

COMPARAÇÃO DE

Qualidade de vida

E CONTROLE LABORATORIAL EM PESSOAS
COM E SEM SÍNDROME DE TURNER

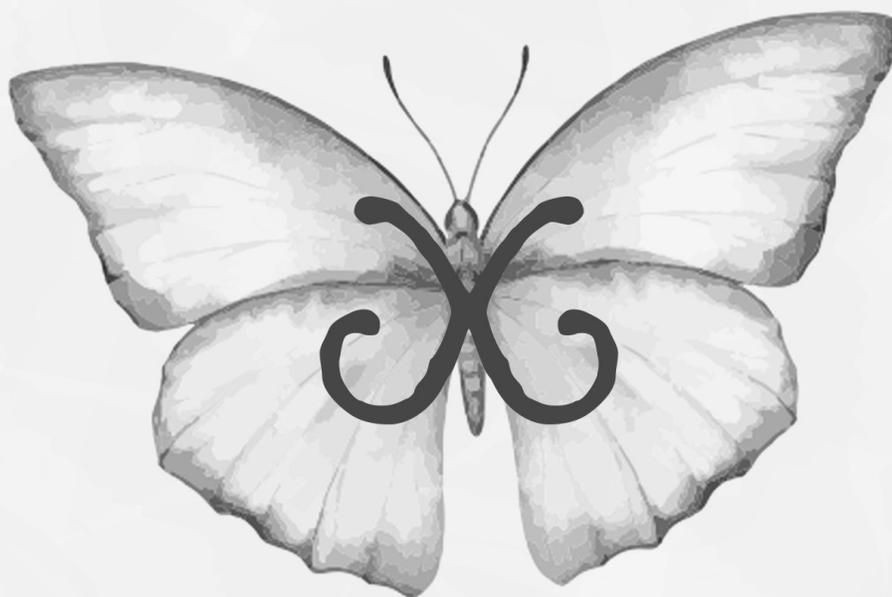


Maria Bernarda Estevez
Patricia Teòfilo Monteagudo
Ieda Therezinha do Nascimento Verreschi

COMPARAÇÃO DE

Qualidade de vida

E CONTROLE LABORATORIAL EM PESSOAS
COM E SEM SÍNDROME DE TURNER



Maria Bernarda Estevez
Patricia Teòfilo Monteagudo
Ieda Therezinha do Nascimento Verreschi

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Camila Alves de Cremo

Ellen Andressa Kubisty

Luiza Alves Batista

Nataly Evilin Gayde

Thamires Camili Gayde

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2023 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2023 Os autores

Copyright da edição © 2023 Atena

Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena

Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo do texto e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva das autoras, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos as autoras, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial

Ciências Biológicas e da Saúde

- Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso
- Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília
- Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
- Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
- Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
- Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
- Profª Drª Camila Pereira – Universidade Estadual de Londrina
- Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto
- Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
- Profª Drª Danyelle Andrade Mota – Universidade Tiradentes
- Prof. Dr. Davi Oliveira Bizerril – Universidade de Fortaleza
- Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
- Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
- Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
- Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
- Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
- Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
- Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
- Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
- Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
- Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
- Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
- Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
- Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
- Prof. Dr. Guillermo Alberto López – Instituto Federal da Bahia
- Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
- Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
- Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
- Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
- Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Delta do Parnaíba–UFDP
- Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
- Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe
- Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
- Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
- Profª Drª Kelly Lopes de Araujo Appel – Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal
- Profª Drª Larissa Maranhão Dias – Instituto Federal do Amapá
- Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
- Profª Drª Luciana Martins Zuliani – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
- Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
- Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
- Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará

Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Max da Silva Ferreira – Universidade do Grande Rio

Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá

Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados

Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino

Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora

Profª Drª Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará

Profª Drª Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Taísa Ceratti Treptow – Universidade Federal de Santa Maria

Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí

Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Comparação de qualidade de vida e controle laboratorial em pessoas com e sem Síndrome de Turner

Diagramação: Ellen Andressa Kubisty
Correção: Jeniffer dos Santos
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: As autoras
Autoras: Maria Bernarda Estevez
 Patricia Teófilo Monteagudo
 Ieda Therezinha do Nascimento Verreschi

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

E79 Estevez, Maria Bernarda
 Comparação de qualidade de vida e controle laboratorial em pessoas com e sem Síndrome de Turner / Maria Bernarda Estevez, Patricia Teófilo Monteagudo, Ieda Therezinha do Nascimento Verreschi. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2023.

Formato: PDF
 Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
 Modo de acesso: World Wide Web
 Inclui bibliografia
 ISBN 978-65-258-2146-7
 DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.467231412>

1. Síndrome de Turner. I. Estevez, Maria Bernarda. II. Monteagudo, Patricia Teófilo. III. Verreschi, Ieda Therezinha do Nascimento. IV. Título.

CDD 616.45

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
 Ponta Grossa – Paraná – Brasil
 Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DAS AUTORAS

As autoras desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao conteúdo publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que o texto publicado está completamente isento de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

Professores UNIFESP

Profa. Dra. Ieda Therezinha do Nascimento Verreschi, Orientadora

Dra. Patrícia Teófilo Monteagudo, Coorientadora

Dr. Magnus Régios Dias da Silva

Laboratório UNIFESP:

Ivonete Carvalhaes

Kelly Christina Oliveira

Lilian Hayashi

Eduardo Kinio Sugawara

Laboratório Albert Einstein:

Livia Rentas Sanches

Carlos Eduardo dos Santos Ferreira

Adriana Caschera Leme Faulhaber

Priscilla Bento Matos Cruz Derogis

Erika Vieira de Almeida

Arcia Fernandes Horacio

Às pacientes e participantes

A pesquisadora Maria Bernarda Estevez Fernandez declara ter recebido Bolsa da Secretaria Nacional de Educación Superior Ciencia y Tecnología (Equador) e fundos PROEX/CAPES (para reagentes e materiais de Laboratório Clínico) para financiamento deste estudo.

CBO:	Código Brasileiro de Ocupação do Ministério de Trabalho.
E₂:	Estradiol
FSH:	Hormônio Folículo Estimulante
LH:	Hormônio Luteinizante
MR:	Mulher Referência, sem Síndrome de Turner
mUI/mL:	miliunidades/ mililitro
ng/dL:	nanogramas/decilitro
nmol/L:	nanomol/ litro
PAR:	Pseudoautosomic region / Região pseudoautossômica
pg/dL:	Picogramas / decilitro
PST:	Paciente com Síndrome de Turner.
PTS:	Patient with Turner Syndrome
P₄:	Progesterona
r_p:	R de Pearson
R_s:	Rho Spearman
RW:	Reference Women
SDHEA:	Sulphate-Dehydroepiandrosterone/Sulfato de Dehidroepiandrosterona
SHBG:	Sex Hormone Binding Globulin/Globulina Ligadora de Hormônios sexuais
SF36:	Questionário <i>Short Form 36</i>
ST:	Síndrome de Turner
TRH:	Terapia de Reposição Hormonal
ug/dL:	microgramas/decilitro
QV:	Qualidade de vida
QoL:	Quality of life

1. RESUMO	1
2. RESUMEN	2
3. ABSTRACT.....	3
4. INTRODUÇÃO	4
4.1 Dados gerais: Síndrome de Turner	4
4.1.1 Genética	4
4.1.2 Manifestações Clínicas	5
4.1.3 Manifestações Psicológicas	6
4.2 Qualidade de Vida (QV)	7
4.3 Qualidade de Vida relacionada à saúde	8
4.4 O tratamento como chave para manter a qualidade de vida na ST.....	9
4.5 Justificativa.....	9
5. OBJETIVOS.....	10
5.1 Geral.....	10
5.2 Específicos	10
6. HIPÓTESE	10
7. PARTICIPANTES E MÉTODOS.....	11
7.1 Aspectos Éticos.....	11
7.1.1 Obtenção de dados: uso ético e confidencial.	11
7.1.2 Riscos da participação no estudo e medidas de proteção.....	11
7.2 Desenho.....	11
7.3 Análise da População	11
7.4 Casuística	12
7.5 Fontes das participantes:	12
7.6 Critérios de seleção:	12
7.7 Variáveis clínicas	13
7.8 Variáveis e Métodos Laboratoriais:.....	14
7.9 Análise estatística.....	15
7.10 Conflito de interesse	15

8. RESULTADOS	16
8.1 Análise populacional	16
8.2 Indicadores de Qualidade de Vida	17
8.3 Concentrações hormonais.....	20
8.3.1 Estradiol e Progesterona:	21
8.3.2 Gonadotrofinas:	22
8.3.3 SDHEA e SHBG	24
8.3.4 Testosterona.....	24
8.4 Correlações	25
8.4.1 Estradiol e Qualidade de Vida	25
8.4.2 Progesterona e Qualidade de Vida.....	26
8.4.3 Gonadotrofinas e Qualidade de Vida	26
8.4.4 SDHEA e Qualidade de Vida	27
8.4.5 SHBG e Qualidade de Vida	29
8.4.6 Testosterona e Qualidade de Vida.....	29
9. DISCUSSÃO	30
CONCLUSÕES.....	35
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	36
ANEXOS.....	37
Anexo 1: Instrumento de Coleta de Dados	37
Anexo 2: Valores de Referência dos hormônios dosados	46
Anexo 3: Cariótipos	47
Anexo 4: Áreas de Trabalho das participantes	49
Anexo 5: Prova de Normalidade Kolmogorov-Smirnov	51
Anexo 6: Resultados individuais do Questionário SF36	52
Anexo 7: Resultados individuais do Laboratório.....	54
Anexo 8: Medidas de dispersão dos hormônios	56
BIBLIOGRAFIA	57

RESUMO

INTRODUÇÃO: As complicações na Síndrome de Turner são extensas e podem gerar problemas de autoestima e qualidade de vida (QV). A QV associa bem estar e a capacidade de viver plenamente, e dentre os instrumentos para medi-la, escolhemos o questionário SF36, que é validado no Brasil. A QV da população brasileira influencia-se pela sua localização na América do Sul, e pelas suas amplas diversidades geográfica e de miscigenação, diferindo de outros países. **OBJETIVOS:** Medir a QV de mulheres com ST (PST) e determinar se há interferência de alterações clínicas ou laboratoriais na QV. Comparar a QV das PST com mulheres Referência (MR) da mesma faixa etária. **MÉTODOS:** De dezembro de 2013 a dezembro de 2014 foram recrutadas 90 participantes, sendo 48 PST e 42 MR com idade \geq 18 anos. As participantes preencheram o questionário SF36 de QV, pesquisou-se escolaridade, atividade laboral e religiosidade e uso de medicações, e colheram amostras de sangue para dosagens séricas de LH, FSH, estradiol (E_2), progesterona (P_4), SHBG, SDHEA (por ECLIA) e testosterona (por LC MS/MS). **RESULTADOS:** Não houve diferença significativa entre idade ou escolaridade das PST e MR. As ocupações mais comuns foram trabalhadoras de saúde, administração e educação nas PST, e trabalhadoras de saúde e caixa (excluindo bancos) nas MR. A maioria das mulheres declarou ser católica ou evangélica, tanto casos como Referências. Trinta e nove PST faziam uso de terapia de reposição hormonal. As participantes não diferiram em nenhum dos parâmetros de QV, como Estado Geral de Saúde, Saúde Mental, Vitalidade, Capacidade Funcional, Aspectos físicos, Aspectos Emocionais, Aspectos Sociais ou Dor. A média de E_2 foi significativamente maior nas MR, e a de FSH nas PST. As concentrações de P_4 e LH foram semelhantes. Observamos nas PST associação de E_2 com Vitalidade e de LH com Aspectos Físicos. Nas MR não observamos associação nenhuma entre hormônios dosados e QV. Houve correlação entre SDHEA e idade, tanto para as PST como MR. **CONCLUSÃO:** As PST apresentam QV semelhante à das MR, em níveis satisfatórios. O estradiol se associa positivamente a alguns itens da QV na mulher Turner, o que ressalta a importância da aderência à reposição hormonal.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Las complicaciones en el Síndrome de Turner son extensas y pueden generar problemas de autoestima y calidad de vida (CV). La CV asocia bienestar y la capacidad de vivir plenamente, y entre los instrumentos para medirla, escogimos el cuestionario SF36, que está validado en Brasil. La CV de la población brasileña se influencia por su localización en América de Sul y por sus amplias diversidades, tanto geográfica como de mestizaje, difiriendo de otros países. **OBJETIVOS:** Mensurar la CV de mujeres con ST (PST) y determinar si hay interferencia de alteraciones clínicas o de laboratorio en la CV. Comparar la CV de las PST con mujeres referencia (MR) del mismo rango de edad. **MÉTODOS:** De diciembre de 2013 a diciembre de 2014 fueron reclutadas 90 participantes, siendo 48 PST y 42 MR con edad ≥ 18 años. Las participantes llenaron el cuestionario SF36 de CV, y se investigó escolaridad, actividad laboral, religión y uso de medicaciones, y se recolectó muestras de sangre para dosificaciones séricas de LH, FSH, estradiol (E_2), progesterona (P_4), SHBG, SDHEA (por ECLIA) y testosterona (por LC MS/MS). **RESULTADOS:** No hubo diferencia significativa entre edad o escolaridad de las PST y MR. Las ocupaciones más comunes fueron ser trabajadoras de salud, administración y educación en las PST, y trabajadoras de salud e cajas (excepto bancos) en las MR. La mayoría de las mujeres declaró ser católica o evangélica, tanto casos como Referências. Treinta y nueve PST usaban terapia de reposición hormonal. Las participantes no difirieron en ninguno de los parámetros de CV, como Salud general, Salud mental, Vitalidad, Función Física, Rol físico, Rol Emocional, Rol Social o Dolor físico. La media de E_2 fue significativamente mayor en las MR, y la de FSH en las PST. Las concentraciones de P_4 y LH fueron semejantes. Observamos en las PST asociación de E_2 con Vitalidad y LH con Rol Físico. En las MR no observamos ninguna asociación entre las hormonas dosificadas y la CV. Hubo asociación significativa entre SDHEA y edad, tanto para las PST como las MR. **CONCLUSIÓN:** Las PST presentaban CV semejante a la de las MR, en niveles satisfactorios, El estradiol se asocia positivamente a algunos ítems de la CV en la mujer Turner, lo que resalta la importancia de la adherencia a la reposición hormonal.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Complications of Turner Syndrome are wide, and may generate self-esteem and quality of life (QoL) issues. The QoL associates welfare and capability to live the fullest and among the instruments to measure it, we chose SF36 questionnaire. Brazilian population QoL is influenced by its location in South America, its wide diversity of geography and people mixture of people, differing from the one of other places. **OBJECTIVES:** Measure the QoL in Patients with Turner syndrome (PTS), and to determine if there is interference of clinical or laboratory alterations on QoL. To compare the QoL of PTS with reference women (RW) of their same age group. **METHODS:** From December 2013 to December 2014, 90 participants were recruited: 48 were PST and 42 RW, aged ≥ 18 years old. Participants filled the SF36 questionnaire of QoL, and information regarding schooling, occupation, religion and use of medication was collected, blood was drawn to measure (in serum) LH, FSH, oestradiol (E_2), progesterone (P_4), SHBG, SDHEA, (by ECLIA) and testosterone (by LC MS/MS) **RESULTS:** There was no statistically relevant difference in age or schooling of PTS and RW. The most common occupations were health worker, administration or education in PTS, and health worker or cashier (excluding banks) in RW. Most people, RW and PTS were Catholic, or Evangelical. One RW declared her faith as Umbandista. 39 PTS used Hormonal replacement therapy. There was no statistically relevant difference between PTS and RW in the parameters of QoL such as General Health Perceptions, Mental Health, Vitality, Physical functioning, Physical role, Emotional Role functioning, Social Role functioning, or Bodily pain. E_2 mean was significantly higher in RW and FSH mean was in cases. Concentrations of P_4 and LH were similar. The following associations were found in PTS: E_2 and Vitality, LH and Physical role. In RW we observed no correlation between the measured hormones and QoL. There was significant association between SDHEA and age, for PTS as well as for RW. **CONCLUSION:** PTS QoL was similar to the one of RW, at satisfactory levels, oestradiol is positively associated with some items of QoL in the Turner woman, which demonstrates the importance of compliance to the hormone replacement.

INTRODUÇÃO

4.1 DADOS GERAIS: SÍNDROME DE TURNER

A Síndrome de Turner pode se descrever como uma alteração no par cromossômico definidor do sexo, que se expressa como uma combinação de baixa estatura, disgenesia gonadal, sinais dismórficos somáticos típicos visíveis e anomalias urinárias, cardiovasculares, metabólicas e esqueléticas associadas com a perda completa (monossomia) ou parcial do segundo cromossomo sexual, ou presença de modificações que comprometam suas funções, quer na forma pura ou em mosaico.

Esta síndrome recebe o nome do seu descobridor, Dr. Henry Turner, que fez em 1938 a descrição dos seus sinais e sintomas ¹. Em 1954 a Escola Paulista de Medicina foi, na pessoa do Dr. Luciano Décourt e colaboradores, a primeira a associar o transtorno genético (ausência da cromatina sexual de Barr, baseando-se em amostras de biópsia da pele) ao quadro clínico ². Em 1959, Ford, Jones e Polani descreveram o cariótipo, comprovando a alteração dos cromossomos sexuais ³.

4.1.1 Genética

Este quadro tem uma incidência de 1 a cada 2000 nascimentos vivos de sexo feminino ⁴. O cariótipo mais comum é a monossomia 45, X, que ocorre em 60% dos casos ⁵. Além desta, as alterações que podem se encontrar no outro cromossomo sexual podem incluir presença de isocromossomos, anéis, ausência de um braço (longo ou curto), marcador não classificado e outras. Podem também ocorrer células linhagens diferentes, condição conhecida como mosaicismo. Os outros cariótipos mais frequentemente encontrados são os mosaicos 45,X / 46,XX; 45,X / 46,X,r(X); 45,X / 46,Xi(Xq); 45,X / 46,X, idic(Xq); 45,X / 46,X, idic(Xp); 46,X,i(Xq); 46,X, del(Xp) e 45, X / 46, XY ⁶. Em 99% dos casos, o embrião com cariótipo 45, X é inviável para termo dentro do útero por desequilíbrio na quantidade de material genético, supondo-se que de fato as pacientes 45, X sejam verdadeiramente mosaicos ⁷. Existe, nos nascimentos vivos, uma taxa maior de mosaicos que nos fetos mortos ⁸. As duas cópias de alguns genes do cromossomo X ou dos seus equivalentes no cromossomo Y nas regiões pseudoautosômicas (PAR) nas pessoas 46, XY são essenciais, e a haploinsuficiência destes genes é responsável pelas manifestações clínicas da síndrome ⁹.

Nos indivíduos com cariótipo 46,XX, o processo de desativação seletiva de um dos cromossomos X não inclui nem age nas PAR 1 e PAR 2 do cromossomo inativado no par. Estas regiões correspondem aproximadamente a um 15% do cromossomo. Este processo de inativação faz com que entre as pessoas 46,XX femininas e 46,XY masculinos exista equivalência na dosagem genética, mesmo sendo o cromossomo Y de tamanho menor. O início da inativação do cromossomo é descrito como um processo estocástico porque

o fato do cromossomo X inativo ser o materno ou o paterno, em cada célula, acontece aleatoriamente em um ou em outro dos cromossomos nas pessoas 46 XX. O cromossomo inativado numa célula permanecerá inativado em toda a sua linhagem^{10 11}.

4.1.2 Manifestações Clínicas

A síndrome pode ter muitas expressões clínicas, podendo afetar as seguintes áreas entre outras¹²:

1. Desenvolvimento: estatura baixa, em 95% dos casos, atingindo como altura média 144 cm. Isto é devido a uma haploinsuficiência do gene *SHOX* na região pseudoautosômica no braço curto do X¹³. Desenvolvimento psicomotor mais lento e pobre orientação espacial com manifestação variável.
2. Ginecológicas: Há disgenesia gonadal, com ovários atróficos ou em fita¹⁴; logo há também deficiência dos hormônios ovarianos. Laboratorialmente, observa-se hipogonadismo hipergonadotrófico. A deficiência de estrógenos e progesterona não corrigida causa alterações menstruais como oligo ou amenorreia (primária ou secundária), dispareunia e atrofia vaginal¹⁵.
3. Cardiovasculares: 30% ou 40% das pacientes podem ter algum problema do aparelho circulatório. Entre eles encontram-se malformações da aorta, como coarctação ou dissecação aórtica (a taxa desta última é de 5%), ou das válvulas do coração, como válvula aórtica bicúspide e prolapso mitral, ou comunicação interatrial¹⁶. Há maior risco cardiovascular associado à aceleração de aterosclerose¹⁷.
4. Osteomuscular: escoliose em 10% dos casos, *cubitus valgus*, deformidade de Madelung no pulso e diminuição da densidade mineral óssea^{18 19 20}.
5. Otorrinolaringológicos: otite média recorrente, colesteatoma e maior porcentagem de hipoacusia, seja condutiva ou neurosensorial²¹.
6. Odontológicos: palato em ogiva, má oclusão dos dentes, micrognatismo²².
7. Sistema imune: aumento de ocorrência de tireoidite autoimune em 10 a 30% dos casos. Intolerância ao glúten (doença celíaca) em 5 a 8% dos casos, entre outros.
8. Linfático: higroma cístico, ainda antes de nascer, e linfedema conferível desde o nascimento em alguns casos. Pescoço alado.
9. Dermatológicos: existe maior possibilidade de ter pele seca (por hipoestrogenismo e algumas vezes, hipotireoidismo) e maior tendência aos nevus pigmentados e cicatrizes queloides.
10. Renais: rim em ferradura, má rotação, duplicação dos rins, raras vezes necessitando correção cirúrgica.
11. Hepáticos: No parênquima hepático, há maior probabilidade de esteatose não alcoólica. Também podem ocorrer hiperplasia nodular regenerativa ou hiperplasia múltipla focal e nodular. Na via biliar há maior probabilidade de

desenvolver-se colestase, atresia, ductopenia e fibrose da via biliar intra-hepática, comparável à colangite esclerosante ou cirrose biliar primária ²³.

No estudo de Naess, Gravholt e Bahr, 64% das pacientes norueguesas com ST apresentavam perda auditiva, muitas com problemas oculares (55% miopia, 28% hipermetropia e 34% estrabismo), 19% desvio de coluna vertebral, 19% linfedema de membros inferiores, 9% diabetes e 30% outras alterações ²⁴. No Brasil, na compilação de intercorrências clínicas em 60 pacientes Turner em seguimento no Hospital Clementino Fraga Filho do Rio de Janeiro, RJ, 18% apresentavam cardiopatias, 18% alterações renais, 21% alterações otorrinolaringológicas, 10% alterações gastrointestinais, 5% eram hipertensas, e 28% apresentavam outras alterações ²⁵.

4.1.3 Manifestações Psicológicas

Além das características de ordem física, e às vezes, pela forma de interpretá-las, as pessoas ST podem apresentar dificuldades psicológicas, como baixa autoestima, sentimentos de não estar a par com as parceiras da mesma idade em áreas como rendimento escolar, estatura ou desenvolvimento físico, não querer atrair a atenção dos outros com as suas manifestações clínicas ou estigmas e dificuldade em aceitar que não poderá ter filhos biológicos ²⁶.

Pode se mencionar a presença de déficit de atenção, hiperatividade, impulsividade e traços comportamentais de espectro de autismo como algumas alterações neuropsicológicas ou de conduta, mas depende da população na qual estas características foram pesquisadas, por exemplo, Lepage et cols não acharam que houvesse diferença na empatia ou nos rasgos de autismo em pessoas com ST ou pessoas controle ²⁷. Na compilação de Levitsky et cols refere que alterações neurocondutivas podem se relacionar com volume de massa cinzenta e anatomia cerebral ²⁸.

Os pais são alertados que as pacientes Turner podem apresentar problemas psicológicos específicos, como dificuldades em gerar e/ou perceber conceitos abstratos, menor habilidade para planejar e executar tarefas; dificuldade para domínio do fator numérico; dificuldade com o fator viso-espacial; dificuldade para manter atenção ativa; hiperatividade leve ou agitação psicomotora; insônia; deficiência de memória não verbal, especialmente de curto prazo e inteligência verbal geralmente maior do que para atividades práticas ²⁹. Além disso, são descritas na síndrome de Turner alterações da percepção visio espacial, que podem se “recuperar” ou “compensar” com a idade e com um apropriado estímulo do meio ambiente, segundo o estudo de Ricardi et cols ³⁰. O uso de técnicas narrativa e cognitivo-condutiva em oficinas de tempo integral podem intensificar o autoconhecimento dessas pacientes, melhorando a sua auto aceitação e protegendo o seu bem-estar mental ³¹.

4.2 QUALIDADE DE VIDA (QV)

A OMS coloca como Objetivo do Milênio “Saúde para todos”. Tem um enfoque grupal mundial, porém, para poder usar o termo “todos” na meta, é preciso que cada um dos integrantes do grupo individualmente apresente a característica de “saúde” segundo a definição dos países. Isso dificulta atingir o propósito, pois parte-se da ideia de igualdade em direitos considerando-se as necessidades individuais, mas deve-se respeitar a diferença de condições históricas, culturais, geográficas e outras, nos povos, que geram opiniões diversas sobre o que é estar sadio ou se sentir satisfeito ³².

Sendo subjetivo o sentimento de “estar saudável”, o nível de “saúde” de uma pessoa só pode ser aferido com alguns procedimentos clínicos estandardizados, como medir os sinais vitais, ou com metodologias estabelecidas depois de consensos de especialistas experientes, dos quais se originam dois tipos principais de resultados:

- Alguns instrumentos que passaram por uma validação e que os profissionais de saúde possuem como recurso, aplicando questionários como os de Fagens-trom (tabagismo/dependência de nicotina) ³³ CAGE (uso de álcool) ³⁴, Beck In-ventory (depressão) ³⁵ e SF36 (QV) ³⁶. Todos eles validados no Brasil e com versão em língua portuguesa.
- Guias de diagnóstico e tratamento, para maior certeza de que um paciente, independente do profissional que forneceu o atendimento, receba um tratamento comprovadamente útil para o seu problema e com risco conhecido, e comprovadamente menor do que o benefício.

Assim, o seguimento ao longo prazo das condições clínicas de uma pessoa previne ou adia o aparecimento de complicações, na idade adulta ou na velhice.

Na Universidade Federal de Rio Grande do Sul o Grupo de Estudo sobre Qualidade de Vida apresentou o entendimento de que esta última é uma ideia ligada ao impacto do estado de saúde sobre a capacidade do indivíduo de viver plenamente ³⁷. São consideradas sinônimas as frases “qualidade de vida”, “funcionamento social” e “condições de saúde”. Muitos pesquisadores têm refletido sobre maneiras de medir esta variável, que é qualitativa e subjetiva.

Foram criados alguns questionários para medir qualidade de vida em geral. Um deles é o *World Health Organization Quality of Life* (WHOQoL), questionário da Organização Mundial da Saúde. A. Fleck coordenou o grupo WHOQoL no Brasil encarregado da tradução e validação do instrumento para o português ³⁸.

Outro instrumento é o questionário *Short Form 36* (SF-36), cujo criador da versão original do SF36 em inglês é John E Ware, e atualmente QualityMetrics e Medical Outcomes Trust possuem e compartilham a licença em inglês ³⁹ ⁴⁰. O SF36 integra oito aspectos da QV. estes recebem os seguintes nomes na versão adaptada ao português e validada para Brasil, na UNIFESP por Ciconelli e colaboradores ³⁶:

- Capacidade funcional
- Limitação por aspectos físicos
- Estado geral de saúde
- Limitação por Aspectos sociais
- Limitação por Aspectos emocionais
- Saúde Mental
- Dor
- Vitalidade

O instrumento recebe o nome Short Form (SF) porque é o resultado de agrupação e condensação de uma extensa bateria de itens que poderiam influenciar a QV feita pelo Medical Outcomes, e o número 36 pela quantidade total de perguntas que essa versão possui. Algumas delas são redigidas com foco nos aspectos positivos e outras com foco nos negativos ⁴¹.

O questionário SF 36 e tem a vantagem de já ter sido empregado em 80 pacientes Turner por Naess e colaboradores, na Noruega ²⁴.

4.3 QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE

Existem instrumentos adaptados para medir qualidade de vida associada à saúde em doenças específicas, testes que precisaram passar por um processo de avaliação para serem declarados válidos. Em 1987, Sesso, Barbosa e colaboradores mediram a qualidade de vida num grupo de pacientes com insuficiência renal tratados por transplante, hemodiálise ou diálise peritoneal contínua, pela técnica de *time trade-off*, ou seja, trocar mais tempo de vida no estado atual de saúde por menos tempo num estado ótimo de saúde. Levaram em consideração as condições de trabalho, cuidado pessoal, deambulação e atividade sexual, e a QV já estava comprometida no início do estudo, sobretudo nos quesitos Aspectos Físicos e Aspectos Emocionais do questionário; conforme o tratamento, a QV ficou melhor nos pacientes transplantados, e semelhante entre as duas metodologias de diálise ⁴².

Como exemplo de uso dos questionários de QV na ST, o WHOQoL foi empregado num estudo feito com casos de síndrome de Turner em Israel, por Zucherman-Levin et cols. Compararam qualidade de vida em portadoras de ST com o uso de placebo ou de metiltestosterona oral ⁴³.

O SF36 foi empregado para avaliar qualidade de vida também em pacientes com artrite reumatoide, por De Mota e colaboradores na cidade de Brasília ⁴⁴. Sesso, Neto e colaboradores novamente usaram esse instrumento em pessoas com doença renal terminal para avaliar sua qualidade de vida em forma geral e comparar com um instrumento específico, o *Kidney Disease Questionnaire* KDQ ⁴⁵.

Em Manitoba, Canada, Taback e cols., aplicando o SF-36 em estudo longitudinal, não observaram correlação entre uso de GH ou estatura adulta final e a qualidade de vida geral em adultas jovens com Síndrome de Turner ⁴⁶.

Além disso, Naess et cols aplicaram este questionário SF36 em um grupo de Pacientes com síndrome de Turner, que outorgaram menor escore nos itens sobre funcionamento físico e saúde geral quando comparadas com os das Referências obtidos da própria população norueguesa ²⁴.

4.4 O TRATAMENTO COMO CHAVE PARA MANTER A QUALIDADE DE VIDA NA ST

4.5 JUSTIFICATIVA

Por se tratar de uma condição genética (presente desde a etapa de zigoto) e crônica (que estará presente toda a vida), ao reconhecer e preencher as necessidades das pacientes ST pode-se melhorar a sua respectiva qualidade de vida.

A ST é a primeira alteração genética cujos “estigmas” podem ser superados pelo tratamento de reposição hormonal ou mesmo pelos avanços tecnológicos disponíveis. Por isso é possível, com o devido tratamento, melhorar a qualidade de vida das pacientes, possibilitando o desenvolvimento da expectativa de conseguir bom estado geral semelhante à população sem ST.

Mediu-se qualidade de vida porque o bem-estar, a melhora clínica e a satisfação com o próprio estado de saúde é o objetivo principal do tratamento médico.

Para medir “qualidade de vida” escolheu-se o SF-36 porque existe maior experiência com seu uso no Brasil em problemas crônicos de saúde, sobretudo renais e reumatológicos, e em pessoas com ST de outros países.

É importante medir as concentrações hormonais nas pacientes com ST, e correlaciona-las com a QV de acordo com as referências para cada método, de Hormônio Luteinizante (LH), como forma de determinar a resposta individual à terapia substitutiva ⁴⁷.

OBJETIVOS

5.1 GERAL

Estabelecer a relação entre o estado clínico e hormonal com a qualidade de vida em pacientes adultas brasileiras com síndrome de Turner com 18 anos ou mais.

5.2 ESPECÍFICOS

- Determinar os níveis de FSH, LH, E2, P4, DHEA-S, testosterona e SHBG em pacientes adultas brasileiras com síndrome de Turner que recebem atendimento no ambulatório de Desenvolvimento e Gônadas, da Disciplina de Endocrinologia da UNIFESP, assim como em um grupo de referência.
- Obter a pontuação de a qualidade de vida por meio do questionário SF36 padronizado para Brasil em pacientes adultas brasileiras com síndrome de Turner que recebem atendimento no ambulatório de Desenvolvimento e Gônadas, da Disciplina de Endocrinologia da UNIFESP, assim como em um grupo de referência.
- Descrever as características de idade, religião, escolaridade, ocupação, e adesão à Terapia de Reposição Hormonal em pacientes adultas brasileiras com síndrome de Turner que recebem atendimento no ambulatório de Desenvolvimento e Gônadas, da Disciplina de Endocrinologia da UNIFESP.
- Estabelecer a associação de algumas destas características populacionais com a QV e com os níveis hormonais, em pacientes adultas brasileiras com síndrome de Turner que recebem atendimento no ambulatório de Desenvolvimento e Gônadas, da Disciplina de Endocrinologia da UNIFESP, assim como em um grupo de referência.

HIPÓTESE

Pacientes com ST, quando clínica e laboratorialmente estáveis, podem apresentar escores específicos dos itens do inquérito SF-36 diferentes aos das Mulheres Referências.

PARTICIPANTES E MÉTODOS

7.1 ASPECTOS ÉTICOS

7.1.1 Obtenção de dados: uso ético e confidencial.

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo UNIFESP. Noventa participantes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) anexo ao questionário.

Os dados foram obtidos de duas formas:

- Preenchimento de questionário validado
- Extração de sangue e coleta de uma amostra).

Garante-se para a primeira parte, o tratamento respeitoso da identidade das participantes e dos dados, assim como a manutenção da confidencialidade dos mesmos.

Para a segunda parte, garante-se que essa amostra só será usada para medir níveis de gonadotrofinas e hormônios sexuais para o estudo, e também serão confidenciais.

7.1.2 Riscos da participação no estudo e medidas de proteção

As pacientes foram informadas dos riscos. Preencher o questionário não apresentou risco nenhum para as participantes. A coleta de amostra de sangue apresentava riscos gerais associados ao uso de perfuro cortantes. As pacientes foram destes informadas e normas de biossegurança foram respeitadas.

Conhece-se e respeitou-se o Acordo Ministerial MS 466/12 para Pesquisa em seres humanos ⁴⁸.

7.2 DESENHO

Este estudo é uma coorte descritiva e observacional com dois grupos: Pacientes com síndrome de Turner (PST) e Mulheres Referência (MR)

O estudo teve duração de 2 anos em total, desde dezembro de 2013 até dezembro de 2015, na cidade de São Paulo.

7.3 ANÁLISE DA POPULAÇÃO

A QV da população brasileira está influenciada pela sua localização na América do Sul, sua ampla geografia e a origem variada do seu povo, com sua miscigenação de portugueses, africanos, europeus e índios nativos.

Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística IBGE, coletados no Recenseamento 2010, o Brasil tinha uma população formada por 190.732.694 pessoas.

Destes, 41.262.199 brasileiros moram no estado de São Paulo, (21,63 %, o que equivale a um de cada cinco brasileiros) nos 645 municípios. Destas pessoas, 11.253.503 são paulistanas, e cerca de 80% com idade acima de 18 anos ⁴⁹. Escolheu-se a cidade de São Paulo por ser a capital estadual e apropriadamente representativa.

Aplicando a taxa de 1 em 2.000 mulheres nascidas vivas com Síndrome de Turner, 2.962 moradoras de São Paulo capital teriam a ST. Nem todas conhecerão o seu diagnóstico, pela dificuldade de obtenção de cariótipo, seja por economia, por moradia afastada ou alguma outra razão. Assim, nem todas recebem atendimento especializado nem têm contato com outras Pacientes com síndrome de Turner.

7.4 CASUISTICA

Obeve-se uma amostra total de 90 participantes, sendo 48 Pacientes com síndrome de Turner (PST) e 42 Mulheres Referência (MR).

7.5 FONTES DAS PARTICIPANTES:

As **Pacientes com síndrome de Turner (PST)** foram recrutadas de duas fontes:

1. Do ambulatório de Desenvolvimento e Gônadas, da Disciplina de Endocrinologia da UNIFESP
2. Do Grupo de Apoio às Meninas e Mulheres com Síndrome de Turner (GAPST, fundado em 18 de dezembro de 2001), o presente estudo foi oferecido pelo Portal www.turner.org.br com o mesmo cartaz de divulgação.

As **mulheres Referência (MR)**, com semelhante idade e condição, sem a ST, familiares ou não dos casos, eram acompanhantes dos pacientes, colaboradoras do Ambulatório, estudantes das Escolas Paulistas de Medicina e de Enfermagem, com características semelhantes e que aceitassem participar, mediante aceitação e assinatura do Termo de Consentimento Esclarecido.

7.6 Critérios de seleção:

Consideraram-se os seguintes critérios:

1. INCLUSÃO

Poderiam participar como PST ou caso

- Pessoas com diagnóstico de ST confirmado por cariótipo.
- Mulheres de idade ≥ 18 anos
- Capacidade de compreender o questionário e respondê-lo, para o qual se preferia que tivessem ensino mínimo de primeiro grau.

Poderiam participar como Mulheres Referência

- Mulheres maiores de 18 anos de idade
- Livres de patologia ovariana conhecida
- Capacidade de compreender o questionário e responde-lo, para o qual se preferia que tivessem ensino mínimo de primeiro grau.

2. EXCLUSÃO

Não podem participar do estudo

- Mulheres em doença terminal.
- Mulheres em amamentação
- Mulheres grávidas
- Mulheres com doença ovariana
- Mulheres em doença terminal que comprometa a QV

7.7 VARIÁVEIS CLÍNICAS

Colhidas pelo questionário SF 36, no instrumento que se encontra no Anexo 1, as variáveis incluíram as seguintes:

TURNER: Considerada como Variável Dicotômica: PST (Paciente com Síndrome de Turner) ou MR (Mulher referência)

IDADE: Considerada em anos atingidos, obtida no questionário indiretamente por data de nascimento e diretamente por auto classificação da participante numa das seguintes faixas etárias:

18 a 30;

31 a 40;

41 a 50;

51 anos ou mais

ESCOLARIDADE: Segundo o nível de ensino concluído e considerando-se as seguintes faixas:

Elementar: 1

Médio: 2

Superior/Graduação: 3

Pós-Graduação: 4

OCUPAÇÃO OU PROFISSÃO: Colhida como pergunta aberta e depois agrupada segundo área de trabalho da participante. As Áreas de trabalho foram classificadas de acordo com o Consenso Brasileiro de Ocupações, CBO, do Ministério do Trabalho e Emprego ⁵⁰.

TERAPÊUTICA: Como pergunta aberta, focalizamos no uso de terapêutica hormonal substitutiva e a sua via oral ou transdérmica (selo ou gel), e detectava uso de outras medicações, e as suas indicações nas PST, e identificava uso de medicações, vias de administração e indicações terapêuticas nas MR.

A variável foi categorizada, nos casos como TRH “sim” se tivessem preenchido a pergunta com o nome de alguma formulação usada como terapêutica de reposição hormonal ovariana, ou “não” no caso inverso. Para reduzir o subregistro conferiu-se com as indicações dos prontuários, e anotado “sim” se constasse em prontuário o uso regular da medicação.

RELIGIÃO: Como pergunta aberta, a pessoa refere sua religião.

INDICADORES DE QUALIDADE DE VIDA: Foram considerados para medir os resultados do questionário SF-36 para cada um dos seguintes itens, numa escala que varia de 0 a 100, onde 0 é o pior estado e 100 é o melhor:

- Capacidade funcional;
- Limitação por aspectos físicos;
- Dor;
- Estado geral de saúde;
- Vitalidade;
- Aspectos sociais;
- Aspectos emocionais;
- Saúde mental

7.8 VARIÁVEIS E MÉTODOS LABORATORIAIS:

CONCENTRAÇÕES HORMONAIS: As concentrações de LH, (mUI/mL/mL), FSH (mUI/mL), Estradiol (E_2) (pg/mL), Progesterona (P_4) (ng/mL) SHBG (nmol/l), e S-DHEA (μ g/dL) foram dosadas por técnica de eletroimunoensaio por Quimiluminescência (ECLIA) com reagentes do laboratório ROCHE® Brasil, linha COBAS, em espectrofotômetro ELECSYS 2010.

A Testosterona foi dosada por Cromatografia Líquida acoplada a Espectrometria de Massas em Sequência LC MS/MS, equipamento marca ABSciex e modelo Q Trap 5500.

O soro foi obtido centrifugando-se entre 7 e 10 mL de sangue total por paciente, a 2.000 RPM por 13 a 15 minutos, em centrífuga marca SORVALL.

As amostras foram congeladas e armazenadas a -20°C . O descongelamento, que ocorreu no máximo 12 meses após a coleta da primeira participante, e a dosagem dos hormônios no Laboratório Central da UNIFESP aconteceu em dezembro de 2014. Com exceção da testosterona, dosada no Laboratório de Química Especial do Hospital Albert Einstein, São Paulo, SP, processaram-se todas as reações por ECLIA de todas as amostras, juntas e numa mesma ocasião. A testosterona foi processada no mês de março de 2015.

O momento ótimo e procurado enquanto possível para a coleta do sangue foi, em jejum, na fase folicular precoce ou dentro dos 12 primeiros dias de ciclo menstrual nas MR, ou na primeira semana da nova cartela de terapia hormonal substitutiva, nas PST.

Os resultados obtidos foram comparados com os valores de referência, fornecidos pelo respectivo laboratório. Estes individualmente estão no Anexo 2 a.

Em caso de resultado indetectável, considerou-se que foi o mínimo do intervalo de detecção para cada hormônio pelo método. No caso de valores elevados e discrepantes, estes foram descartados. Os níveis de detecção segundo o método utilizado estão no Anexo 2 b.

7.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística para as variáveis qualitativas ou categóricas é apresentada como frequências absoluta ou relativa, e para as variáveis quantitativas contínuas como média \pm desvio padrão (DP). A normalidade da distribuição das variáveis foi medida pelo método de Kolmogorov Smirnov. As variáveis paramétricas ou com distribuição normal foram comparadas pelo teste T de Student e as variáveis não paramétricas foram analisadas pelo teste U de Mann Whitney. A associação entre duas variáveis qualitativas ou categóricas foi analisada através de tabelas de contingência e o teste de qui quadrado (χ^2). A correlação entre duas variáveis numéricas de distribuição normal foi analisada pelo teste de correlação de Pearson (r_p) e o teste de correlação de Spearman (R_s) foi aplicado entre variáveis não paramétricas. Para comparação de variáveis qualitativas com mais de duas categorias, utilizou-se o teste ANOVA. O nível de erro alfa aceito foi de 0,05% e de poder foi 0,8%.

Para controle interno, os resultados de casos foram comparados com os de pessoas brasileiras, de idade e escolaridade semelhantes (grupo Referência, MR). Para controle externo, os resultados deste estudo foram comparados com os obtidos na tradução para língua portuguesa e validação do questionário SF-36 no Brasil, por Ciconelli et cols (n: 50)³².

A análise foi realizada por meio do programa IBM SPSS Statistics 20, Amonk, NY.

7.10 CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum conflito de interesse a declarar

RESULTADOS

8.1 ANÁLISE POPULACIONAL

A população foi composta por 90 participações, sendo 42 (47%) MR, mulheres Referência, e 48 (53%) PST, Pacientes com síndrome de Turner. Para dar maior fidedignidade para a definição de caso, cada cariótipo das pacientes Turner foi conferido e se encontra no Anexo 3.

Quadro 1: Dados demográficos das participantes

	Mulheres Referência = MR	Pacientes com síndrome de Turner = PST	p
I d a d e			
	Mediana (intervalo)	Mediana (intervalo)	Significância
	31,5 (18 a 57 anos)	29,5 (18 a 65 anos)	0,76
R e l i g i ã o			
Católica	13 (31%)	25 (52,1%)	0,25
Evangélica	12 (28,6%)	9 (18,8%)	
Outras	6 (14,3%)	5 (10,4%)	
Não declara	11 (26%)	9 (18,8%)	
E s c o l a r i d a d e			
	n (%)	n (%)	0,39
1 Elementar	1 (2,4%)	4 (8,3%)	
2 Médio	19 (45,2%)	20 (41,7%)	
3 Graduação	15 (35,7%)	20 (41,7%)	
4 Pós graduação	7 (16,7%)	4 (8,3%)	
Total	42 (100%)	48 (100%)	

Os grupos eram semelhantes na Idade e Religião. A maioria das pessoas que declararam a sua religião é católica ou evangélica, tanto em MR como em PST, religiões freqüentes no território brasileiro. Uma MR declarou ser umbandista, e dois casos declararam ser budistas e foram juntados como “outras”.

A maioria das participantes referia estar no lar (14,3%), ou estudando (14,3%). No entanto, entre as participantes que trabalham, depois de classificar por área, segundo as diretrizes do Ministério de Trabalho e Emprego do ano 2002, a maioria das MR estava na área de saúde ou em caixas de negócios, excluindo bancos. Entre as PST que trabalhavam, o faziam na educação, administração ou saúde. Outra área muito comum era o preparo de ou atendimento em locais de alimentos, e 2 MR, e 4 PST trabalhavam nesta área. Duas PST referiam ter algum trabalho relacionado com maquinaria (uma em parque de diversão, a outra em fábrica) e nenhuma MR referia esse tipo de ocupação (Anexo 4).

Das MR, 31 não referiam tomar medicação, 5 tomavam hormônio tireoideano, 2 tomavam antidepressivo, e 4 alguma outra (anti-hipertensivo, antidiabético, anticoagulante e antidopaminérgico). Duas estavam em menopausa e não faziam uso de TRH.

Das PST, contabilizamos primeiro as que faziam uso de Terapêutica de Reposição Hormonal (TRH), e depois, as com os outros remédios utilizados. 35 de 48 (81%) mencionaram fazer uso de TRH na pergunta sobre “remédios”, mas revendo-se os prontuários para eliminar o subregistro, observamos que de fato 39 das 48 tinham TRH no plano terapêutico. Destas, 23 (59%) usavam estradiol transdérmico (gel ou selo) e 16 (41%) usavam estrógeno via oral, e todas usavam progestágeno oral.

Nove PST restantes (18%) não estavam fazendo uso de TRH. Destas, 3 tinham deixado de receber TRH por estar em idade de menopausa, uma não tinha começado ainda porque era de recente diagnóstico em outra instituição hospitalar, uma tinha suspenso para teste de laboratório, uma tinha contra-indicação por hepatopatia grave e as 3 restantes não estavam fazendo uso regular no mês do questionário.

Quando avaliados outras medicações utilizadas pelas PST, 26 pacientes não tomavam nenhuma (que não fosse TRH), 11 tomavam mais de uma, 4 tomavam antidepressivo, 10 faziam uso de anti-hipertensivos, 2 tomavam algum hipoglicemiante, 12 tomavam levotiroxina e 15 tomavam cálcio ou vitamina D.

8.2 INDICADORES DE QUALIDADE DE VIDA

Os resultados das provas de normalidade (Kolmogorov Smirnov) dos itens de QV estão no anexo 5 a. Os resultados individuais dos questionários estão no anexo 6.

A seguir, as estatísticas dos domínios do questionário SF36, no quadro 2. Não houve diferença significativa entre os grupos.

Quadro 2: Resultados dos domínios do Questionário SF36.

	Mulheres Referência n = 42	Pacientes com síndrome de Turner n = 48	
VARIÁVEL	Média ± DP	Média ±DP	T Student
Geral saúde	61 ± 16	59 ± 17	0,93
Mental	58 ± 20	57 ± 20	0,62
Vitalidade	62 ± 21	60 ± 22	0,23

VARIÁVEL	Mediana (mínimo-máximo)	Mediana (mínimo-máximo)	P
Capacidade. Funcional	87,5 (35-100)	85 (10-100)	0,73
Físico	100 (0-100)	100 (0-100)	0,63
Social	75 (0-100)	75 (0-100)	0,72
Emocional	100 (0-100)	100 (0-100)	0,6
Dor	73 (10-100)	84 (0-100)	0,34

Os escores dos itens do SF36 não tem unidade de medida

Em ambos os grupos, todas as médias das variáveis analisadas estiveram acima de 50. Isso significa que a QV foi qualificada de média para boa nos dois grupos, e não houve diferença entre eles.

Quanto às variáveis não paramétricas, também não houve diferença entre os grupos, e a mediana aponta para a maioria das pacientes com esses aspectos da QV bons para ótimos.

Analisou-se se a escolaridade das participantes determinaria alguma diferença, evidenciando-se pouca influência do grau de escolaridade nos vários itens da QV, conforme o quadro 3, abaixo. Deve-se ressaltar que para os itens Vitalidade e Social, observou-se tendência positiva.

Quadro 3: Comparação de escores dos Itens do questionário SF36 e escolaridade nas mulheres Referência ou nas Pacientes com Síndrome de Turner:

ITEM	Mulheres Referência				Pacientes com Síndrome de Turner				P*
	Elementar	Médio	Graduação	Pós-graduação	Elementar	Médio	Graduação	Pós-graduação.	
	(n=1)	(n=19)	(n = 15)	(n=7)	(n=4)	(n=20)	(n=20)	(n=4)	
Capacidade. Funcional	90	85 (35 - 100)	85 (35 - 100)	90 (55 - 100)	47,5 (25 - 100)	85 (35 - 100)	95 (10-100)	90 (55-100)	0,242
Físico	100	100 (0-100)	100 (0-100)	75 (0-100)	87,5 (75-100)	100 (0-100)	100 (0-100)	100 (20-100)	0,53
Geral saúde	45	60 (30-95)	55 (30-100)	50 (45-75)	67,5 (50-75)	65 (40-95)	62,5 (20-80)	72 (12-100)	0,987
Social	88	100 (50-100)	75 (50-100)	62 (0-62)	75 (50-88)	62 (12-100)	88 (0-100)	87,5 (12-100)	0,081
Emocional	0	100 (0-100)	100 (0-100)	100 (0-100)	66,5 (0-100)	52 (0-100)	100 (16-88)	100 (100-100)	0,31
Saúde mental	40	64 (28-88)	56 (20-96)	36 (32-76)	52 (44-60)	62 (32-100)	56 (16-88)	68 (16-88)	0,137
Dor	100	74 (20-100)	62 (10-100)	74 (20-100)	68 (51-100)	73 (31-100)	84 (10-100)	52 (51-100)	0,639
Vitalidade	40	60 (30-90)	60 (15-85)	45 (10-75)	72 (55-75)	68 (10-95)	60 (10-95)	75 (25-80)	0,09

* MR versus PST, significativo se $p < 0,05$, Teste Anova on Ranks

Em medianas, mínimo e máximo Os escores dos itens do SF36 não tem unidade de medida

Comparamos ainda a QV das 39 PST com TRH com a das 9 PST sem TRH, e observamos que as médias dos escores de quase todos os Itens do SF 36, exceto “Saúde Mental” foram maiores nas PST tratadas, porém não houve diferença estatística, conforme o Quadro 4.

Quadro 4: Comparação de escores dos Itens do questionário SF36 e escolaridade nas mulheres Referência ou nas Pacientes com Síndrome de Turner:

	Sem tratamento			Com Tratamento			
	n=9			N=39			
ITEM	Mínimo	Máximo	Mediana	Mínimo	Máximo	Mediana	p
Capacidade Funcional	35	100	85	10	100	85	0,89
Físico	0	100	100	0	100	100	0,17
Social	38	100	62	0	100	75	0,89
Emocional	0	100	67	0	100	100	0,35
Dor	31	100	84	10	100	84	0,82
ITEM	Mínimo	Máximo	Média ± DP	Mínimo	Máximo	Média ± DP	p
Saúde mental	16	100	64,0 ± 28,3	16	88	56,8 ± 17,6	0,33
Estado Geral saúde	20	80	54,4 ± 20,2	40	95	63,1 ± 15,1	0,15
Vitalidade	0	95	62,2 ± 24,6	10	95	59,4 ± 20,7	0,71

Os escores dos itens do SF36 não tem unidade de medida.

As pacientes foram agrupadas segundo cariótipo e separadas entre as 45,X e os outros tipos. Quando comparada a QV das PST segundo cariótipo, não houve diferença significativa.

Quadro 5: Qualidade de Vida segundo Cariótipo

	45,X	Outros	
VARIAVEL	Média ± DP	Média ± DP	T de Student
Funcional	78,11 ± 22,65	77 ± 20,16	0,88
Saude	57,57 ± 15,79	61,5 ± 10,81	0,37
Fisico	82,43 ± 30,54	65 ± 42,81	0,15
Social	72,297 ± 22,07	77,5 ± 21,08	0,5
Emocional	75,67 ± 36,55	73,33 ± 37,84	0,86
Mental	47,78 ± 16,13	52 ± 18,08	0,51
Dor	72,86 ± 18,36	73 ± 15,88	0,98
Vitalidade	59,59 ± 22,40	67 ± 15,31	0,23

Os escores do SF36 não tem unidade de medida

8.3 CONCENTRAÇÕES HORMONAIIS

Os resultados da prova de normalidade (Kolmogorov Smirnov) para as concentrações hormonais estão no anexo 5 b.

Os dados laboratoriais individuais obtidos estão no anexo 7 e os percentis (anexo 8)

de E_2 e P_4 se encontravam dentro dos valores de referência para fase folicular.

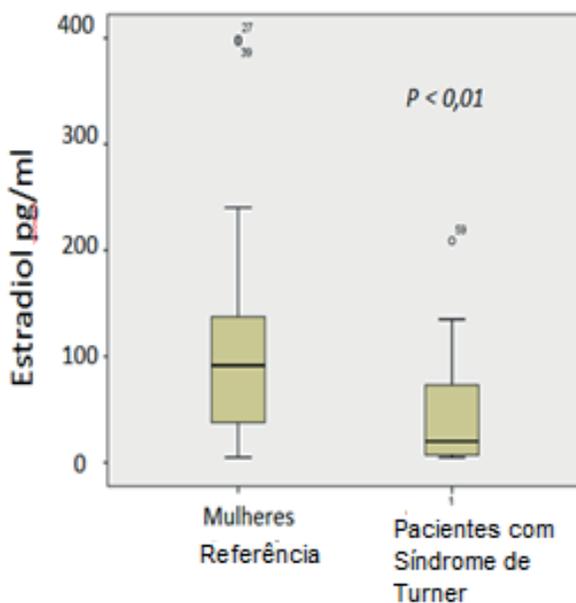
As médias de cada grupo de percentil nas PST estavam em geral dentro da faixa para fase folicular do ciclo em E_2 , P_4 e LH, mas não em FSH. Apesar de apresentarem menores níveis de E_2 que as MR, todas as PST apresentavam níveis de E_2 , P_4 e LH compatíveis com a fase folicular, conforme a referência laboratorial, indicando que suas doses de reposição hormonal eram adequadas. Os níveis de FSH nas PST persistiram elevados, independentemente da reposição hormonal, como era de se esperar

Dois MR (por dificuldade para retornar e fazer a coleta de sangue) e três PST (uma por falecimento relacionado ao abuso crônico de álcool, dois por dificuldades para retornar ao ambulatório) não realizaram a coleta de sangue. Estes casos foram excluídos da análise de concentrações hormonais.

8.3.1 ESTRADIOL E PROGESTERONA:

As MR tiveram estradiol de $105,6 \pm 91,5$ pg/mL, significativamente maior do que as PST ($50,1 \pm 67,2$ pg/mL, $p < 0,01$), conforme o gráfico 1. Houve uma MR cujo resultado de estradiol (1157 pg/mL), por ser excepcionalmente elevado e estar fora da faixa de valores normais até para fase ovulatória (máx. 498 pg/mL), foi excluído da análise. Uma MR (que estava na menopausa) e sete PST apresentaram concentrações de estradiol abaixo do nível de detecção do método e para fins de cálculos estatísticos receberam como resultado o valor mínimo de detecção (5 pg/mL).

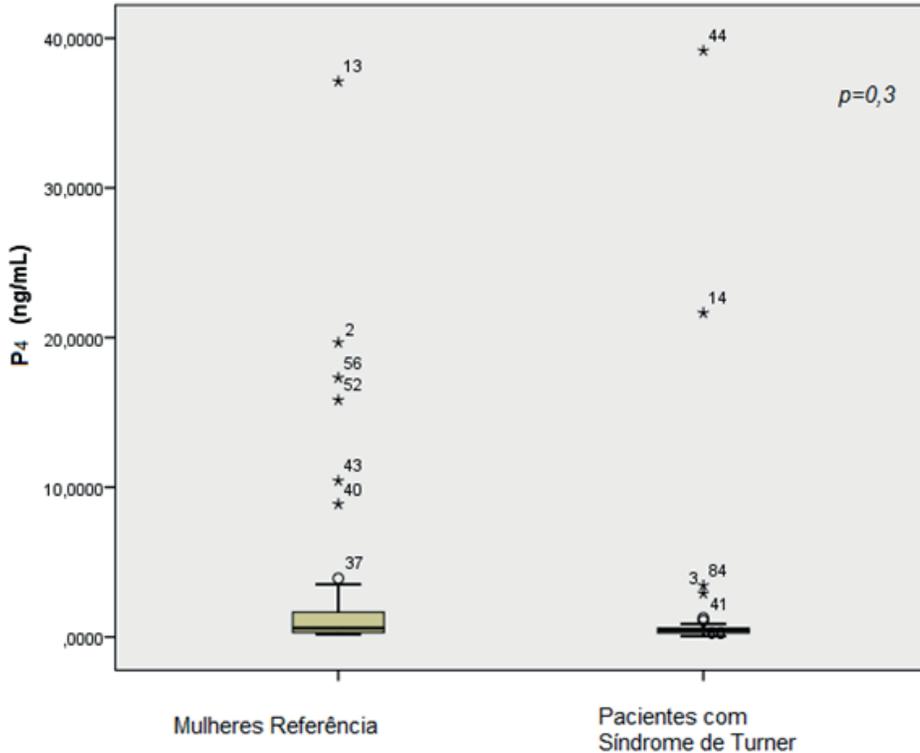
Gráfico 1: Concentrações de Estradiol para Mulheres Referência e Pacientes com síndrome de Turner



pg/ml= picogramas/mililitro

Os níveis séricos de progesterona nas MR eram de $3,4 \pm 7,3$ ng/mL e nas PST de $1,9 \pm 6,5$ ng/mL ($p: 0,30$).

Gráfico 2: Concentrações de Progesterona para Mulheres Referência e para PST

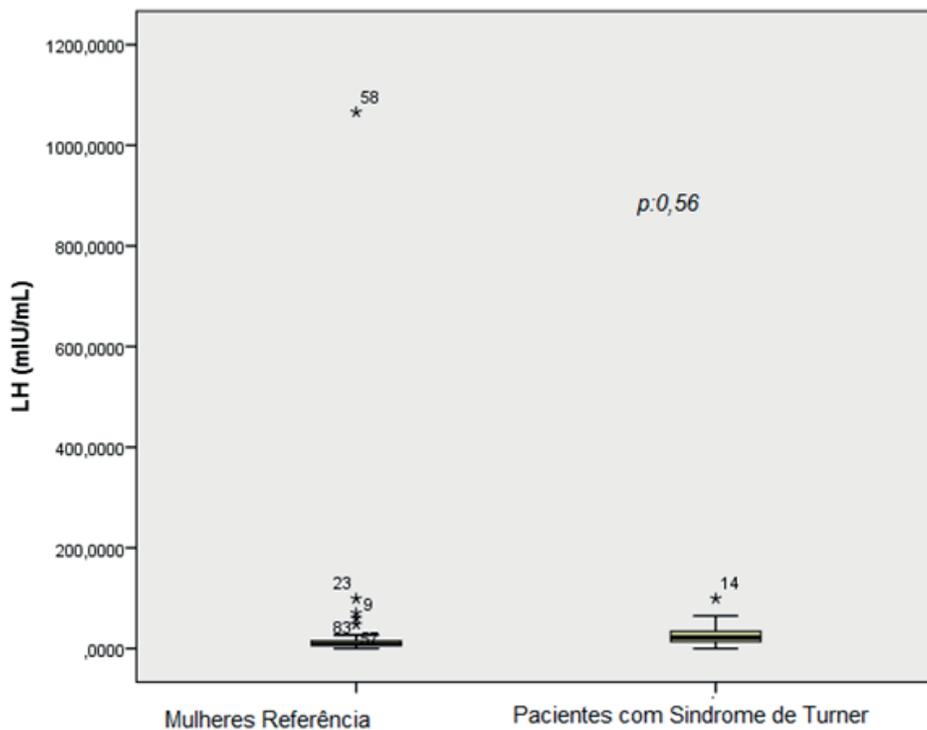


P4= Progesterona, ng/mL= nanogramas/mililitro

8.3.2 Gonadotrofinas:

Uma MR e uma PST apresentaram níveis de LH indetectáveis pelo método (menor a $0,1$ mUI/mL). Nesse caso, conferiu-se o valor mínimo. As diferenças não foram significativas. A média de LH nas MR foi $41,3 \pm 167,3$ mUI/mL e nas PST foi de $26,6 \pm 20,5$ mUI/mL ($p: 0,56$).

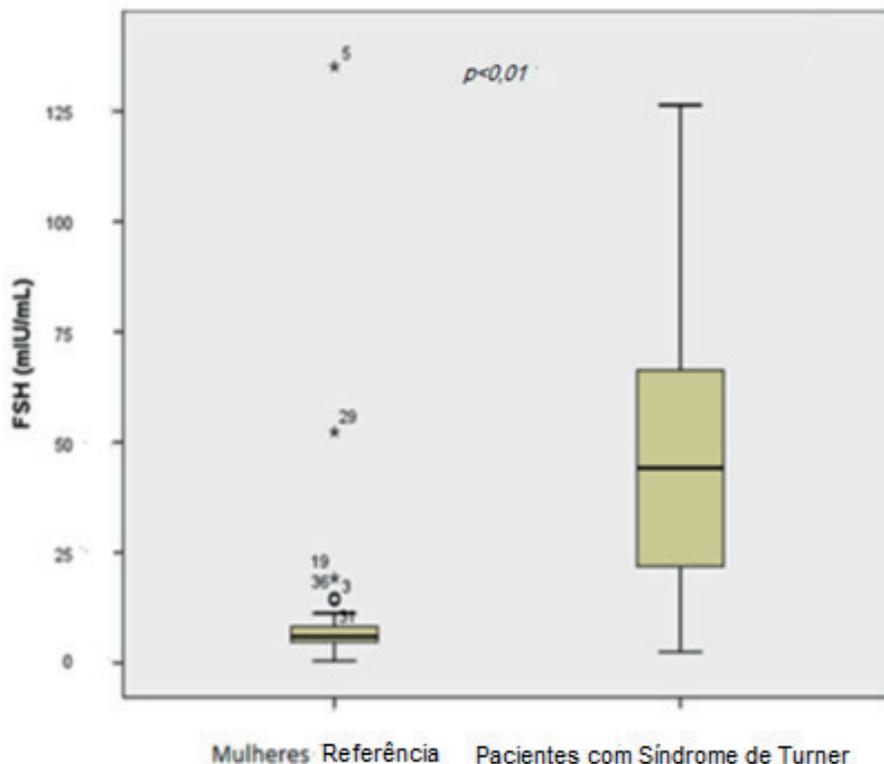
Gráfico 3: Concentrações de LH para mulheres Referência e pacientes com Síndrome de Turner



LH= Hormônio Luteinizante, mIU/mL=miliunidades internacionais/mililitro

Quanto ao FSH, as MR tinham níveis significativamente menores que as PST ($11 \pm 21,7$ mUI/mL e $65,6 \pm 46,5$ mUI/mL, respectivamente, $p < 0,01$), conforme gráfico 4. As duas MR com FSH elevados tinham mais de 50 anos de idade.

Gráfico 4: Concentrações de FSH para Mulheres Referência e Pacientes com síndrome de Turner:



FSH= Hormônio estimulante do foliculo, mUI/mL=miliunidades/mililitro

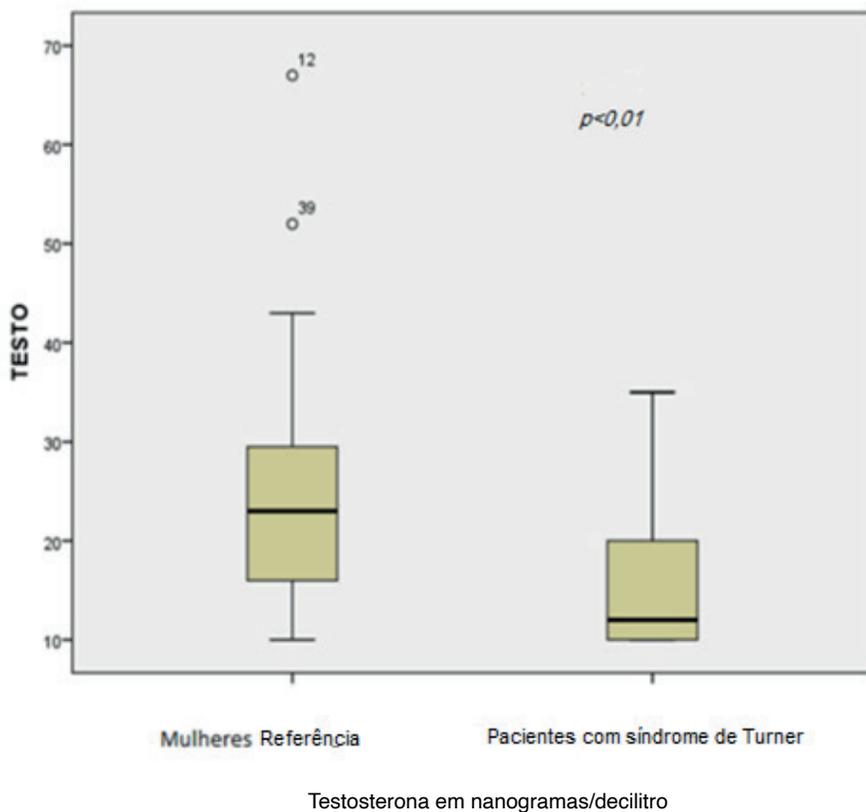
8.3.3 SDHEA e SHBG

Os valores de SDHEA expressos nas MR apresentaram uma média de $195,5 \pm 147$ $\mu\text{g/dL}$ e nas PST foi de $189,4 \pm 111,2$ $\mu\text{g/dL}$. A média de SHBG nas MR foi $83,9 \pm 56,6$ mmol/l e PST de $65,6 \pm 46,4$ mmol/l . Não houve diferença estatística de SDHEA ($p: 0,1$) ou SHBG ($p: 0,80$) entre os grupos.

8.3.4 Testosterona

Os valores de testosterona em 2 MR e 17 PST tiveram resultados inferiores ao valor mínimo de 10 ng/dL detectado por LC MS/MS. A testosterona não teve distribuição normal ao Kolmogorov. A mediana e a variação dos níveis de testosterona foram significativamente maiores nas MR (Mi 23 ng/dL , min 10- max 37) que nas PST (Mi 12 ng/dL , min 10-max 35) com $p < 0,01$ conforme o gráfico 5.

Gráfico 5: Concentrações de Testosterona em Mulheres Referência e Turner

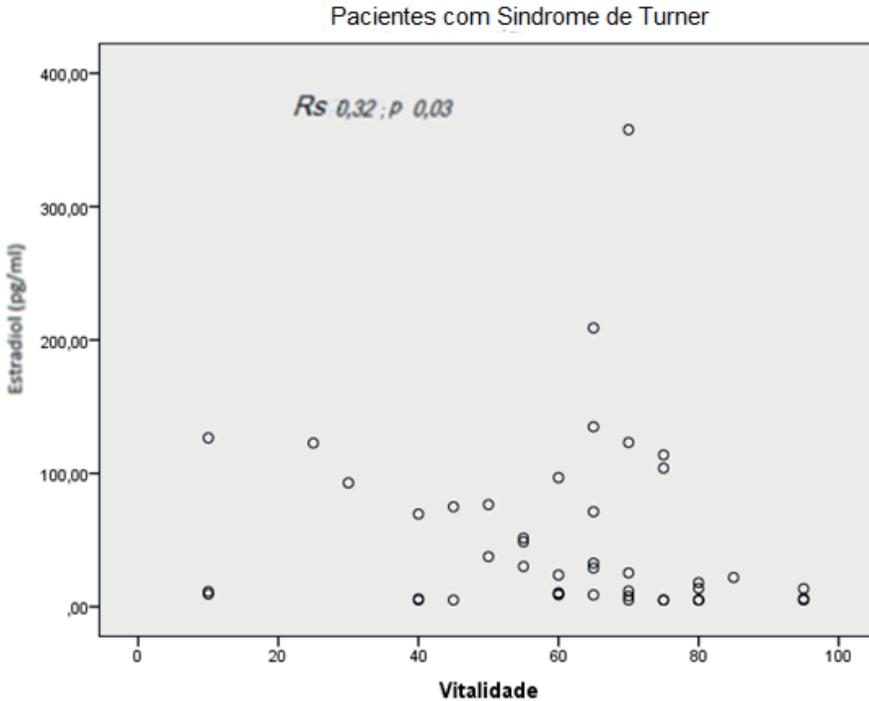


8.4 CORRELAÇÕES

8.4.1 Estradiol e Qualidade de Vida

A única correlação estatisticamente significativa achada foi a que houve entre os excluir um resultado discrepante de 1157 pg/dL possível resultado espúrio de 357 pg/dL, a correlação permaneceu significativa ($R_s -0,32$, $p 0,03$).

Gráfico 6: Correlação entre Estradiol e Vitalidade em PST



pg/ml= picogramas/mililitro

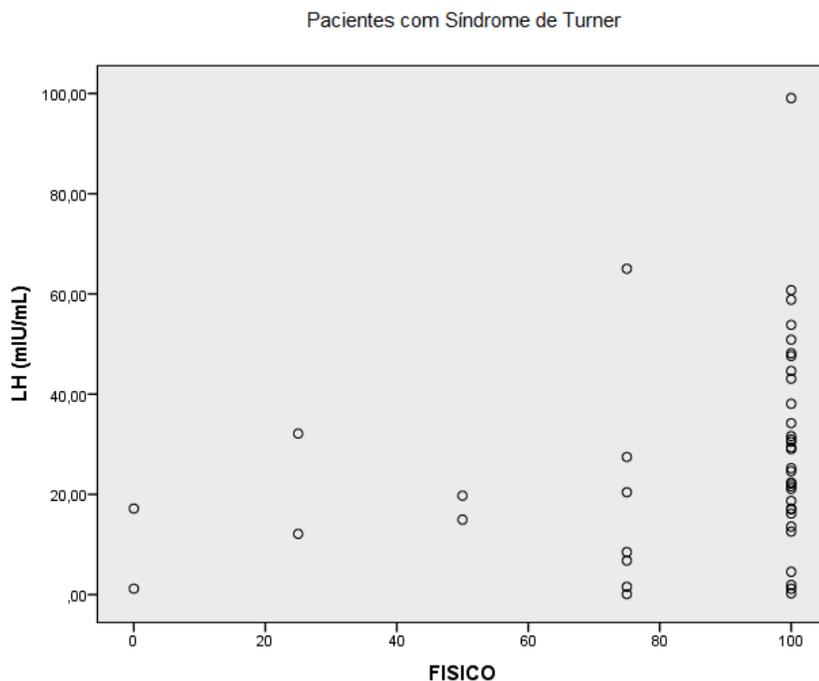
8.4.2 Progesterona e Qualidade de Vida

A P_4 não teve correlação com nenhum item da QV quando foram excluídos dois valores espúrios de progesterona (37 pg/mL numa MR e 39 numa PST)

8.4.3 Gonadotrofinas e Qualidade de Vida

Encontrou-se unicamente correlação estatisticamente significativa entre LH e o item do Questionário SF36 “Aspectos físicos” nas PST (R_s 0,33, p 0,02), apresentada no gráfico 7. As outras correlações não foram estatisticamente significativas.

Gráfico 7: Correlação de LH e Aspectos físicos em pacientes com Síndrome de Turner



LH= Hormônio Luteinizante, mIU/mL= miliunidades/mililitro

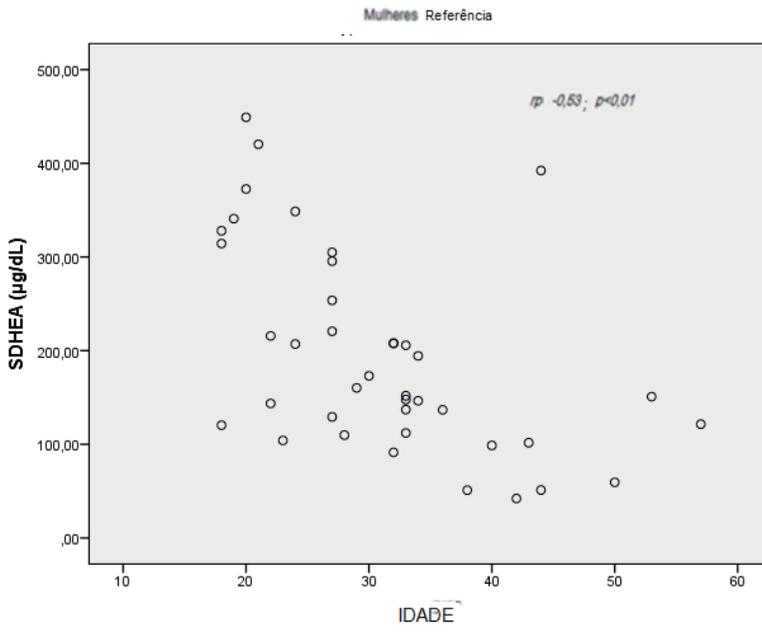
Não houve correlação da gonadotrofina FSH com nenhum item do questionário, nem nas MR nem nas PST.

8.4.4 SDHEA e Qualidade de Vida

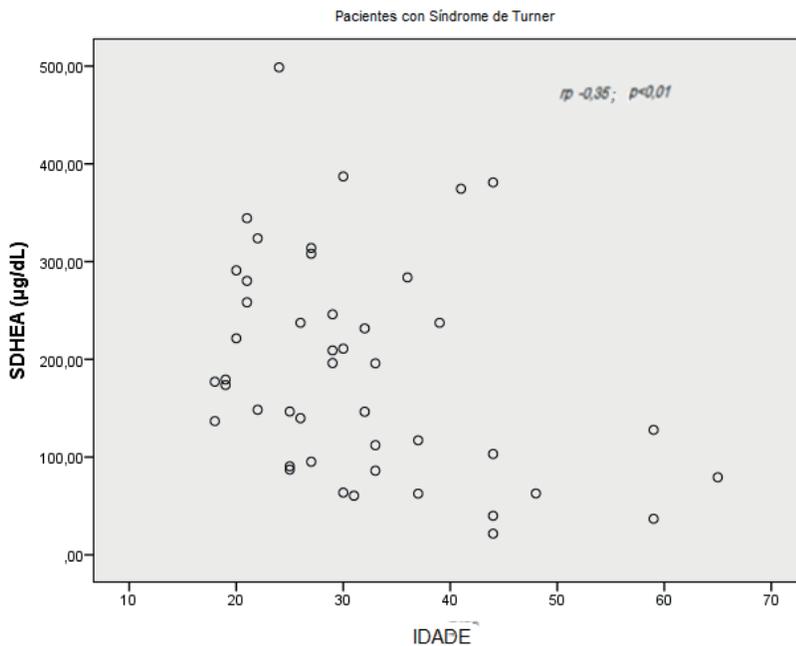
O hormônio SDHEA não teve correlação significativa com os itens do questionário, nem nos casos nem nas mulheres Referência.

Avaliou-se se haveria associação entre idade e produção de androgênios adrenais nas pessoas normais ou aquelas com ST. Nas MR houve correlação inversamente proporcional entre SDHEA e Idade (r_p -0,53, $p < 0,001$), e nas PST houve também correlação inversamente proporcional e significativa (r_p -0,35, $p < 0,01$), conforme os gráficos 8 a e 8b.

Gráfico 8: Correlação entre SDHEA e Idade em Mulheres Referência e Turner
8 a Em mulheres Referência



8 b Em pacientes com ST

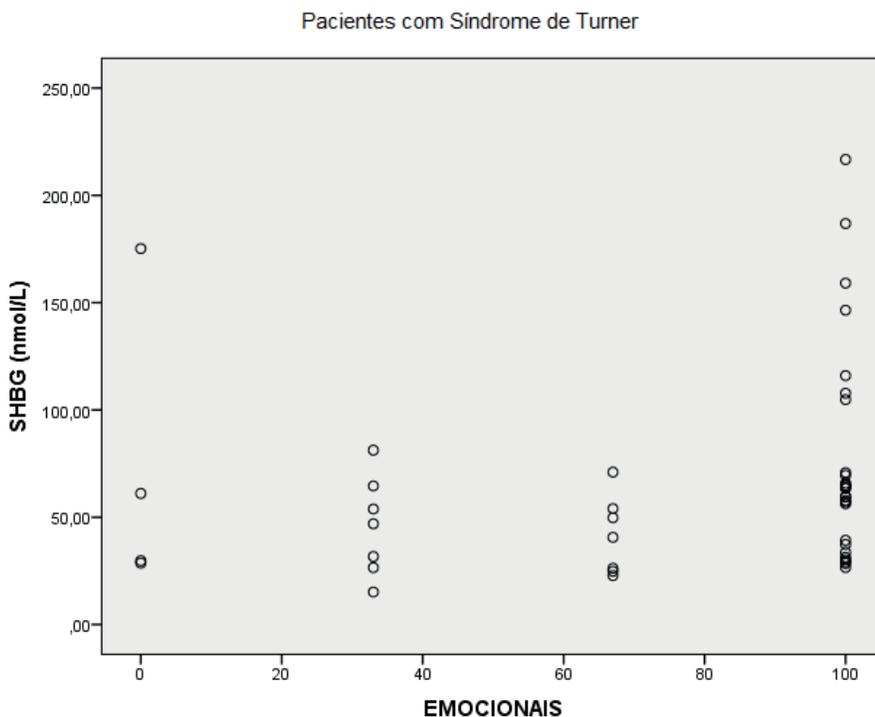


SDHEA= Sulfato de deidroepiandrosterona, µg/dL= microgramos/decilitro. Idade em anos.

8.4.5 SHBG e Qualidade de Vida

A única correlação estatisticamente significativa encontrada entre variáveis do questionário SF36 e níveis laboratoriais de SHBG foi com o item “Aspectos emocionais”, nas PST (R_s 0,30, p 0,04) como pode-se observar no gráfico a seguir.

Gráfico 9: Correlação entre SHBG e o item de Aspectos Emocionais do questionário SF36 em Pacientes com síndrome de Turner



SHBG= Globulina ligadora dos hormônios sexuais, nmol/mL= nanomol/litro

8.4.6 Testosterona e Qualidade de Vida

A medida da Testosterona sérica quando medida por LC MS/MS não teve relação estatisticamente significativa com nenhum dos itens do questionário de Qualidade de Vida, em nenhum dos grupos.

DISCUSSÃO

Em nosso estudo, o fato da paciente ter a ST não comprometia a sua QV quando medida pelo SF36 e os seus itens: Capacidade Funcional, Aspectos Físicos, Geral de Saúde, Aspectos sociais, Aspectos emocionais, Saúde Mental, Dor e Vitalidade. Não observamos diferenças dos níveis de escolaridade, ocupação ou religiosidade entre os grupos neste estudo. Notamos que apesar de com a reposição hormonal as PST apresentarem níveis de estradiol inferiores às MR, mantinham estes aos níveis de estradiol da fase folicular de uma mulher normal, e os níveis de estradiol se correlacionaram com a vitalidade ao SF36 nas PST.

Observamos em nosso estudo menores valores nos itens “Estado geral de Saúde” e “Saúde mental” do questionário SF36 em relação aos observados no estudo de Naess et cols, com pacientes Turner da Noruega²⁴. Ao descrever e comparar as respostas dadas nas realidades de dois países diversos, um deles europeu nórdico, outro tropical, localizado na América do Sul, há que considerar fatores culturais e sociais das participantes, seja neste estudo ou no estudo norueguês, que podem estar interferindo nas opiniões individuais sobre a própria QV.

Nossos achados sugerem que o fato de ter síndrome de Turner não influi no nível de educação, nem na possibilidade de completar seus estudos e fazer uma carreira profissional. As mulheres com ST do nosso estudo tinham carreiras semelhantes às Mulheres Referência. O fato de ter ou não a síndrome não determinou a área de trabalho das nossas participantes. Tampouco Naess et cols acharam na Noruega que existisse diferença nos níveis educativos de pacientes e controles, mas observaram que as PST tinham menos chance de se colocarem em áreas como economia ou administração, e maior chance de estarem nas áreas de educação²⁴. Não observamos essa diferença em nosso estudo. No entanto, cerca de 50% das participantes do nosso estudo (Referências ou Turner) tinham nível superior ou pós-graduação, enquanto que na Noruega 65% das participantes (MR e PST somadas) tinham até 15 anos de educação, o que pode ter possibilitado a percepção na diferença de colocação das pacientes Turner. Segundo a idade e os interesses da menina ou moça com ST, os pais têm papel importante em estimular a filha no seu desenvolvimento e autoconhecimento, para esta crescer feliz, independente e capaz de contribuir na sociedade na área que seja habilitada.

Quanto à religiosidade, as religiões referidas pelas participantes do estudo são comuns no território brasileiro⁵¹. Os sentimentos de fé e confiança influenciam indubitavelmente nos sentimentos individuais de bem estar. A prática religiosa se relaciona à recuperação mais rápida e melhor em pessoas com doenças físicas ou mentais, e com a sensação de saúde em geral e longevidade⁵². Marcus Boulos, infectologista e diretor da Faculdade de Medicina da USP, menciona numa entrevista para Silvia Campolim que escolas médicas estão adicionando aulas sobre espiritualidade, doenças e comportamento, pela importância que tem para o paciente acreditar, no caso, na cura⁵³.

O SF36 é um instrumento geral, mede a QV mas não consegue por si próprio discriminar as causas de mudanças achadas nesta nem diferenciar quanto delas foi devida aos fatores ambiental, social, educativo, familiar, etc. O presente estudo não pesquisou mudanças de QV ao longo do tempo mas sim as características religiosas e educativas, que foram analisadas transversalmente com os escores obtidos.

Ao compararmos a QV nas pacientes Turner com outros pacientes com doença crônica, particularmente com os pacientes do estudo de Ciconelli et cols -o que validou o questionário SF36 no Brasil, notamos que os pacientes com artrite reumatoide (AR) apresentavam qualidade de vida menor nos itens “Capacidade Funcional”, “Aspectos físicos”, “Aspectos emocionais” e “Dor”, e por outro lado, qualificaram com valor superior o próprio estado geral de saúde, os aspectos sociais, a sua saúde mental e sua vitalidade ³⁶. A dor ou a limitação funcional, por exemplo, não são sintomas particularmente atribuídos à ST, mas sim a ter AR. Ao invés, não forma parte do quadro clínico de AR, mas sim da ST, ter estigmas tão marcantes como uma baixa estatura ou ter pescoço alado, que dependendo da atitude da paciente, podem se adaptar bem ou podem experimentar sentimentos de vergonha e incômodo mental e social. Carel et cols estudaram na França a QV de 568 PST tratadas com GH e determinaram que são as expectativas (sobre altura) e os problemas autoreferidos os que influenciam a QV ⁵⁴.

Além de TRH, as pacientes faziam uso de outros medicamentos para eventuais comorbidades, como tratamentos para hipertensão, diabete mellito, dislipidemia ou depressão. As PST recebiam maior número de medicações que as MR, independente da TRH. O fato de tomarem maior número de comprimidos não interferiu na sua QV.

Quanto à reposição hormonal, 39 (81%) pacientes com ST usavam estrógeno e progesterona, estando as restantes sem TRH, ou por idade compatível com menopausa ou má aderência. A própria não adesão ao tratamento ou seus motivos não influenciaram a QV dessas pacientes de uma forma percebida por elas, uma vez que não observamos valores diferentes dos itens do questionário SF36 entre as usuárias ou não de TRH.

Pode se considerar a dispar quantidade de pessoas que não recebiam TRH (n=9) e as mulheres tratadas (39) como fraqueza do presente estudo, o que reduz a possibilidade de extrapolar os resultados para mulheres que estiverem fora da faixa etária estudada (18-65 anos) ou para mulheres não tratadas. Essa disparidade, sendo mais do quádruplo a quantidade de PST recebendo TRH no presente estudo é explicável, porque o ideal seria que nessa faixa etária (maiores de 18 anos) toda mulher com algum problema genético esteja em tratamento e recebendo atendimento, pois se esperaria que o diagnóstico das condições genéticas fosse à infância em todos os casos possíveis e que as PST recebessem TRH desde uma idade que esteja na média para início da puberdade feminina na população delas, para evitar que a puberdade e as suas manifestações (telarca/menarca, desenvolvimento uterino) fique adiada.

As pacientes Turner possuem muitos tipos de necessidades específicas pela sua condição clínica. Como em toda doença crônica, as pacientes almejam uma boa qualidade de vida. Para isso, um aspecto a considerar é a necessidade de receber durante as consultas atendimento apropriado que satisfaça os seus requerimentos e que esteja conforme aos protocolos que têm funcionado e sido eficazes. Gawlik e cols. fizeram um estudo Universidade de Silesia, em Katowice, Polônia, para avaliar a qualidade do atendimento dispensado às meninas Turner em serviço de saúde ambulatorial de transição pediátrico para adultos, e para estudar a adesão às diretrizes do Turner Syndrome Study Group⁵⁵. Três anos após a implantação das referidas diretrizes, essas pacientes ainda não recebiam atendimento adequado nos ambulatórios gerais, não compreendiam os próprios problemas de saúde e tampouco havia conhecimento e colaboração entre Clínica Geral e as várias especialidades envolvidas no seu tratamento.

No estudo de Naess e cols, 15% das PST participantes e contatadas pelo correio postal, referiram estar insatisfeitas com seu atendimento, e apenas 21% satisfeitas e 13% muito satisfeitas. As restantes não faziam acompanhamento médico²⁴.

Manter apropriados os níveis de estrógenos e progesterona é importante por ser a ST uma conhecida causa de insuficiência gonadal prematura. A reposição estrogênica nesta condição é feita rotineiramente, combinada com progesterona, para conseguir um estado o mais fisiológico e equilibrado possível no corpo, e prevenir as complicações por deficiência hormonal⁵⁶.

As pacientes que receberam metiltestosterona oral (hormônio ativo) no estudo de Zuchermann-Levin et cols⁴³ outorgaram melhor escore à sua qualidade de vida, e apresentaram maior queda de colesterol e frações e diminuição de massa gorda com incremento de massa magra quando comparadas com o grupo placebo. No entanto, apesar de a metiltestosterona ter uma vida mais longa que a testosterona quando administrada via oral (possui um grupo alquila no C17), e ser menos androgênica do que a testosterona, é hepatotóxica⁵⁷.

O fato de ter colhido as pacientes que já estavam acompanhando pode influir a autopercepção de QV por automotivação e não por TRH. Colher mulheres sem acompanhamento para medir a QV antes de tratar gera uma dificuldade de tempo e espaço que somente se resolve com a motivação da paciente de se aproximar, solicitar o atendimento apropriado e ter a QV dela analisada, preferentemente quando é de recente diagnóstico e antes de começar o tratamento.

Apesar de as PST apresentarem níveis de estradiol equivalentes à fase folicular das mulheres normais, seus níveis eram inferiores aos das MR. Observamos ainda uma correlação positiva de estradiol com o ítem Vitalidade do SF36 nas PST, porém não nas MR. Com as concentrações de estradiol menores (como nas PST), seu efeito na QV pode ser percebido e informado pela participante, mas não quando são maiores (nas MR). A ausência de hipoestrogenismo, o fato de ciclar naturalmente e falta de ter experimentado

condições de hipoestrogenismo nas MR poderia mascarar a importância do estrógeno na vitalidade nessas mulheres e pode de forma subjetiva interferir na sua autopercepção de vitalidade, por não terem o parâmetro das consequências de níveis insuficientes. Em contrapartida, a exposição à doença faz com que a percepção dos efeitos do tratamento seja muito mais intensa. Sugerir que a vitalidade fica menor sem a TRH pode ser mais um argumento a favor da aderência ao tratamento.

Quanto à progesterona, as PST tinham valores dentro do intervalo para fase folicular e as MR apresentaram valores que podiam abranger um segmento maior do intervalo de referência, pois ciclavam de forma natural. As concentrações de P_4 não se correlacionaram com nenhum item de QV nem nas PST nem nas MR. Nas pacientes com síndrome de Turner, a P_4 somente é repostada por 10 a 14 dias de cada mês, dependendo do esquema de reposição hormonal, para contrabalançar os efeitos do estradiol sobre o útero ⁵⁸. Já os níveis de P_4 oscilam, mas não zeram, mesmo estando na primeira fase do ciclo feminino, nas mulheres com ciclos normais, nas quais há um incremento do hormônio desde o dia da ovulação que dura enquanto estiver presente o corpo lúteo, 10 a 12 dias ⁵⁹. A progesterona diminui a frequência dos pulsos de GnRH que são mais rápidos na fase folicular e mais lentos até o fim da fase lútea, e suas concentrações apropriadas para a fase do ciclo nas mulheres em geral influenciam no sentimento de bem estar ⁶⁰. O uso da progesterona nas PST por curtos períodos no mês pode se relacionar à não associação deste hormônio com sua QV.

Com relação às gonadotrofinas, observamos diferença significativa entre concentrações de FSH, mas não de LH em MR e PST. O LH, que por sua vez, sofre contrarregulação negativa com a TRH e a presença de níveis adequados de estrógeno ⁶¹, estava em níveis semelhantes nas PST e MR. Já os níveis de FSH eram claramente maiores nas PST, compatíveis com níveis observados na menopausa, como esperado numa paciente com disgenesia gonadal. Os efeitos das gonadotrofinas na ausência das gônadas foram demonstrados pela primeira vez no clássico estudo de Thales Martins, em 1931 ⁶². Os níveis de FSH não decaem com a TRH, pois seu receptor somente se encontra nas gônadas, e não se encontram células da granulosa nem folículos nas gônadas disgenéticas ⁶³.

O fato de não existir diferença entre PST e MR quanto ao LH, mas sim quanto ao FSH, concorda com a descrição de Healy et cols ⁵⁹, ao analisar mulheres com falência ovariana precoce ou agenesia ovariana. Sugeriram a necessidade de um fator de contrarregulação das gonadotrofinas, de origem gonadal, como a inibina, para manter as concentrações de FSH na faixa de normalidade. A inibina, que inibe as gonadotrofinas, é produzida na mulher pelas células da granulosa e no homem pelas células de Sertoli, e o FSH por sua vez aumenta os níveis de inibina ⁶⁴.

As concentrações de SHBG, a “buffering protein” das concentrações dos esteroides sexuais regulando os níveis livres e disponíveis destes para agir no órgão alvo ⁶⁵, não se

apresentavam diferentes nas PST comparadas às MR. O grupo de Hampl et cols analisou, em estudo retrospectivo, os níveis de SHBG em 65 meninas e mulheres ST da República Checa, divididas entre não tratadas e tratadas somente com hormônio de crescimento, somente esteroides sexuais femininos ou ambos. Observaram que as PST sem tratamento tinham níveis baixos de SHBG, níveis menores ainda nas tratadas com somente GH, porém níveis elevados com o uso do estradiol ⁵². O estradiol tem menor afinidade do que a testosterona para se ligar com a SHBG ⁶⁶. Por outro lado as pacientes Turner tendem a apresentar maior resistência insulínica com maior risco de desenvolver obesidade ou diabetes mellitus tipo 2 que as não Turner ⁵⁸. Haeusler et cols observaram correlação inversamente proporcional entre SHBG e Insulina nas pacientes Turner ⁶⁷. O contrabalanço entre o esperado aumento da SHBG com a reposição hormonal e sua diminuição quando existe resistência insulínica pode justificar a ausência de diferença entre os níveis de SHBG entre as PST e MR do nosso estudo.

Embora dentro do limite da normalidade, as PST apresentavam níveis de testosterona inferiores às MR, e várias PST apresentavam níveis indetectáveis de testosterona. Ainda, os valores máximos obtidos nas PST estavam dentro da faixa esperada em mulheres com estágio puberal Tanner 5. Na mulher normal, as células da teca do ovário juntamente com a camada reticular do córtex adrenal são fonte importante de andrógenos, particularmente DHEA, androstenediol e androstenediona ⁶⁸. A fonte de testosterona circulante na mulher é majoritariamente de conversão periférica de androstenediona com um 50%, os ovários produzem normalmente aproximadamente 25% da concentração de testosterona da mulher, e o restante 25% são produzidos na adrenal ⁶⁹. Nas PST existe a fonte adrenal de testosterona ^{40, 49}, o que pode inclusive justificar a pubarca espontânea em algumas pacientes Turner ⁷⁰. Embora a presença de testosterona tenha sido detectada intracitoplasmaticamente por imunohistoquímica em células hiliares em gônadas de Pacientes com síndrome de Turner, obtidas por gonadectomia preventiva, é possível que essas concentrações não sejam detectadas na circulação ⁷¹. Isso justificaria então os níveis menores de testosterona encontrados em nossas PST.

Não observamos correlação entre níveis de testosterona e os subitens de QV. O instrumento não incluía perguntas sobre libido, desempenho sexual, sentimentos de agressividade ou mudança de peso, que poderiam ter apresentado correlação com a testosterona. À diferença dos homens, nos quais a testosterona (ou seu metabólito mais ativo, diidrotestosterona) dentre vários outros efeitos tem relação mais clara com a vitalidade, na mulher eugonádica eugonadotrófica seus efeitos são mais específicos, como somente na libido ou quantidade de massa magra ⁷².

CONCLUSÕES

Quando tratadas com TRH, as PST e as mulheres sem ST tem uma QV semelhante, mas este estudo nao gerou dados suficientes sobre PST sem tratamento.

Embora com diferenças sutis, o perfil hormonal das PST quando tratadas com TRH se assemelha ao perfil de uma mulher normal na fase folicular.

O estradiol se associa positivamente ao item Vitalidade da QV na mulher Turner, o que ressalta a importância da aderência à reposição hormonal. A gonadotrofina LH apresentou associação com o ítem “Aspectos físicos” em PST; suas concentrações se apresentarem normais evidenciam que o hipogonadismo hipergonadotrófico está sendo tratado com boa resposta, o que vai se refletir na QV. Nas PST, a observação de FSH elevado, deve ser atribuída à falta de retroalimentação das gonadotrofinas, a inibina.

Não existe associação de testosterona e a QV quando medida pelo SF36 nas PST. Concentrações extremamente baixas de testosterona apontam para uma gônada hipodesenvolvida ou em fita.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Quando considerando a capacidade física, a limitação por aspectos físicos, a percepção geral de saúde, os aspectos sociais, os emocionais, a saúde mental, a dor e a vitalidade, não é o simples fato de ter ST que influencia neles.

As pacientes com ST se adaptam bem aos desafios da sua condição, e fatores que influenciam a QV das pacientes em tratamento com TRH são os mesmos do que os presentes nas pessoas que não tem ST. Apoio psicológico deve ser fornecido dentro de um modelo baseado nas características que elas apresentam pela sua síndrome.

E preciso que as pacientes sem tratamento sejam avaliadas para estudar caso a caso a necessidade que tem deste e as consequências de não recebê-lo quando preciso, e iniciar o tratamento individualizado, sem se limitar à terapêutica farmacológica.

ANEXOS

ANEXO 1: INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SAO PAULO
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Dados de identificação do sujeito da pesquisa ou responsável legal

1-Nome: _____

RG: _____

Data de Nascimento: ____/____/____ Telefone (____) _____

CEP: _____

Endereço: _____

Cidade/Estado: _____

2- Responsável legal: _____

Natureza (Grau de parentesco, tutor, curador, etc.): _____

RG: _____ Sexo ()M ()F DataNascimento: ____/____/____ Telefone
(____) _____

End.: _____

_____ CEP: _____ Cidade/Estado: _____

Dados sobre a pesquisa

- 1 - TITULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Controle laboratorial e nível de qualidade de vida nas pacientes com síndrome de Turner
- 2 - PESQUISADOR PRINCIPAL: Maria Bernarda Estévez
CARGO/FUNÇÃO: Médica, Mestranda na Disciplina de Endocrinologia da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Bolsista da Secretaria Nacional de Educación Superior, Ciencia y Tecnología do Equador.
UNIDADE: Disciplina de Endocrinologia da Universidade Federal de São Paulo
- 3 - AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
Sem risco () Risco Mínimo (x) Risco Baixo () Risco Médio () Risco Maior ()
- 4 - DURAÇÃO DA PESQUISA: a duração total da pesquisa é de dois anos.
- 5 - Estas informações sobre o estudo "Controle laboratorial e nível de qualidade de vida nas pacientes com síndrome de Turner no Atendimento de Desenvolvimento e Gônadas da UNIFESP em São Paulo, SP, do programa de Mestrado em Ciências, da ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA na UNIFESP, Ihe

são fornecidas para sua participação voluntária, trata sobre qualidade de vida na síndrome de Turner e comparação com a qualidade de vida das pessoas que não tem a síndrome.

Como esta síndrome é uma particularidade presente no Zigoto (já à fecundação, e por isso, “congenita”), crônica (por existir já ao nascimento, sem importar a idade de diagnóstico), reconhecer e preencher estas necessidades pode melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com esta característica genética.

O estudo tem duas fases: Primeira, preencher o seguinte inquérito sobre a sua qualidade de vida, Segunda, uma colheita de sangue será feita na participante que assina embaixo para conferir os níveis de hormônios femininos (LH, FSH, Estrogenio, progesterona, testosterona, S-DHEA), cujos resultados descrevem: Seja um dado para determinar o nível esperado destes hormônios para se basear e comparar com pessoas com síndrome de Turner, se a participante não tiver, ou se for paciente, a resposta ao seu tratamento pessoal.

Na primeira parte, preencherá um inquérito sobre o que acha sobre a sua qualidade de vida e se está satisfeita com ela, chamado de SF-36, que já foi testado no Brasil para outra doença.

Na segunda parte, dará uma amostra de sangue. Esse sangue será destinado a realizar uma medição dos seus hormônios sexuais, LH e FSH, progesterona, estrogênio, testosterona e S-DHEA. Nenhum outro uso não será dado a seu sangue em qualquer caso.

Isto não representará despesa alguma para paciente. Caso a participação neste estudo causar dano pessoal, a paciente terá direito a tratamento médico pela instituição e as indenizações legalmente estabelecidas.

Nenhum risco é esperado pelo inquérito

Os riscos esperados por tirar a amostra são:

- Vermelhidão ou cor roxa do ponto do furo,
- Sangrado que leve alguns minutos em se deter.
- Pequeno risco de infecção, reduzido por apropriada limpeza antes de puncionar e pelo uso de material descartável.

Todo o procedimento de coleta será monitorado adequadamente pela equipe médica visando atenuar tais ocorrências. As normativas de biosegurança serão respeitadas em toda fase do estudo, incluindo no procedimento de extração, no manejo de amostras, processamento dos exames e de dejetos perfurocortantes, bioperigosos e infectocontagiosos.

Em todo caso, os riscos são menores do que o benefício previsível da participação.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

Os resultados obtidos poderão ser usados apenas para orientar a terapêutica em indivíduos com patologias, não devendo causar qualquer impacto na vida dos indivíduos

enquanto saudáveis, e, portanto, não podendo levar a qualquer tipo de discriminação e/ou estigmatização, individual ou coletiva.

É seu direito optar por tomar conhecimento ou não, dos resultados desde estudo, bastando assinalar sua opção no local apropriado. Salientamos, porém que a interpretação correta dos resultados só será possível ao final do estudo.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

O investigador principal é a Dra. Maria Bernarda Estevez, que poderá ser encontrada no Ambulatório de Endocrinologia, Rua Borges Lagoa 800, Vila Clementino, São Paulo / SP, Telefone 5572-4955

Caso tenha alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)- Universidade Federal de São Paulo- Rua Botucatu, 572 – 1º andar Cj 14 Fone: 55711062 – São Paulo-SP. É garantida sua liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento nesta instituição bem como da retirada dos produtos armazenados, obtidos através da amostra coletada do seu sangue.

Os dados individuais obtidos com o estudo serão tratados com confidencialidade. Os seus resultados pessoais poderá conhecê-los se pedir. E seu direito optar ou não por tomar conhecimento dos resultados do estudo. Os resultados finais do grupo serão entregues a Universidade e virarão informe para trabalho final de mestrado.

6. CONSENTIMENTO

Eu discuti com a Dra. Maria Bernarda Estevez ou seus representantes sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso e tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento nesta instituição.

Opto por receber () não receber () os resultados dos exames colhidos, cuja interpretação correta do resultado permanecerá incerta ao menos até o final da pesquisa.

Este documento é assinado de forma livre e esclarecido.

_____ / _____ RG _____

Nome / Assinatura/RG do paciente ou representante legal DATA / /

NOME DO PACIENTE: _____ RH-HSP _____

_____ / _____ RG _____

Nome /Assinatura e RG da Testemunha

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo

Assinatura do responsável pelo estudo

PERGUNTAS

1. Marque com uma cruz na resposta desejada

Idade: 18 a 30 ___ 31 a 40 ___ 41 a 50 ___ 51 ou mais ___

Escolaridade: Elementar ___ Médio ___ Superior/Graduação ___
Post Graduação ___

É o seu diagnóstico síndrome de Turner? Sim ___ Não ___

2. Preencha os espaços

Profissão/Ocupação _____

Data do começo da última menstruação _____

Se receber remédio, escreva qual é _____

Religião _____

3. Marque com uma cruz na resposta desejada

Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida-SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano, como você se classificaria para sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6

g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

Obrigada pela amável cooperação e participação

LABORATÓRIO.

NOME DO TEST	VALOR OBTIDO	VALOR REFERENCIA
LH		
FSH		
ESTRADIOL		
TESTOSTERONA		
S-DHEA		
SHBG		

ANEXO 2: VALORES DE REFERÊNCIA DOS HORMÔNIOS DOSADOS

HORMONIO	FASE/IDADE	MINIMO	MAXIMO	UNIDADE	METODO
ESTRADIOL	FOLICULAR	12,5	166	pg/mL	ECLIA, (LABORATÓRIO ESTERÓIDES UNIFESP)
	OVULATORIA	85,8	498		
	LUTEA	43,8	211		
	MENOPAUSA	<5	54,7		
PROGESTERONA	FOLICULAR	0,2	1,5	ng/mL	
	OVULATORIA	0,8	3		
	LUTEA	1,7	27		
	MENOPAUSA	0,1	0,8		
SHBG	20-49 anos	32,4	128	nmol/l	
	50 anos ou mais	27,1	128		
FSH	FOLICULAR	3,5	12,5	mUI/mL	
	OVULATORIA	4,7	21,5		
	LUTEA	1,7	17		
	MENOPAUSA	25,8	134,8		
LH	FOLICULAR	2,4	12,6	mUI/mL	
	OVULATORIA	14	95,6		
	LUTEA	1	11,4		
	MENOPAUSA	7,7	58,5		
SHDEA	10-44 anos	33,9	337	ug/dL	
	45 a 74 anos	35,4	246		
	75 anos ou mais	12	154		
TESTOSTERONA	TANNER 1	<10	12	ng/dL	LC MS/MS (HOSP. ALBERT EINSTEIN)
	TANNER 2		12		
	TANNER 3		24		
	TANNER 4		27		
	TANNER 5		38		
	20-49 anos	48			
	50 anos ou mais	41			

ANEXO 3: CARIÓTIPOS

NOME	KT
APS	45,X
ADR	45,X
AML	45,X
ASA	45,X
ASS	45,X
ARA	45,X
CRF	45,X
CRL	45,X
CRM	45,X[47]/46,xy[3]
CHGS	45,X
CRFR	45,X
ECS	45,X
ESS	45,X/46X idic(X) (p11)/47x idic(X) (p11), idic(X) (p11)
ECSI	45,X
EBS	45,X
EANS	45,X
FMC	45,X
HAC	45,X
IRMP	45,X
JB	45,X
JCM	45,X/ 45,X (30) add (15) (p11) (10).
JFS	45,X
KNGO	45,X
KPM	45,X
KCL	45,X
LAB	45,X
LMCM	45,X/46Xi(Xq)
LOS	45,x/46Xq/46Xiq.
LSP	45,X(11)/46,Xi(X)(q10)(9).
LAC	45,X
MSM	45,X
MAJS	45,X
MGC	45,X
MHLAO	45,X/46,XX
MCK	45,X
MSG	45,X
MSS	45,X (48%) e 46,XY (52%)
MES	45,X

NAR	45,X
PKS	45,X/ 46,XX/ 46,XX dup(Xp)
PCM	45,X
RSS	45,X
RISP	45,X
SAM	45,X 27 cels, 46X com duplo X q25q21 em 3 cels
TAM	45,X
TPO	45,X
TCSS	45,X
VLBF	45,X

ANEXO 4: ÁREAS DE TRABALHO DAS PARTICIPANTES

Turner		Frequência	Percentual	
Nao	Administração	2	4,8	
	Aposentada	1	2,4	
	Beleza	1	2,4	
	Caixa (ex banco	1	2,4	
	Caixa banco	3	7,1	
	Comércio	1	2,4	
	cozinha/elaborar	1	2,4	
	Direito	1	2,4	
	doméstica	1	2,4	
	enfermagem	1	2,4	
	engenharia alimen	1	2,4	
	estudante	6	14,3	
	farmácia	4	9,5	
	Higiene predial	1	2,4	
	hotelaria e alime	1	2,4	
	lar	6	14,3	
	medicina	6	14,3	
	nutrição	2	4,8	
	recepcionista	1	2,4	
	turismo	1	2,4	
	TOTAL	42	100,0	
	Sim	administraço	6	12,5
		Aposentada	1	2,1
caixas banco		1	2,1	
Comércio		2	4,2	
cozinha/elaborar		1	2,1	
cuidado de pessoa		1	2,1	
direito		1	2,1	
domestica		4	8,3	
educacao		3	6,3	
enfermagem		1	2,1	
estudante		5	10,4	
farmacia		1	2,1	
hotelaria e alime		3	6,3	
lar		9	18,8	
Música		1	2,1	
nutrição		1	2,1	
parque diversão		1	2,1	

psicologia	1	2,1
repcionista	1	2,1
saúde oral	1	2,1
sociologia	1	2,1
técnicos maquinaria	1	2,1
Telemarketing	1	2,1
TOTAL	48	100,0

ANEXO 5: PROVA DE NORMALIDADE KOLMOGOROV-SMIRNOV

5 a: PARA IDADE E ITENS DO QUESTIONÁRIO SF36

VARIAVEL	Z	p
IDADE	1,4	0,048
Capacidade Funcional	1,8	0,003
Físico	3,679	0
Estado Geral de Saúde	1,083	0,191
Social	1,595	0,012
Emocional	3,28	0
Saúde mental	0,883	0,417
Dor	1,743	0,005
Vitalidade	1,266	0,081

5 b: PARA CONCENTRAÇÕES HORMONAIS

HORMONIO	Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. Assintótica
E ²	1,82	0,03
P ⁴	3,762	0
LH	3,557	0
FSH	2,136	0
SDHEA	1,169	0,13
SHBG	1,69	0,07
TESTO	0,71	0,06

ANEXO 6: RESULTADOS INDIVIDUAIS DO QUESTIONÁRIO SF36

PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER

ITEM/NOME	CAPACIDADE FUNCIONAL	ASPECTOS FÍSICOS	ESTADO GERAL DE SAUDE	ASPECTOS SOCIAIS	ASPECTOS EMOCIONAIS	SAÚDE MENTAL	DOR	VITALIDADE
APS	95,0	100,0	70,0	87,5	100,0	64,0	100,0	80,0
ADR	85,0	75,0	70,0	50,0	66,7	44,0	84,0	60,0
AML	80,0	100,0	65,0	87,5	100,0	48,0	100,0	70,0
ASA	95,0	100,0	75,0	87,5	100,0	72,0	100,0	95,0
ASS	85,0	100,0	35,0	75,0	100,0	32,0	100,0	65,0
ARA	30,0	100,0	65,0	37,5	33,3	44,0	52,0	60,0
CRF	60,0	50,0	75,0	62,5	0,0	32,0	41,0	45,0
CRL	95,0	100,0	75,0	87,5	100,0	48,0	100,0	60,0
CRM	70,0	0,0	45,0	75,0	33,3	60,0	100,0	70,0
CHGS	100,0	100,0	75,0	87,5	100,0	56,0	100,0	60,0
CRFR	25,0	75,0	50,0	75,0	100,0	48,0	84,0	65,0
ECS	95,0	100,0	60,0	75,0	33,3	52,0	100,0	30,0
ESS	80,0	100,0	70,0	62,5	100,0	60,0	62,0	60,0
ECSI	100,0	100,0	60,0	75,0	66,7	60,0	61,0	70,0
EBS	10,0	25,0	40,0	87,5	0,0	20,0	10,0	20,0
EANS	100,0	100,0	80,0	87,5	100,0	72,0	100,0	95,0
FMC	75,0	100,0	65,0	75,0	0,0	40,0	51,0	65,0
HAC	100,0	100,0	80,0	75,0	100,0	72,0	100,0	80,0
IRMP	50,0	0,0	20,0	50,0	0,0	16,0	31,0	10,0
JB	100,0	100,0	80,0	75,0	66,7	52,0	84,0	75,0
JCM	100,0	100,0	75,0	75,0	100,0	68,0	84,0	85,0
JFC	45,0	75,0	45,0	25,0	100,0	28,0	42,0	50,0
KNGO	55,0	25,0	115,0	62,5	100,0	16,0	51,0	25,0
KPM	100,0	100,0	75,0	87,5	100,0	72,0	52,0	80,0
KCL	55,0	75,0	60,0	50,0	100,0	36,0	20,0	40,0
LAB	80,0	100,0	30,0	62,5	100,0	56,0	100,0	45,0
LMCM	35,0	0,0	30,0	75,0	0,0	20,0	41,0	45,0
LOS	100,0	100,0	80,0	75,0	100,0	72,0	100,0	90,0
LSP	100,0	75,0	60,0	62,5	100,0	48,0	84,0	80,0
LAC	35,0	100,0	60,0	87,5	66,7	28,0	41,0	30,0
MSM	100,0	100,0	65,0	87,5	100,0	60,0	84,0	70,0
MAJS	100,0	100,0	60,0	87,5	100,0	68,0	100,0	85,0
MGC	50,0	0,0	30,0	87,5	0,0	32,0	31,0	40,0
MHLAO	70,0	25,0	45,0	75,0	33,3	64,0	74,0	70,0
MCK	90,0	0,0	75,0	87,5	100,0	60,0	84,0	70,0
MSG	80,0	100,0	50,0	75,0	100,0	52,0	62,0	90,0
MSS	80,0	50,0	35,0	75,0	66,7	28,0	62,0	45,0
MES	95,0	100,0	55,0	37,5	100,0	72,0	100,0	80,0
NAS	75,0	75,0	55,0	87,5	66,7	60,0	41,0	70,0
PKS	65,0	100,0	70,0	75,0	100,0	36,0	61,0	60,0
PCM	85,0	100,0	55,0	100,0	100,0	52,0	62,0	70,0
RSS	100,0	100,0	75,0	100,0	100,0	56,0	100,0	85,0
RISP	55,0	100,0	70,0	50,0	100,0	36,0	100,0	65,0
SAM	70,0	100,0	50,0	75,0	100,0	64,0	72,0	65,0
TAM	80,0	75,0	45,0	75,0	0,0	24,0	62,0	45,0
TPO	80,0	50,0	55,0	75,0	66,7	36,0	62,0	15,0
TCSS	100,0	100,0	50,0	50,0	100,0	36,0	100,0	45,0
VLBF	60	75	50	12,5	33,3	36	84	20

MULHERES REFERÊNCIA

ITEM /NOME	CAPACIDADE FUNCIONAL	ASPECTOS FÍSICOS	ESTADO GERAL DE SAUDE	ASPECTOS SOCIAIS	ASPECTOS EMOCIONAIS	SAÚDE MENTAL	DOR	VITALIDADE
APAS	65,0	100,0	70,0	12,5	33,3	60,0	31,0	10,0
ACMS	65,0	100,0	30,0	62,5	0,0	56,0	80,0	55,0
ACS	100,0	75,0	75,0	0,0	100,0	40,0	90,0	10,0
AMS	90,0	100,0	60,0	100,0	66,7	76,0	94,0	80,0
AFPFM	70,0	75,0	75,0	75,0	0,0	76,0	74,0	75,0
BAS	85,0	100,0	50,0	62,5	100,0	84,0	72,0	55,0
CBRB	100,0	100,0	70,0	50,0	66,7	32,0	90,0	40,0
CT	100,0	75,0	45,0	87,5	100,0	60,0	82,0	75,0
CSL	85,0	100,0	50,0	75,0	100,0	88,0	41,0	70,0
CGS	100,0	100,0	70,0	62,5	66,7	52,0	80,0	40,0
Cristiane RF	100,0	100,0	50,0	100,0	100,0	100,0	71,0	95,0
CCN	50,0	50,0	65,0	37,5	33,3	64,0	54,0	45,0
DSV	100,0	25,0	80,0	62,5	33,3	60,0	90,0	60,0
DBP	95,0	75,0	80,0	87,5	33,3	68,0	94,0	65,0
DGEF	85,0	100,0	85,0	100,0	33,3	56,0	74,0	55,0
DN	100,0	100,0	40,0	100,0	100,0	40,0	50,0	55,0
FBSA	70,0	100,0	55,0	87,5	100,0	60,0	51,0	50,0
FGW	100,0	100,0	75,0	100,0	100,0	64,0	80,0	40,0
FNSO	100,0	100,0	40,0	100,0	100,0	100,0	94,0	80,0
GSS	100,0	100,0	60,0	87,5	66,7	72,0	100,0	65,0
GA	100,0	100,0	40,0	100,0	100,0	72,0	82,0	70,0
GRS	80,0	100,0	70,0	62,5	100,0	64,0	74,0	65,0
GUM	85,0	100,0	55,0	87,5	100,0	88,0	61,0	75,0
IPS	35,0	25,0	50,0	62,5	66,7	84,0	51,0	70,0
KFCS	85,0	50,0	50,0	37,5	33,3	60,0	64,0	45,0
KCO	100,0	100,0	85,0	62,5	66,7	76,0	74,0	75,0
LSA	100,0	100,0	55,0	100,0	100,0	88,0	72,0	65,0
LMMB	90,0	100,0	45,0	75,0	66,7	92,0	50,0	30,0
LH	95,0	75,0	60,0	75,0	100,0	48,0	50,0	30,0
LPGB	95,0	100,0	95,0	100,0	100,0	68,0	90,0	80,0
LMDS	100,0	100,0	80,0	100,0	100,0	64,0	71,0	85,0
MFB	85,0	100,0	80,0	62,5	66,7	60,0	74,0	85,0
MJGM	95,0	100,0	95,0	100,0	100,0	92,0	90,0	85,0
MMF	100,0	100,0	80,0	100,0	100,0	96,0	71,0	70,0
MCSSM	45,0	50,0	55,0	75,0	100,0	88,0	40,0	85,0
NFFS	40,0	100,0	65,0	75,0	66,7	84,0	31,0	60,0
RCJC	90,0	100,0	65,0	100,0	66,7	68,0	80,0	80,0
RA	100,0	100,0	50,0	100,0	100,0	76,0	90,0	90,0
SYS	90,0	100,0	75,0	87,5	0,0	40,0	94,0	40,0
TCSL	100,0	100,0	55,0	100,0	100,0	68,0	50,0	85,0
TVPR	95,0	25,0	45,0	0,0	0,0	32,0	31,0	10,0
VBS	55,0	100,0	-10,0	50,0	100,0	56,0	10,0	70,0

ANEXO 7: RESULTADOS INDIVIDUAIS DO LABORATÓRIO

PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER

	NOME	IDADE	TESTO	E2 (pg/mL)	P4 (ng/mL)	LH (mIU/mL)	FSH (mIU/mL)	SDHEA (µg/dL)	SHBG (nmol/L)
1	APS	33	< 10	357,7	2,9	44,63	53,09	86,08	56,29
2	ADR	59	20	13,65	0,067	30,47	49,68	36,86	57,85
3	AML	19	< 10	13,51	0,442	22,13	38,83	179,3	30,14
4	ASA	29	< 10	18,01	0,509	17,15	43,7	246	54,02
5	ARA	48	< 10	<5,0	0,14	38,08	88,69	62,86	39,23
6	CRF	25	12	96,77	21,64	99,08	89,03	90,59	63,52
7	CRL	25	17	10,41	0,199	17	23,54	87,24	57,04
8	CRM	22	11	28,96	0,472	21,61	18,01	323,8	28,49
9	CHGS	21	13	6	0,579	1,91	2,5	258,3	65,9
10	CRFR	33	< 10	9,74	0,346	16,15	66,27	195,9	26,54
11	ECS	32	< 10	6,1	0,337	50,88	100,5	146,4	33,67
12	ESS	36	< 10	123,1	0,584	1,19	9,26	283,8	53,83
13	ECS	39	13	<5,0	0,57	29,03	78,66	237,4	31,32
14	EANS	26	14	11,33	0,452	34,21	41,45	237,4	46,94
15	FMC	33	12	209	0,859	1,56	7,53	112,2	31,71
16	HAC	41	15	126,6	1,08	8,48	6,58	374,5	59,49
17	IRMP	29	< 10	5,04	0,38	19,74	44,14	196,2	15,18
18	JB	27	< 10	32,69	39,16	58,85	103,2	308	24,82
19	JCM	27	27	<5,0	0,527	30,96	107,1	313,9	70,8
20	JFS	32	< 10	<5,0	0,491	24,63	48	231,7	26,56
21	KNGO	31	12	122,7	0,056	12,12	55,26	60,53	37,33
22	KPM	18	< 10	23,75	0,538	0,251	3,05	136,8	64,89
23	KCL	44	12	8,03	0,144	25,21	27,44	103,2	107,8
24	LAB	30	31	48,72	0,094	60,75	37,83	63,63	64,6
25	LMCM	44	35	11,77	0,614	32,13	61,04	381	49,78
26	LOC	29	21	8,99	0,377	20,43	44,34	209,1	26,22
27	LSP	21	20	51,42	1,26	12,57	37,3	344,4	104,8
28	LAC	27	< 10	74,93	0,271	14,95	21,89	95,25	29,76
29	MSM	30	14	134,9	0,368	6,78	5,57	210,9	69,57
30	MAJS	25	10	9,48	0,282	17,18	50,42	146,6	28,66
31	MGC	59	21	8,86	0,367	43,07	106,7	127,8	116
32	MHLAO	44	29	21,9	0,154	13,56	12,49	21,65	146,5
33	MCK	21	27	69,5	0,663	18,7	23,75	280,3	71,02
34	MSG	44	15	<5,0	0,066	47,61	96	39,97	64,75
35	MES	30	21	103,9	0,806	31,63	32,82	387,1	40,62
36	NAR	19	< 10	<5,0	0,54	27,46	82,71	173,7	59,8
37	PKS	22	< 10	<5,0	0,403	53,82	126,4	148,4	22,82
38	PCM	26	11	25,37	0,269	1,17	11,55	139,8	186,89
39	RSS	20	11	71,26	0,51	48,15	64,22	291	61,09
40	RISP	20	< 10	30,18	0,442	4,56	9,52	221,5	29,16
41	SAM	18	13	113,8	0,379	<0,1	2,81	177,1	175,2
42	TAM	24	31	92,87	3,44	29,36	106,1	498,7	81,24
43	TPO	37	< 10	<5,0	0,231	22,35	44,66	117,2	63,72
44	TCSS	37	24	76,56	0,071	21,09	30,67	62,62	216,7
45	VLBF	65	< 10	37,54	0,146	65,03	65,62	79,33	159,1

	MULHERES REFERÊNCIA								
	NOME	IDADE	TESTO	E2 (pg/mL)	P4 (ng/mL)	LH (mIU/mL)	FSH (mIU/mL)	SDHEA (µg/dl)	SHBG (nmol/L)
46	APAS	42	20	1157	0,221	5,35	2,11	42,14	135,1
47	ACMS	18	21	157,8	19,67	2,21	1,89	327,9	57,1
48	ACS	38	< 10	31,21	0,177	8,94	14,3	51,08	63,52
49	AMS	27	20	118,2	0,595	8,41	5,03	220,7	24,09
50	AFPFM	57	20	<5,0	0,386	60,11	135,1	121,5	90,19
51	BAS	20	18	52,67	1,55	12,35	6,41	372,6	18,17
52	CBRB	22	17	188,2	37,11	<0,1	0,438	215,7	35,4
53	CT	28	26	141,4	0,288	8,81	5,28	109,8	126,2
54	CSL	19	16	28,66	0,907	2,69	5,12	340,9	23,11
55	CrRF	34	17	94,64	0,573	6,44	5,41	146,5	101,9
56	CCN	44	67	240,3	1,45	98,94	11,27	392,3	36,36
57	DSV	27	31	122,8	3,51	9,52	6,56	295,5	69,18
58	DBP	33	27	103,5	0,563	10,22	6,44	151,8	179
59	DGEF	34	11	92,48	0,656	5,94	5,04	194,4	42,55
60	DN	33	13	23,52	0,238	13,71	7,6	137,1	97,91
61	FBSA	20	32	55,23	1,02	5,52	5,9	449,1	52,87
62	FGW	33	15	76,93	0,455	6,45	9,03	112,1	65,61
63	FNSO	43	< 10	91,56	0,275	17,53	19,21	101,7	77,58
64	GSS	18	25	128,2	3,91	2,49	3,24	314,3	98,99
65	GA	32	37	57,23	1,75	16,32	6,77	207,6	78,83
66	GRS	30	26	15,37	0,476	1,33	2,74	173,1	195,1
67	GUM	27	34	196,9	8,87	4,4	2,05	253,7	76,63
68	IPS	44	23	154,7	10,43	9,8	5,47	51,22	93,8
69	KFCS	18	10	38,54	0,34	8,42	4,47	120,4	146,1
70	KCO	33	31	48,36	0,427	9,29	9,38	205,8	41,65
71	LSA	24	24	398,9	15,82	9,02	2,78	348,6	114,8
72	LMMB	36	29	133,3	17,31	4,25	5,25	136,8	127,6
73	LH	53	12	6,69	0,303	47,85	52,31	150,9	74,96
74	LPGB	29	30	42,41	0,424	1066	4,37	160,2	32
75	LMDS	32	25	29,72	0,253	3,15	14,23	91,39	282,59
76	MFB	23	16	32,62	0,284	11,08	6,77	104,1	63,37
77	MUGM	27	17	60,94	0,275	7,14	5,63	129,3	76,9
78	MMF	32	16	36,21	0,83	8,55	6,95	208,1	112,6
79	MCSSM	24	43	217,3	0,7	18,61	6,58	207	65,85
80	NFFS	50	23	87,62	0,199	23,11	14,76	59,46	21,62
81	RCJC	40	13	96,47	0,205	8,1	4,33	98,8	38,42
82	SYS	21	52	396,6	1,61	70,41	8,22	420,3	33,05
83	TCSL	22	25	103,1	0,431	6,49	5,37	143,6	46,29
84	TVPV	33	24	165	1,71	27,08	8,26	147,8	199,3
85	VBS	27	36	37,1	0,925	6,81	6,07	304,9	40,15

ANEXO 8: MEDIDAS DE DISPERSÃO DOS HORMÔNIOS

	VARIÁVEL	Mínimo	Máximo	Percentis		
				25	50	75
MR	E2* (pg/mL)	5,00	398,8	37,10	91,56	141,40
	P4 (ng/mL)	0,18	19,67	0,28	0,58	1,61
	LH (mIU/mL)*	0,10	1066,00	5,63	8,68	15,67
	FSH (mIU/mL)	0,44	135,10	4,61	5,99	8,25
	SDHEA (µg/dL)	42,14	449,10	114,18	156,00	285,05
	SHBG (nmol/L)	18,17	282,59	40,53	72,07	109,93
	TESTOSTERONA*	Media	Mediana	D. Padrão	Mínimo	Máximo
23,78		23,00	11,86	10	67	
PST	VARIÁVEL	Mínimo	Máximo	Percentis		
				25	50	75
	E2* (pg/mL)	5,00	357,70	7,07	21,90	75,75
	P4 (ng/mL)	0,06	21,64	0,24	0,44	0,58
	LH (mIU/mL)*	0,10	99,08	13,07	22,13	36,15
	FSH (mIU/mL)	15,18	216,70	30,73	57,04	70,19
	SDHEA (µg/dL)	21,65	498,70	92,92	177,10	269,30
	SHBG (nmol/L)	15,18	216,70	30,73	57,04	70,19
	TESTOSTERONA (ng/dl)*	Media	Mediana	D. Padrão	Mínimo	Máximo
		15,4	12	7,05	10	35

*Valor p<0,01. P4, FSH, SDHEA e SHBG tiveram p não significativo (>0,05)

E2= Estradiol, P4: Progesterona, LH: Luteinizing hormone/ Hormônio Luteinizante, FSH: Follicle Stimulant hormone/Hormônio Estimulante do foliculo, SDHEA: Sulphate- Dehydroepiandrosterone/ Sulfato de Deidroepiandrosterona, SHBG: Sex hormone Binding Globulin/Globulina ligadora dos hormônios sexuais, pg/ml: picogramas por mililitro, ng/ml: nanogramas por mililitro, mIU/ml: mili Unidades Internacionais por mililitro, µg/dl: microgramas por decilitro, nmol/L: nanomol por litro, ng/dl: nanogramas per decilitre

BIBLIOGRAFIA

- ¹ TURNER, H. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinology*, 1938, 23(5):566-74,
- ² DECOURT L et al. Sobre o sexo genético nas pacientes com Síndrome de Turner, *Rev. Assoc. Med. Brasil*. 1954, 1(2):203-206.
- ³ FORD, CE et al, A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner Syndrome), *Lancet*, 1959, 1:711-713
- ⁴ MAEDA et al, 1991, citado por BIANCO, BVA Detecção de seqüências cromossomo Y específicas em portadoras da síndrome de Turner, importância para o prognóstico genético clínico de gonadoblastoma, Tese, UNIFESP, São Paulo 2006
- ⁵ VILAR, L, *Endocrinología Clínica*, Editorial Gen Guanabara Koogan, 4ta edición, Rio de Janeiro, 2009
- ⁶ VERRESCHI, ITN. GUEDES, A. Síndrome de Turner, consenso brasileiro, 2006, Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina
http://www.projetodiretrizes.org.br/5_volume/36-Sindr.pdf
- ⁷ BIANCO, BVA Detecção de seqüências cromossomo Y específicas em portadoras da síndrome de Turner, importância para o prognóstico genético clínico de gonadoblastoma, Tese, UNIFESP, São Paulo 2006
- ⁸ 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, *Human Genetics*, 1983, 64(1):24-27
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6683706>
- ⁹ ONO M. HARLEY, VR. Disorders of sex development: new genes, new concepts, *Nat. Rev. Endocrinol*. 2013, 9, 79–91
- ¹⁰ PONTIER, D. GRIBNAU, J. XIST regulation and function X-plored, *Hum Genet* ,2011, 130:223–236.
- ¹¹ COTTON, AM et al, Landscape of DNA methylation on the X chromosome reflects CpG density, functional chromatin state and X-chromosome inactivation, Oxford Medical Press, 2014
<http://hmg.oxfordjournals.org/content/early/2014/11/06/hmg.ddu564.long>
- ¹² LOPEZ SIGUERA JP. Actualizaciones en síndrome de Turner, Asociación Crecer, Andalucía, 2006
- ¹³ RAO, E. et al, Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome, *Nat. Genet*. 1997, 16(1): 54-63
- ¹⁴ STRACHEM, T. READ, A. Aneuploidias dos cromossomos sexuais, em *Genética Molecular Humana*, Editorial Artmed, 4ta ed. Porto Alegre, RS, Brasil, 2011, cap. 5
- ¹⁵ MC DONOUGH, P. THO, SPT, Clinical implications of overt and cryptic Y mosaicism in individuals with disgenetic gonads, Elsevier, International Congress Series, 2006, 1296:13-20.
- ¹⁶ MATURA, L.A, HO, V.B, ROSING D.R, BONDY, C.A, Aortic dilatation and dilatation in Turner Syndrome, *Circulation*, 2007, 116:1663-1670
<http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/116/15/1663>

- ¹⁷ ROCKHEMMER, A. et al, Insuficiencia ovárica en mujeres atendidas em el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Rev. Med. Her, 1995, 6(3)
http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X1995000300003
- ¹⁸ LAGE, AZ. et al, High degree of discordance between three dimensional and two dimensional lumbar spine bone mineral density in Turner´s syndrome, J. Clin. Densitom., 2005, 8(4):461-466
- ¹⁹ LANES,RMD. et al. Decreased bone mass despite long-term estrogen replacement therapy in young women with Turner´s syndrome and previously normal bone density, Elsevier, Fertility and Sterility, 1999, 72(5):896-899
- ²⁰ VERRESCHI, I.T.N, LAZARETTI CASTRO, M. Densidade mineral óssea e síndrome de Turner, Arq. Bras Endocrin. Metabol, 2002, 46(2):124-126
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302002000200002
- ²¹ ALVES, C. OLIVEIRA, C. S Perda auditiva em pacientes com Síndrome de Turner, revisão de literatura, Brazilian Journal of Otorrinolaringology, 2014, 80:257-263
<http://www.rborl.org.br/pt/perda-auditiva-em-pacientes-com/articulo/90331565/>
- ²² VARRELA, J. VINKKA, H. ALVESALO, L.The phenotype of 45,X females: an anthropometric quantification, Ann. Hum. Biol. 1984, 11 (1): 53-66
- ²³ ROULOT, Dominique, Liver involvement in Turner Syndrome, Liver International, 2013, 33:24-30
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.12007/pdf>
- ²⁴ NAESS, E, BAHR D, GRAVHOLT C, Health Status of Women with Turner syndrome,a questionnaire on health status, education, work participation and aspects of sexual functioning, Clinical Endocrinology, 2009, 72(5):678-684
- ²⁵ GUIMARAES, M.M. GUERRA, CTG. ALVES, STF. et al, Intercorrecias clínicas na síndrome de Turner, Arq. Bras. Endocrinol. Metabol , 2001, 45(4):331-338
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302001000400004
- ²⁶ ACEVEDO LÓPEZ, Y. S. La inteligencia emocional en las adolescentes con Síndrome de Turner. Círculo de Humanidades, 2010, 31:103-110
<http://hdl.handle.net/10819/261>
- ²⁷ LEPAGE, JF. LORTIE, M. DEAL CL. Empathy, autistic traits, and motor resonance in adults with Turner syndrome. Social Neurosci 2014; 9:601–609.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25079009>
- ²⁸ LEVITSKY, L. et cols, Turner syndrome, update on biology and management through lifespan, Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, Walters Kluwer Health, 2015, 22 (1): 65-72 <http://static1.squarespace.com/static/54694fa6e4b0eaec4530f99d/t/54fe3bcbe4b01c0d47474132/1425947595370/Review+of+Turner%27s+syndrome+2015.pdf>
- ²⁹ DIAZ, D. Creación de un manual de información y actualización para padres de niñas con síndrome de Turner: TESIS previa a la obtención de Título de Licenciatura en Psicorrehabilitación, Universidad de los Hemisferios, Quito, Ecuador, 2012
- ³⁰ RICARDI, F. et al, Psychogenetics of Turner syndrome, investigation of 28 subjects and respective controls using the Bender test and piagetian scales, Genetics and Molecular Research, 2010, 9 (3):1701-1705
- ³¹ CHADWICK, SMYTH, MEI LIAO, Improving self esteem in women diagnosed with Turner syndrome, results from a Pilot intervention J Pediatr Adolesc Gynecol 2014, 27:129-132

- ³² MAGAR, V. Gender, Equity and Human Rights, World Health Organization, News and Features, WHO Setembro 2015
<http://www.who.int/gender-equity-rights/news/vm-commentary-sept2015/en/>
- ³³ MENEZES GAIA et al, As propriedades psicométricas do Teste de Fagerström para Dependência de Nicotina, *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2009, 35 (9):73-82
http://jornaldepneumologia.com.br/detalhe_artigo.asp?id=1140
- ³⁴ AMARAL, RA, MALBERGIER A, Avaliação de instrumento de detecção de problemas relacionados ao uso do álcool (CAGE) entre trabalhadores da prefeitura do campus da Universidade de São Paulo (USP) – campus capital *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2004, 26(3):156-163
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462004000300005
- ³⁵ PARANHOS, ME et al, Propriedades psicométricas do Inventário de Depressão de Beck II em adolescentes *Aval. psicol.* 2010, 9(3):383-392
http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-04712010000300005
- ³⁶ CICONELLI R. et al, Tradução para língua portuguesa e validação do questionário genérico SF-36 para avaliação de qualidade de vida *Rev. Bras. Reumatol.*, 1999, 39(3):143-150
- ³⁷ ALMEIDA FLECK, Marcelo Pio, Grupo WHOQoL, Versão em português dos instrumentos de avaliação de qualidade de vida, Organização Panamericana da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Grupo de Estudos de Qualidade de Vida, 1998
<http://www.ufrgs.br/psiquiatria/psiq/whoqol1.html>
- ³⁸ Organização Mundial da Saúde, Versão em Português dos Instrumentos de avaliação de Qualidade de Vida, versões para impressão, 1998
<http://www.ufrgs.br/psiquiatria/psiq/whoqol84.html>
- ³⁹ QualityMetrics, What do we do, SF Surveys <http://www.qualitymetric.com/WhatWeDo/SFHealthSurveys/tabid/184/Default.aspx>
- ⁴⁰ Medical Outcome Trust, Instruments, SF-36, Janeiro 2006, <http://www.outcomes-trust.org/instruments.htm#SF-36>
- ⁴¹ VILAGUT, G. et al, Cuestionario SF36 en español, una década de experiencia y nuevos desarrollos, *Gac Sanit.* 2005;19(2):135-150
<http://scielo.isciii.es/pdf/gsv/v19n2/revision1.pdf>
- ⁴² SESSO, R. et al, Qualidade de vida dos pacientes com insuficiência renal crônica terminal, *J. Bras. de Nefrol.*, 1987, 9(2):28-28
- ⁴³ ZUCHERMAN, N. et al, Androgen replacement therapy in Turner Syndrome, a pilot study *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(12):4820–4827
<http://jcem.endojournals.org/content/94/12/4820.full.pdf>
- ⁴⁴ MOTA H. et al Avaliação prospectiva da qualidade de vida em uma corte de pacientes com artrite reumatoideia inicial *Rev Bras Reumatol*, 2010, 50(3):249-61,
- ⁴⁵ NETO JFR et al. Quality of life at the initiation of maintenance dialysis treatment, a comparison between the SF-36 and the KDQ questionnaires, *Quality of Life Research*, Kluwer Academic Publishers, 2000, 9:101-107
- ⁴⁶ TABACK, Sh. VAN VLIET, G, Health-related quality of life of young adults with Turner Syndrome, following a long term randomized controlled trial of recombinant human growth hormone, *BioMedCentral Pediatrics* 2011, 11:49

<http://www.biomedcentral.com/1471-2431/11/49>

⁴⁷ MOSS GP et al, Nomenclature of Steroids, Joint Commission of Biochemical Nomenclature, IUPAC / International Union of Pure and Applied Chemistry, Pure&App Chem., 1989, 61(10):1783-1822., <http://www.iupac.org/publications/pac/1989/pdf/6110x1783.pdf>

⁴⁸ Conselho Nacional de Saude, Resolução 466/12, Publicada no DOU 13 jun 2013 <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>

⁴⁹ Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Recenseamento 2010, <http://cidades.ibge.gov.br/xtras/temas.php?lang=&codmun=355030&idtema=90&search=sao-paulo|sao-paulo|censo-demografico-2010:-resultados-da-amostra-caracteristicas-da-populacao->

⁵⁰ Ministério de Trabalho e Emprego, Classificação Brasileira de Ocupações, 2002. <http://www.mtecbo.gov.br/cbsite/pages/pesquisas/BuscaPorTitulo.jsf>

⁵¹ Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Censo 2010, Características gerais de população, religião e pessoas com deficiência, 2010 http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/caracteristicas_religiao_deficiencia/default_caracteristicas_religiao_deficiencia.shtm

⁵² ALVES RR, ALVES HDAN, BARBOZA RR, SOUTO WDE M. The influence of religiosity on health. *Cien Saude Colet.* 2010, 15(4):2105-11

⁵³ CAMPOLIM, S. A mudança de paradigma, *Revista Pesquisa Médica, Segmento Farma*, 4, 2007, <http://www.revistapesquisamedica.com.br/portal/textos.asp?codigo=11013>

⁵⁴ CAREL JC et al, Quality of Life Determinants in Young Women with Turner's Syndrome after Growth Hormone Treatment: Results of the StaTur Population-Based Cohort Study *JCEM*, 2005, 90(8):1991-1997 <http://press.endocrine.org/doi/full/10.1210/jc.2004-1395#sthash.24mDwrfq.dpuf>

⁵⁵ GAWLIK, A. KACKZOR, B. KAMINSKA, H. Quality of clinical follow up of Young women with Turner syndrome treated in a clinical center, *Horm Res Paediatr.* 2012, 77(4):222-228 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22538845>

⁵⁶ LONGO, D. et al, Distúrbios do sistema reprodutor feminino, em *Manual de Medicina Interna de Harrison*, 18 edicao, Mc Graw & Hill, Editorial. Artmed, Porto Alegre, RS, Brasil 2014, Cap 186

⁵⁷ SNYDER, P. Androgenos, em *Goodman & Gilman Bases farmacológicas da terapêutica McGraw & Hill*, 11 ed., 2006, Cap. 58

⁵⁸ WERTHER, G. ZACHARIN, M. Turner Syndrome Management Guidelines Australasian Paediatric Endocrine Group – November 2003

⁵⁹ HEALY et al, Contributions to clinical and reproductive endocrinology from in vitro fertilization, em *Bailliere's Endocrinology, McKays of Chatham, Reino Unido*, Fevereiro 1987, Cap. 5

⁶⁰ CLARKE, IJ. CUMMINS, JT, Pulsatility of reproductive hormones, physiological basis and clinical implications, em *Bailliere's Endocrinology, McKays of Chatham, Reino Unido*, Fevereiro 1987, Cap 1

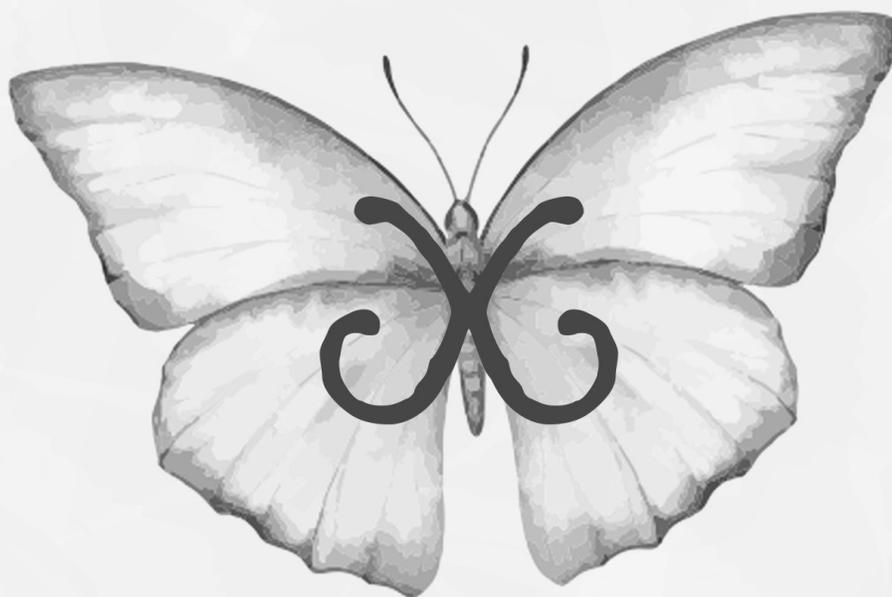
⁶¹ YAMAJI et al, The Negative Feedback Control by Estradiol and Progesterone of LH Secretion in the Ovariectomized Rhesus Monkey, *Endocrinology*, 1971, 90(3):771-777, <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/endo-90-3-771>

- ⁶² THALES MARTINS, *Physiologia do lobo anterior da hypophyse e glândulas sexuaes*, Arquivos Fundação Oswaldo Cruz, 1931, 22:233-241
[http://memorias-old.ioc.fiocruz.br/pdf/Tomo22/tomo22\(s10\)_233-241.pdf](http://memorias-old.ioc.fiocruz.br/pdf/Tomo22/tomo22(s10)_233-241.pdf)
- ⁶³ MARTIN DE SERRANO, N et al, *Espectro morfológico de las gónadas en los estados intersexuales*, *An Pediatr.*, 2006 64(2):38-44
www.analesdepediatria.org/es/pdf/13087644/S300/
- ⁶⁴ McLAHAN et al, *Inhibin, a non steroidal regulator of Follicle Stimulating Hormone*, *Bailliere's Endocrinology*, McKays of Chatham, Reino Unido, Fevereiro 1987 Cap 7
- ⁶⁵ PLYMATE, S. *Physiologic role of Sex Hormone Binding Globulin in Androgen Metabolism*, em *Androgen excess disorders in women*, editado AZZIZ, NESTLER, DEWALLY, Lipincott Raven, Philadelphia, 1997 Cap 5.
- ⁶⁶ ISMAIL, A. Lorraine & Trevor Bell *Hormone assays and their clinical applications*, Churchill Livingstone, Londres, 1976, Cap 16
- ⁶⁷ HAEUSLER, G et al, *Insulin, insulin-like growth factor-binding protein-1, and sex hormone-binding globulin in patients with Turner's syndrome: course over age in untreated patients and effect of therapy with growth hormone alone and in combination with oxandrolone*. *J Clin Endocrinol Metabol*, 2013, 81(2):536-541
http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jcem.81.2.8636264?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
- ⁶⁸ BEREK & NOVAK, *Tratado de Ginecologia*, Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2007, Cap. 28, pg 796
- ⁶⁹ YEN, JAFFE, BARBIERI, *Anovulación Crónica causada por trastornos endócrinos periféricos*, *Endocrinología de la Reproducción*, Ed Panamericana, 4ta Edic, Argentina, 2001, Cap 18
- ⁷⁰ MONTE, L CASTRO RB, *Adrenarca precoce*, *Educação Médica*, Fleury, sept 2012 <http://www.fleury.com.br/medicos/educacao-medica/artigos/Pages/adrenarca-precoce.aspx>
- ⁷¹ MENDES, JRT et al, *Y chromosome identification by PCR and gonadal histopathology in Turner Syndrome without overt Y mosaicism*, *Clinical endocrinology*, Blackwell Science, 1999, 50:19-26
- ⁷² YEN, JAFFE, BARBIERI, *Testículo, función e disfunción*, *Endocrinología de la Reproducción*, Ed Panamericana, 4ta Edic, Argentina, 2001, Cap 23

COMPARAÇÃO DE

Qualidade de vida

E CONTROLE LABORATORIAL EM PESSOAS
COM E SEM SÍNDROME DE TURNER



- 🌐 www.atenaeditora.com.br
- ✉ contato@atenaeditora.com.br
- 📷 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
- 📘 www.facebook.com/atenaeditora.com.br

COMPARAÇÃO DE

Qualidade de vida

E CONTROLE LABORATORIAL EM PESSOAS
COM E SEM SÍNDROME DE TURNER



-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br