Entretanto, de acordo com Sas, quando o GH é iniciado isoladamente antes dos 8 anos de idade cronológica, pode-se obter um ganho entre 12,5 e 16 cm, dependendo se a dose for de 0,33 ou 0,66 mg/kg/semana, respectivamente (12).

Massa, em 2003, obteve uma estatura final média semelhante ao deste estudo ($151 \pm 6,1$ vs. $150 \pm 5,4$ cm), utilizando a mesma dose de GH, porém sem associação com oxandrolona (21).

Neste ponto, surge a indagação: GH isoladamente iniciado em idade cronológica precoce e em doses maiores, como sugerido pelos estudos de Sas (12) e Massa (21), teria influência sobre a estatura final semelhante ou maior do que a associação GH e oxandrolona descrita por Ranke e cols. (19), Rosenfeld e cols. (17) e adotada como protocolo deste estudo? Como descrito anteriormente, o GH é fornecido gratuitamente às pacientes pela Secretaria de Estado da Saúde do Paraná e esse fato dificulta o uso de doses maiores como 0,66 mg/kg/semana utilizada por Sas (12). Embora seja rotina da UEP a utilização de GH combinado com oxandrolona, seria interessante ter um grupo semelhante ao grupo C, tratado exclusivamente com GH, para comprovar que o tratamento combinado é superior.

Recentemente foram publicados dois estudos avaliando especificamente a associação de GH e oxandrolona, ambos duplo-cegos com placebo. Em um estudo multicêntrico publicado por Menke e cols., os autores randomizaram 133 pacientes em três grupos: um grupo tratado com GH + placebo ($n = 48$), outro GH + OX na dose de 0,03 mg/kg/dia ($n = 46$) e um terceiro grupo tratado com GH + OX na dose 0,06 mg/kg/dia ($n = 39$). A estatura final foi maior nas pacientes tratadas com GH + OX, porém, entre os dois grupos tratados com oxandrolona, não houve diferença estatística significativa, evidenciando que a dose menor é mais segura e provoca menor incidência de virilização, fato que pode fazer a paciente desistir do tratamento (13). Neste estudo, apenas duas pacientes apresentaram sinais de virilização durante o tratamento associado; ambas tinham cariótipo 45,X0 e nenhuma desistiu do tratamento por esse motivo. No segundo estudo, publicado em 2011, Zeger e cols. (8) trataram 76 pacientes, com idade cro-

nológica média de $12 \pm 1,7$ anos e idade óssea inferior a 12 anos, distribuídas em dois grupos: um tratado com GH e placebo ($n = 36$) e outro com GH + OX na dose de 0,06 mg/kg/dia ($n = 40$). As pacientes foram tratadas durante 4 anos e foi observado um ganho de 4 cm na estatura final prevista nas pacientes tratadas com GH + OX. O ganho de estatura final observado em nossa casuística foi maior que os relatados por esses autores. Essa diferença pode ser justificada pelos seguintes fatores: a) idade cronológica e idade óssea menores, b) tempo de tratamento maior e c) valores de estatura final.

Na análise de regressão múltipla, os principais fatores capazes de influenciar a estatura final das pacientes deste estudo foram o tipo de tratamento (GH + OX) e a estatura materna, semelhantemente ao descrito na literatura (9,16,19,21,33,35). Embora a idade cronológica ao início do tratamento esteja correlacionada com uma maior estatura final (15,16,19,21,33,35), neste estudo não observamos essa correlação.

CONCLUSÕES

A estatura final das pacientes com ST tratadas com GH e oxandrolona foi significativamente maior do que as das pacientes tratadas com oxandrolona isoladamente e daquelas que fizeram uso apenas de estrogênios naturais. Além da combinação GH e oxandrolona, o fator que mais influenciou a estatura final foi a estatura materna.

Agradecimentos: agradecemos aos pacientes e seus familiares e a todos os funcionários desta instituição que colaboraram para a conclusão deste estudo.

Declaração: os autores declaram não haver conflitos de interesse científico neste estudo. O hormônio de crescimento utilizado na UEP é fornecido pela Secretaria de Saúde do Estado do Paraná por meio de licitação, não sendo mencionada, no decorrer do texto, a marca utilizada.

REFERÊNCIAS

1. Ullrich O. Über typische Kombinationsbilder multipler Abartung. Z Kinderheilk. 1930;49:271-6.
2. Saenger P. Turner's syndrome. N Engl J Med. 1996;335:1749-54.
3. Stratakis CA, Rennert OM. Turner syndrome: molecular and cytogenetics, dysmorphology, endocrine, and other clinical manifestations and their management. Endocrinologist. 1994;4:442-53.
4. Neely EK, Rosenfeld RG. Turner syndrome. In: Lifshitz F, editor. Pediatric Endocrinology. 3rd Ed. New York: Marcel Dekker, Inc, 1996. p. 267-80.
5. Batch J. Turner syndrome in childhood and adolescence. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2002;16:465-82.

6. Hauesler G. Growth hormone therapy in patients with Turner syndrome. *Horm Res.* 1998;49:62-6.
7. Takana K, Hizuka N, Shizume K. Growth hormone treatment in Turner's syndrome. *Act Paediatr Scand Suppl.* 1986;325:58-63.
8. Zeger MPD, Shah K, Kowal K, Cutler Jr GB, Kushner H, Ross JL. Prospective study confirms oxandrolone – associated improvement in height in growth hormone – treated adolescent girls with Turner syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2011;75:38-46.
9. Hochberg Z, Zadik Z. Final height in young women with Turner syndrome after GH therapy: an open controlled study. *Eur J Pediatr.* 1999;141:218-24.
10. Soriano-Guillen L, Coste J, Ecosse E, Léger J, Tauber M, Cabrol S, et al. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5197-204.
11. Saenger P. Growth-promoting strategies in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:4345-8.
12. Sas TC, Keizer-Schrama SMPFM, Stijnen T, Jansen M, Otten BJ, Hoorweg-Nijman JJG, et al. Normalization of height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment: results of a randomized dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:4607-12.
13. Menke LA, Sas TCJ, Keizer-Schrama SMPFM, Zandwijken GRJ, Ridder MAJ, Odink RJ, et al. Efficacy and safety of oxandrolone in growth hormone – treated girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1151-60.
14. Pareren YK, Keizer-Schrama SMPF, Stijnen T, Jansen M, Sas T, Otten BJ, et al. Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1119-25.
15. Carel JC, Mathivon L, Gendrel C, Ducret JP, Chaussain JL. Near normalization of final height with adapted doses of growth hormone in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1462-6.
16. Plotnick L, Attie KM, Blethen SL, Sy JP. Growth hormone treatment of girls with Turner syndrome: The National Cooperative Growth Study Experience. *Pediatrics.* 1998;102:479-81.
17. Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J, Brasel JA, Burstein S, Cara JF, et al. Growth hormone therapy of Turner syndrome: beneficial effect on adult height. *J Pediatr.* 1998;132:319-24.
18. Reiter EO, Blethen SL, Baptista J, Price L. Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1936-41.
19. Ranke MB, Partsch CJ, Lindberg A, Dorr HG, Bettendorf M, Hauffa BP, et al. Adult height after GH therapy in 188 Ullrich-Turner syndrome patients: results of the German IGLU follow-up Study 2001. *Eur J Pediatr.* 2002;147:625-33.
20. Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG, Chipman JJ. Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: Results of a United States Multi-Center Trial to Near-final height. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2033-41.
21. Massa G, Heinrichs C, Verlinde S, Thomas M, Bourguignon JN, Craen M, et al. Late or delayed induced or spontaneous puberty in girls with Turner syndrome treated with growth hormone does not affect final height. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4168-74.
22. Amundson E, Boman UW, Barrenäs M, Bryman I, Landin-Wilhelmsen K. Impact of growth hormone therapy on quality of life in adults with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1355-59.
23. American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Health supervision for children with Turner Syndrome. *Pediatrics.* 2003;111:692-702.
24. National Center of Health Statistics (NCHS). Clinical Growth Charts. [database on the internet] [updated 2010, November 22]. Available from: <http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/growthcharts/clinical_charts.htm>
25. Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child.* 1985;60:932-5.
26. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford University Press; 1959.
27. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr.* 1952;40:423-41.
28. Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1487-95.
29. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, Rubin K, Ross JL, Fechner PY, et al. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: A randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3406-16.
30. Setian N, Damiani D, Kuperman H, Maksoudian A, Dichtcheke-nian V, Della Manna T. Síndrome de Turner: tratamento da baixa estatura com hormônio de crescimento. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 1997;41:93-7.
31. Hauesler G, Schmitt K, Blummel P, Plöchl E, Waldhör T, Frisch H. Growth hormone in combination with anabolic steroids in patients with Turner syndrome: effect on bone maturation and final height. *Acta Paediatr.* 1996;85:1408-14.
32. Sybert VP. Adult height in Turner syndrome with and without androgen therapy. *J Pediatr.* 1984;104:365-69.
33. Rochiccioli P, Battin J, Bertran AM, Bost M, Cabol S, le Bouc Y, et al. Final height in Turner syndrome patients treated with growth hormone. *Horm Res.* 1995;44:172-76.
34. Ranke MB. Growth hormone therapy in Turner syndrome. *Horm Res.* 1995;44:35-41.
35. Nilsson KO, Albertsson-Wikland K, Alm J, Arosen S, Gustafson J, Hagenäs L, et al. Improved final height in Girls with Turner's syndrome treated with growth hormone and oxandrolone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;81:635-40.
36. Naeraa RW, Nielsen J, Pedersen IL, Sorensen K. Effect of oxandrolone on growth and final height in Turner's syndrome. *Act Paediatr Scand.* 1990;79:784-89.
37. Bareille P, Massarano AA, Stanhope R. Final height outcome in girls with Turner syndrome treated with a combination of low dose oestrogen and oxandrolone. *Eur J Endocrinol.* 1997;156:358-62.
38. Joss EE, Mullis PE, Werder EA, Partsch CJ, Sippell WG. Growth promotion and Turner-specific bone age after therapy with growth hormone and in combination with oxandrolone: when should therapy be started in Turner syndrome? *Horm Res.* 1997;47:102-09.
39. Stahnke N, Lingstaedt K, Willig RP. Oxandrolone increase final height in Turner's syndrome. *Pediatr Res.* 1985;19:620.
40. Marmo DB, Zambon MP, Morcillo AM, Guimarey LM. Tendência secular de crescimento em escolares de Paulínia, São Paulo-Brasil (1979/80 – 1993/94). *Rev Assoc Med Bras.* 2004;50(4):386-90.