



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA

Carla Antoniana Ferreira de Almeida Vieira

**Avaliação de Parâmetros da Composição Corporal e da Densidade Mineral
Óssea em Pacientes com Síndrome de Turner**

FORTALEZA/CE

2023

CARLA ANTONIANA FERREIRA DE ALMEIDA VIEIRA

AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E DA DENSIDADE
MINERAL ÓSSEA EM PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia – Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Farmacologia Clínica.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes.

Coorientadora: Profa. Dra. Eveline Gadelha Pereira Fontenele.

FORTALEZA/CE

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

V714a Vieira, Carla Antoniana Ferreira de Almeida.
Avaliação de parâmetros da composição corporal e da densidade mineral óssea em
pacientes com Síndrome de Turner / Carla Antoniana Ferreira de Almeida Vieira. – 2023.
83 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina,
Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica, Fortaleza, 2023.

Orientação: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes.

Coorientação: Prof. Dr. Eveline Gadelha Pereira Fontenele.

1. Síndrome de Turner. 2. Composição corporal. 3. Densidade óssea. I. Título.

CDD 615.1

CARLA ANTONIANA FERREIRA DE ALMEIDA VIEIRA

AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E DA DENSIDADE
MINERAL ÓSSEA EM PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia – Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Farmacologia Clínica.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes. (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Eveline Gadelha Pereira Fontenele. (Coorientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dra. Raquel Carvalho Montenegro
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dr. Carlos Henrique Paiva Grangeiro
Universidade Federal do Ceará (UFC)

DEDICATÓRIA

A Deus.

Aos meus professores, minha família,
meus amigos, por todo estímulo e apoio
durante esse período.

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela paz e serenidade ofertada e por trilhar e iluminar meus caminhos, abençoando todos os meus dias.

À Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes, por sempre estimular o meu crescimento, tanto como profissional como pessoal, ensinando muito além da medicina, com ênfase no zelo pelo trabalho ético e cauteloso, além de orientar e ensinar as boas práticas da pesquisa clínica.

À Profa. Dra. Eveline Gadelha Pereira Fontenele, por dedicar seu tempo em me ensinar, desde o início da Endocrinologia, como alinhar competência com empatia, como estudar os eixos endocrinológicos com prazer e beleza. Por me ajudar em todas as etapas dessa pesquisa, pela dedicação aos pacientes portadores de doenças raras e pela amizade construída ao longo desses anos.

Aos professores participantes da banca examinadora de qualificação e de defesa, Prof. Dr. Manoel Ricardo Alves Martins, Profa. Dra. Marta Maria das Chagas Medeiros, Profa. Raquel Carvalho Montenegro e Prof. Carlos Henrique Paiva Grangeiro, pelo tempo e pelas valiosas colaborações e sugestões.

Aos funcionários e professores da Endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, em especial a Profa. Ana Rosa Quidute e Profa. Danielle Bessa, pela inspiração e auxílio na realização dessa pesquisa. Ao Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Jr. e as nutricionistas, Karine e Larissa, do LACAM/UPC do Complexo Hospitalar da UFC/EBSERH, por viabilizar e sempre se disponibilizar em contribuir na realização dessa pesquisa. A Jacqueline, técnica de radiologia, pelo auxílio nos relatórios de densitometria. Aos integrantes da UNIFAC, principalmente Ludilene, Fábila, Demétrius e Sabrina, por me ajudarem em todas as etapas dessa pós-graduação.

Aos colegas de turma e aos demais professores do mestrado, pelas reflexões, pelos ensinamentos, além das boas críticas e sugestões recebidas. Às pacientes que aceitaram participar da pesquisa, pela parceria em contribuir com a ciência e a colaboração com as etapas e procedimentos da pesquisa.

À minha família amada pela compreensão, apoio, suporte, amor nesse período, compreendendo minha dedicação ao projeto de pesquisa e às ausências em determinados momentos. Ao Davi, meu esposo, por sempre acreditar no meu potencial e me estimular a crescer cada vez mais. Aos meus pais por serem fonte de inspiração nos estudos e de dedicação. Aos meus filhos, por encherem meu coração de amor todos os dias.

“É justo que muito custe o que muito vale”
Santa Teresa D'Ávila

RESUMO

Avaliação de parâmetros da composição corporal e da densidade mineral óssea em pacientes com Síndrome de Turner. Carla Antoniana Ferreira de Almeida Vieira. Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia – Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica. Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Faculdade de Medicina, UFC. Fortaleza, 2023.

Introdução: A Síndrome de Turner (ST) decorre da ausência completa ou parcial do segundo cromossomo X e as características mais comuns são falência ovariana e baixa estatura. Alterações metabólicas e fragilidade óssea também estão descritas, sendo importante conhecer as características da composição corporal e óssea nessa população. **Objetivo:** Descrever e avaliar os parâmetros de composição corporal e de densidade mineral óssea de pacientes com Síndrome de Turner acompanhadas no serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio. **Métodos:** Estudo observacional, transversal, descritivo e quantitativo de pacientes com idade acima de 20 anos com diagnóstico de ST atendidas em um centro terciário. As composições corporal e óssea das pacientes foram obtidas por densitometria modelo *Lunar Prodigy Advance*. **Resultados:** Foram avaliadas 46 pacientes: mediana de idade 28 anos, 54% monossomia, 28,3% alteração estrutural do X e 17,4% mosaïcismo, sendo 41% tratadas com GH (tempo médio de uso 5,7 anos). A indução puberal ocorreu após os 13 anos em 35 (83%) pacientes. Apenas 4 (8,6%) tiveram menarca espontânea. Todas receberam terapia estrogênica em alguma fase da vida. A frequência de sobrepeso e obesidade foi de 27% e 18%. A composição corporal das pacientes com ST diferiu significativamente de mulheres do grupo controle, quando pareadas por idade e índice de massa corporal (IMC), e maior massa de gordura de tronco e taxa androide/ginoide foi observada naquelas com alteração estrutural do X. A densidade mineral óssea (BMD) variou diretamente com a altura. As frequências de baixa massa óssea (lombar e femoral) diferiram significativamente na amostra, quando calculadas a partir dos valores de BMD (47,8% e 39,1%) ou a partir dos valores da densidade mineral óssea aparente (BMAD) (30,4% e 13%) **Conclusão:** As pacientes com ST possuem uma composição corporal alterada quando comparada ao grupo controle, e o tipo androide foi mais observado em pacientes com alteração estrutural do X. A BMD tem forte correlação com a altura e a análise por BMAD mostra-se mais apropriada para a avaliação da massa óssea nas pacientes com altura inferior a 150 cm.

Palavras-chave: Síndrome de Turner. Composição corporal. Densidade óssea.

ABSTRACT

Introduction: Turner Syndrome (TS) results from the complete or partial absence of the second X chromosome and the most common characteristics are ovarian failure and short stature. Metabolic alterations and bone fragility have also been described. It is important to know the characteristics of body and bone composition in this population. **Objective:** To describe and evaluate the body composition and bone mineral density parameters of patients with Turner Syndrome followed up in the Endocrinology Department of the Walter Cantídio University Hospital. **Methods:** Observational, cross-sectional, descriptive, and quantitative study of adult TS patients aged over 20 years attending a tertiary center. The patients' body and bone compositions were obtained by *Lunar Prodigy Advance* densitometry. **Results:** 46 patients were evaluated, median age 28 years, 54% monosomy, 28.3% X structural alteration and 17.4% mosaicism, 41% of whom were treated with GH (average duration of use 5.7 years). Pubertal induction occurred after the age of 13 in 35 (83%) patients. Only 4 (8.6%) had spontaneous menarche. All of them had received estrogen therapy at some stage in their lives. The frequency of overweight and obesity was 27% and 18%. The body composition of patients with TS differed significantly from women in the control group, when compared by age and body mass index (BMI), and greater trunk fat mass and android/gynoid ratio were observed in those with X structural alteration. Bone mineral density (BMD) varied directly with height. Low bone mass frequencies (lumbar and femoral) differed significantly in the sample, when calculated from BMD values (47.8% and 39.1%) or from apparent bone mineral density (BMAD) values (30.4% and 13%). **Conclusion:** Patients with TS have an altered body composition when compared to the control group, and the android type was more observed in patients with X structural alteration. BMD correlates strongly with height and analysis by BMAD is more appropriate for the evaluation of bone mass in patients with a height of less than 150 cm.

Keywords: Turner Syndrome. Body composition. Bone density.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Alinhamento adequado no aparelho de DXA para análise de composição corporal.....	23
Figura 2 O cálculo do BMAD é baseado na área de projeção vertebral da imagem anteroposterior.	25
Figura 3 – Distribuição das pacientes adultas com síndrome de Turner quanto a frequência reportada de consumo de produtos lácteos (número de pacientes = 44).	38
Figura 4: Gráfico mapa de calor (Heatmap) das correlações entre as variáveis contínuas.....	40
Figura 5 – Correlação entre os valores de T escore da BMD e da BMAD da coluna lombar (L1-L4) com a altura em pacientes com Síndrome de Turner (n=46).....	44
Figura 6 – Correlação entre os valores de T escore da BMD e da BMAD do fêmur (colo) com a altura em pacientes com Síndrome de Turner (n=46)	45
Figura 7 - Comparação dos valores de T escore de BMD e BMAD do colo do fêmur ($P=0,0093^{**}$) e da coluna lombar ($P=0,017^{*}$) das pacientes com Síndrome de Turner, altura < 150 cm e idade > 50 anos (n=4).....	46
Figura 8 - Análise diagnóstica da densitometria em pacientes com ST com altura < 150 cm e idade > 50 anos (n=4)	47
Figura 9 - Comparação dos valores de T escore de BMD e BMAD do colo do fêmur ($P<0,0019$) e da coluna lombar ($P<0,0001^{****}$) das pacientes com Síndrome de Turner, altura < 150 cm e idade entre 20-50 anos (n=29).....	48
Figura 10 - Análise diagnóstica da densitometria em pacientes com ST com altura < 150 cm e idade entre 20-50 anos (n=29).....	49
Figura 11 - Comparação dos valores de T escore de BMD e BMAD da coluna lombar ($P=0,0004^{***}$) e do colo do fêmur ($P= 0,0033^{**}$) das pacientes com ST, altura \geq 150 cm e idade entre 20-50 anos (n=13)	50
Figura 12 - Análise diagnóstica da densitometria em pacientes com ST com altura \geq 150 cm e idade entre 20-50 anos (n=13).....	51
Figura 13 – Distribuição da idade das pacientes na ocasião da realização da densitometria quanto ao tratamento com GH (n=46).	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características etárias, tempo de seguimento e duração da terapia com somatropina e estrógeno das pacientes com ST – n: 46.....	35
Tabela 2: Características clínicas das pacientes com ST – n: 46.....	36
Tabela 3: Medidas antropométricas das pacientes com ST por ocasião da densitometria (n: 46).	37
Tabela 4: Regressão linear multivariada para o desfecho BMD L1-L4.....	41
Tabela 5: Regressão linear multivariada para o desfecho BMD colo.....	41
Tabela 6: Regressão linear multivariada para o desfecho FMI.....	41
Tabela 7: Regressão linear multivariada para o desfecho LMI.....	42
Tabela 8: Regressão linear multivariada para o desfecho taxa A/G.....	42
Tabela 9: Características do metabolismo ósseo e da DMO das pacientes com ST (n: 46).	43
Tabela 10: Tabela de variáveis da composição corporal por grupos cariótipos (n: 46)	53
Tabela 11: Tabela de variáveis da densidade mineral óssea por grupos cariótipos (n: 46)	54
Tabela 12: Tabela de variáveis da composição corporal separadas por de tratadas ou não com GH (todas as pacientes de 20-41.5 anos e submetidas a indução puberal).....	56
Tabela 13: Tabela de variáveis da densidade mineral óssea por grupos de tratadas ou não com GH (todas as pacientes de 20-41.5 anos e submetidas a indução puberal).....	57
Tabela 14: Tabela de variáveis da composição corporal comparadas grupo ST versus controle sem ST	59
Tabela 15: Tabela de variáveis da composição corporal comparadas grupo ST versus controle sem ST, apenas as eutróficas.	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	Altura
A/G	Razão ou taxa de gordura androide/ginoide
ALM	Massa muscular apendicular (<i>apendicular lean mass</i>)
AS/A	Relação altura sentada sobre altura
BMAD	BMD aparente ou volumétrica
BMC	Conteúdo mineral ósseo
BMD	Densidade mineral óssea
BPC	Boas Práticas Clínicas
CA	Circunferência abdominal
Ca	Cálcio sérico
CA/A	Relação circunferência abdominal sobre altura
CDC	<i>Center for Disease Control</i>
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
del(X)	Deleção no X
DXA	Densitometria ou absorciometria de raios-X de dupla energia
FMI	Índice de massa gorda (<i>fat mass index</i>)
FMR	<i>Fat Mass Ratio</i> ou a razão do percentual de gordura do tronco dividida pelo percentual de gordura dos membros inferiores
FSH	Hormônio folículo estimulante
GH	Hormônio do crescimento
IGF-1	Fator de crescimento insulina-símile tipo 1
IMC	Índice de massa corporal
inv(X)	Inversão no X
iso(Xq) ou iso(Xp)	Isocromossomo de X
LMI	Índice de massa magra (<i>lean mass index</i>)
m. gorda total (MGT)	Massa gorda total
m. magra total (MMT)	Massa magra total
MS	Ministério da Saúde
pQCT	Tomografia computadorizada quantitativa

RANK-L	Receptor ativador nuclear kappa B ligante
RSMI	Índice de musculo esquelético relativo (<i>relative skeletal muscle index</i>)
r(X)	Cromossomo X em anel
ST	Síndrome de Turner
T colo (BMAD):	T escore de colo obtido pelo BMAD
T colo (BMD):	T escore de colo obtido pelo BMD
T L1-4 (BMAD):	T escore de coluna lombar L1-L4 obtido pelo BMAD
T L1-4 (BMD):	T escore de coluna lombar L1-L4 obtido pelo BMD
TBS	Escore de osso trabecular espinhal (<i>trabecular bone score</i>)
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF	Fator de necrose tumoral
TRE	Terapia de reposição estrogênica
Tuso_EE	Tempo de uso de terapia estrogênica
Tuso_GH	Tempo de uso de GH
tX	Translocação no X
VAT	Tecido adiposo visceral
vitD	Vitamina D
%gord total	Percentual de gordura total

LISTA DE SÍMBOLOS

-	Menos ou negativo
%	Porcentagem
<	Menor que
=	Igual
cm	Centímetro
cm ²	Centímetro quadrado
cm ³	Centímetro cúbico
g	Gramma
kg	Quilograma
kg/m ²	Quilograma por metro quadrado
m ²	Metro quadrado
p	Probabilidade de encontrar os resultados obtidos caso a hipótese nula seja verdadeira

SUMÁRIO

1. Introdução	15
3. Perguntas a serem pesquisadas	27
4. Objetivos	27
4.1. Objetivo primário:.....	27
4.2. Objetivos secundários.....	28
5. Protocolo Clínico.....	28
5.1. Aspectos éticos	28
5.1.1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	29
5.1.2. Confidencialidade do sujeito da pesquisa.....	29
5.2. Tipo de estudo – delineamento	29
5.3. Participantes da pesquisa	29
5.4. Método.....	29
5.5. Critérios de inclusão:.....	31
5.6. Critérios de exclusão:	32
5.7. Parâmetros de avaliação e procedimentos do estudo:	32
5.8. Estatística	33
5.8.1. Tamanho da amostra	33
5.8.2. Análise estatística	33
5.9. Riscos e benefícios	34
6. Resultados.....	34
6.1. Análise das variáveis da composição corporal.....	38
6.2. Análise das variáveis da densidade mineral óssea	39
6.2.1. Análise de regressão múltipla	40
6.3. Análise dos resultados da densidade mineral óssea com uso do BMD e BMAD	43
6.4. Análise da composição corporal e da densidade óssea por subgrupos de cariótipos	52

6.5. Análise da composição corporal e densidade óssea quanto ao tratamento com GH 54	
6.6. Análise da composição corporal e densidade óssea das pacientes com ST <i>versus</i> controle	57
7. Discussão	61
8. Conclusão	68
9. Referências bibliográficas	69
10. Apêndice A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	73
11. Apêndice B: Questionário estruturado	77
12. Anexo A: Modelo de relatório de composição corporal	81

1. Introdução

1.1. Definição e características clínicas da Síndrome de Turner

A Síndrome de Turner (ST) é uma alteração cromossômica caracterizada pela perda completa ou parcial do segundo cromossomo X em pacientes do sexo feminino. Considerada uma síndrome rara, a ST afeta de 25-50 por 100.000 meninas nascidas vivas (GRAVHOLT, 2017).

As características clínicas mais comuns são a falência ovariana e a baixa estatura. As manifestações clínicas são variáveis, podendo ocorrer anomalias congênitas menores (dismorfismos) e anomalias congênitas maiores.

Entre os dismorfismos incluem cabelos com implantação baixa e em “tridente”, pescoço alado, orelhas proeminentes e de implantação baixa, epicanto. Das alterações musculoesqueléticas descritas pode-se destacar alterações craniofaciais, como micrognatia, retrognatia, palato ogival, alterações no esterno, como pectus excavatum, alterações nos membros superiores, como cúbito valgo, encurtamento do antebraço com pseudoluxação dorsal da porção distal da ulna (deformidade de Madelung), quarto e quinto metacarpo curto, alterações na coluna vertebral, como pescoço curto, escoliose e cifose, e alterações nos membros inferiores, como genu valgo (GRAVHOLT, 2017).

Dentre as anomalias congênitas maiores incluem malformações urinárias, alterações auditivas (p.ex., otites de repetição, perda auditiva condutiva, mista ou neurosensorial) e maior prevalência de doenças autoimunes. A doença cardíaca congênita pode ocorrer em até 50% das meninas com ST, com alta incidência de válvula aórtica bicúspide, prolapso de valva mitral, coarctação da aorta e aortopatia. Além disso, tem sido cada vez mais evidente que outras alterações metabólicas e cardiovasculares, como excesso de peso, dislipidemia, hipertensão sistêmica, doença isquêmica do coração e doença cerebrovascular (AVC), são fatores relevantes que reduzem a expectativa de vida das pacientes com ST (GRAVHOLT, 2017).

Outra característica descrita é a diminuição da densidade mineral óssea e aumento do risco de fraturas osteoporóticas durante a vida adulta, após os 45 anos

de idade, principalmente naquelas não tratadas regularmente com terapia de reposição estrogênica e com terapia com GH, quando comparada a uma população controle sem ST (NISHIGAKI, 2021 e LANDIN-WILHELMSSEN, 1999).

1.2. Diagnóstico laboratorial da Síndrome de Turner

O diagnóstico é confirmado pelo cariótipo, sendo sua apresentação variável, desde uma monossomia completa (45,X) ao mosaicismo (45,X/46,XX), com ou sem alteração estrutural do X, tais como isocromossomo do braço longo (46,X,i(X)(q10)), cromossomo X em anel (45,X/46,X,r(X)), deleções, dentre outros. Podem ocorrer também formas variadas de mosaicismo, com três ou mais linhagens celulares (45,X/46,XX/47,XXX). O material cromossômico de Y pode estar presente em 10% a 12% das pacientes com ST, incluindo mosaicismo 45,X/46,XY, No entanto, o fenótipo dessa síndrome é variável e não há uma associação consistente com o cariótipo (GRAVHOLT, 2017; 2023).

1.3. Apresentação da Síndrome de Turner nas diferentes fases da vida

No período pré-natal, a presença de higroma cístico, dobra nucal aumentada, hidropsia fetal ou defeitos cardíacos são sinais sugestivos da ST. O diagnóstico pode ser feito a partir de amostras de DNA fetal obtidas de vilosidades coriônicas ou amniocentese. Ao nascimento, as manifestações da ST que podem estar presentes são prega nucal, linfedema de mãos e pés e dismorfismos faciais, tais como a baixa implantação de orelhas.

Na infância e adolescência, o diagnóstico deve ser suspeitado na presença de baixa estatura, atraso puberal ou amenorreia primária. Na vida adulta, mulheres com falência ovariana prematura ou queixa de infertilidade devem realizar o exame de cariótipo para investigar ST. Em mulheres com idade acima de 50 anos, a presença de mosaicismo 45,X em menos de 5% das células, pode decorrer do processo de envelhecimento e não deve ser considerado o diagnóstico de ST (GRAVHOLT, 2017).

No entanto, muitos casos de ST são diagnosticados tardiamente, com uma média de idade de 15 anos. O diagnóstico tardio dificulta a instituição de terapias relevantes de acordo com a idade, como por exemplo, o tratamento com o

hormônio de crescimento (GH), a indução da puberdade ou outras terapias para as comorbidades (GRAVHOLT, 2023).

1.4. Fisiologia da aquisição de massa óssea

Como um processo fisiológico de maneira geral, a mineralização esquelética é um processo contínuo durante a infância e adolescência, com o pico de massa óssea ocorrendo no início dos 20 anos, com platô até os 30 anos de idade (CARRASCOSA, 2000; MELMED, 2015). O pico de massa óssea é considerado como a quantidade de osso adquirida quando um estado esquelético estável foi atingido durante a idade adulta jovem (WEAVER, 2016). A aquisição é mais rápida durante os últimos estágios da puberdade e coincide com a máxima secreção do hormônio do crescimento (GH), altos níveis séricos de fator de crescimento insulina-símile tipo 1 (IGF-1) e níveis crescentes de estradiol ou testosterona. Esses processos se fundem por um período relativamente curto para produzir uma massa óssea satisfatória, que posteriormente decai durante a vida adulta (MELMED, 2015).

O pico de massa óssea é determinado por fatores genéticos, hormonais e ambientais. O fator genético é o mais importante pois estima-se que 60% da variabilidade de massa óssea é explicada por fatores hereditários. Em relação aos fatores hormonais, o adequado funcionamento do eixo GH/IGF-1 é importante para a definição do tamanho transversal do osso, que é um determinante do potencial da força óssea. Estudos em portadores de deficiência de GH ou resistência ao GH, com níveis baixos de IGF-1, especialmente durante a puberdade, demonstram que estas condições estão associadas com redução da massa óssea (MELMED, 2015).

Além disso, podemos destacar que a exposição a níveis adequados de estrogênio ou testosterona é essencial não somente para a aquisição de massa óssea, mas também para a sua manutenção. O estrógeno é um regulador hormonal chave para a saúde do osso, pois desempenha um importante papel no acúmulo de massa óssea durante o crescimento esquelético, é particularmente essencial para o fechamento epifisário, para a homeostase esquelética na idade adulta e na perda óssea acelerada durante menopausa (MELMED, 2015).

Quanto aos fatores ambientais associados a saúde óssea, destacam-se a dieta e a atividade física. Dentre os fatores nutricionais importantes, destacam-se a

ingesta adequada de cálcio e vitamina D para permitir a mineralização do novo osso sintetizado. Assim, qualquer modificação nesses fatores pode levar a alterações dramáticas no pico de massa óssea e contribuir para um cenário de baixa densidade óssea ao longo da vida. Existe uma pequena janela de tempo em que a formação óssea é favorecida e a síntese de matriz é marcadamente aprimorada (WEAVER, 2016; MELMED, 2015).

1.5. Características da massa óssea na Síndrome de Turner

Nas pacientes com ST, as anormalidades esqueléticas comumente observadas e atribuídas a haploinsuficiência do gene *SHOX*, como a deformidade de Madelung e a baixa estatura, refletem um prejuízo na formação óssea (BAKALOV, 2003). Do mesmo modo, a elevada prevalência de hipogonadismo hipergonadotrófico, por disgenesia gonadal ou falência ovariana prematura, contribui para um menor pico de massa óssea e maior risco de osteoporose e fraturas nessas pacientes (SHAH, 2018).

A diminuição da densidade mineral óssea (BMD, *bone mineral density*) foi descrita tanto em adolescentes como em adultas com ST. Nas pacientes com falência ovariana, a redução de massa óssea ocorre duas a três décadas antes do observado nas mulheres em geral na pós-menopausa. O risco de fraturas nessas pacientes é duas vezes maior do que na população geral, tendo sido observados dois picos de incidência, durante a infância (não osteoporótica) e após os 45 anos. Os principais locais de fratura são ossos do metacarpo, colo do fêmur, coluna lombar e antebraço. No entanto, os dados sobre fratura na ST são controversos. Em particular a prevalência tem sido superestimada, em estudos com pacientes mais velhas, que nunca foram tratadas com estrógenos ou que receberam uma terapia não otimizada (FAIENZA, 2016). O risco de fratura é maior naquelas com menor BMD, história familiar positiva, deficiência auditiva e maior idade (GRAVHOLT, 2017).

Fraturas por fragilidade são fraturas que resultam de traumas de baixa energia, caracterizado por forças mecânicas que normalmente não resultariam em fratura, com forças equivalentes a uma queda da própria altura ou menos. A densidade óssea reduzida é um importante fator de risco para fratura por fragilidade, ocorrendo geralmente na coluna vertebral (vértebras), quadril (fêmur proximal) e

punho (rádio distal), mas também pode ocorrer no braço (úmero), pelve, costelas e outros ossos (National Institute for Health and Care Excellence - NICE, 2017).

Embora a fragilidade óssea possa estar presente nas pacientes com ST, sua etiologia ainda não está completamente elucidada (SOUCEK, 2011). Um fator que pode estar envolvido na fragilidade óssea em ST seria o hipogonadismo hipergonadotrófico. Alguns estudos mostraram um efeito direto ou indireto do hormônio folículo estimulante (FSH) na diferenciação e função dos osteoclastos, aumentando a osteoclastogênese e a reabsorção óssea, diretamente pela ligação ao receptor de FSH expresso nos osteoclastos e seus precursores, e indiretamente desencadeando a produção de fator de necrose tumoral (TNF) alfa dos macrófagos do osso marrom, granulócitos e células T. Essa citocina pro-inflamatória estimula a expressão do receptor ativador nuclear kappa B ligante (RANK-L) e agindo com sinergismo com a sinalização do RANKL em maximizar a formação de osteoclastos. Assim, altos níveis de FSH circulante têm sido associados com perda óssea e com marcadores de turnover ósseo em mulheres pré e perimenopausa (FAIENZA, 2016).

Por outro lado, os efeitos do estrógeno no osso são dose dependentes, ou seja, baixas doses aumentam a sensibilidade mecânica do periósteo, e altas doses podem inibir a aposição periosteal, reduzindo a espessura cortical. Embora a dosagem apropriada do tratamento do hipogonadismo com estrógeno e o tempo da terapia ainda sejam debatidos, a reposição estrogênica tem se mostrado importante para evitar a rápida diminuição da BMD e otimizar o aumento mineral ósseo em adolescentes com ST. Em particular, o início precoce da terapia estrogênica é mais efetivo na aquisição de massa óssea, e a administração de baixas doses em crianças têm sido associada a benefícios neurocognitivos e comportamentais. A possível desvantagem do início precoce é a redução da altura final por aceleração do fechamento das epífises, mas esse desfecho pode ser atenuado associando baixa dosagem de estrógeno à terapia com GH. Em pacientes adultas com ST, presume-se que a terapia estrogênica seja importante para prevenir osteoporose e reduzir os fatores de risco para aterosclerose, mas a dose ótima nas diferentes idades, a via de administração, o tipo de estrógeno e progesterona ainda precisam ser determinados (FAIENZA, 2016).

O atraso no início da terapia de reposição estrogênica (TRE) e o período de deficiência de estrógeno se mostram como importantes fatores de riscos independentes na redução da BMD e da BMD aparente ou volumétrica (BMAD, *bone mineral apparent density*) na coluna e quadril. Para cada década de atraso no início da TRE, há uma redução 1,2 e 0,9 no Z-escores da coluna lombar e do quadril, respectivamente. Os fatores que contribuem para uma reposição estrogênica inadequada são: o atraso no diagnóstico, em média aos 11 anos de idade; o atraso na indução puberal, em média aos 15 anos de idade; e a alta prevalência de uso irregular da TRE, em torno de 40% (NGUYEN, 2017). Uma revisão sistemática recente mostrou que a TRE aumentou significativamente a BMD da coluna lombar, com resultados sugestivos de que o estradiol foi mais benéfico do que outros metabólitos sintéticos, no entanto as conclusões foram limitadas por um pequeno número de estudos disponíveis, tamanhos amostrais pequenos, populações e desenhos dos estudos heterogêneos (CINTRON, 2017). As diretrizes atuais recomendam uma indução puberal precoce, entre os 11-12 anos, para prevenir efeitos deletérios no osso, considerando-se o estradiol e a via de administração transdérmica como a melhor opção de TRE até o momento (GRAVHOLT, 2017). Entretanto, dados consistentes sobre dose, tipo e a via de administração da TRE ideais para maximizar o pico de aquisição de massa óssea e manter a densidade óssea na ST são desconhecidos e estudos de larga escala, longo prazo, randomizados, controlados são ainda necessários para estabelecer um protocolo ideal de estrógeno para otimizar a massa óssea na ST (NGUYEN, 2017).

Outros fatores envolvidos na patogênese da fragilidade óssea inclui as anormalidades no cromossomo X. O gene *SHOX* é altamente expresso nas células osteogênicas. A haploinsuficiência do *SHOX* resulta na diferenciação prematura dos condrócitos, acelerando a fusão da cartilagem epifisária e resultando em parada prematura do crescimento e baixa estatura. A deficiência do *SHOX* é provavelmente o principal responsável pelas alterações esqueléticas típicas da ST, que pode alterar a geometria e a microarquitetura óssea (FIENZA, 2016). A terapia com GH é atualmente o tratamento padrão para a baixa estatura em ST, mas dados sobre o efeito do GH na massa óssea são ainda limitados (NGUYEN, 2017).

Além disso, outras comorbidades associadas a ST como diabetes, doenças autoimunes, como doença celíaca, doença inflamatória intestinal e doenças

da tireoide podem afetar a saúde óssea. Tais doenças podem predispor a fragilidade óssea devido à má absorção de cálcio e outros macros e micronutrientes essenciais ao metabolismo ósseo e a presença de processo inflamatório crônico (FIENZA, 2016).

1.6. Avaliação da composição corporal e da massa óssea na Síndrome de Turner

Mulheres com ST necessitam de uma análise adequada da composição corporal e da massa óssea, mas a avaliação da fragilidade óssea nessa população ainda é um desafio. As diretrizes atuais recomendam que a densitometria óssea (DXA) seja realizada após a instituição de doses adultas de terapia estrogênica, reavaliada no mínimo a cada 5 anos, e ao considerar a descontinuação da TRE, mimetizando a menopausa, para auxiliar na tomada de decisão (GRAVHOLT, 2017). Ao se identificar a baixa densidade óssea, deve ser realizada uma repetição do exame a cada 2 anos para melhor monitoramento (SHAH, 2018).

A absorciometria de raios X de dupla energia (DXA) é o exame preferido para identificar a perda óssea e avaliar o risco de fratura. Os resultados da densidade óssea são relatados como gramas por centímetro quadrado de área óssea projetada e são convertidos em escores T e Z. O escore T representa o número de desvios padrão (DPs) dos valores médios normais de adultos jovens, enquanto o escore Z representa o número de desvios padrão do valor médio normal para idade, raça ou etnia e sexo de sujeitos controles. As medidas de coluna lombar e quadril por DXA fornecem um parâmetro acurado e preciso de densidade mineral óssea (CAMACHO, 2020).

Originalmente desenvolvida para medir a densidade mineral óssea e o conteúdo mineral ósseo, a DXA tem sido usada para avaliação da composição corporal. A DXA é mais acessível do que a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética, realiza a varredura de corpo inteiro em um curto espaço de tempo, com baixa emissão de radiação, e fornece análises regionais de massa gorda e massa magra. Comparado com outros métodos, a DXA tem sido recomendada como o método padrão para avaliar a composição corporal na maioria dos grupos de pacientes (MAEDA, 2022).

Na avaliação de massa gorda, a DXA fornece alguns parâmetros importantes, como o índice de massa gorda (*fat mass index*, FMI) que avalia a razão entre a gordura corporal total (kg) pela altura ao quadrado (m^2). FMI tem vantagens sobre o índice de massa corporal (IMC), uma vez que o IMC pode se correlacionar de forma insuficiente com a gordura corporal em algumas populações, visto que pacientes com aumento de massa magra podem ser falsamente classificados como sobrepeso. Os valores de FMI diferem por sexo, sendo considerado normal entre 5 e 9 kg/m^2 , sobrepeso entre 9 e 13 kg/m^2 e obesidade, valores acima de 13 kg/m^2 em mulheres (MAEDA, 2022).

Outro parâmetro importante é o tecido adiposo visceral (*visceral adipose tissue*, VAT), medido em gramas (g) ou cm^3 . O VAT está associado com fatores de risco cardiometabólico, incluindo diabetes, dislipidemia, hipertensão e síndrome metabólica, e como um preditor de doença coronariana. Comparado à gordura subcutânea, o VAT é o melhor preditor de mortalidade (MAEDA, 2022). Um estudo realizado no Reino Unido, estabeleceu intervalos de referência para VAT obtidos por DXA, específicos para idade e sexo, considerando como valor de referência o percentil 50 (SWAINSON, 2020). Entretanto, é desejável que os valores de referência para o VAT sejam padronizados em diferentes populações, especialmente por estudos prospectivos que avaliem outros fatores de risco e eventos cardiovasculares (MAEDA, 2022).

A taxa androide/ginoide (A/G) é análoga à razão cintura/quadril e se correlaciona com dislipidemia em homens e mulheres, mortalidade em mulheres e risco de infarto do miocárdio. A região androide compreende a área localizada entre as costelas e a pelve, com o limite superior a 20% da distância entre a crista ilíaca e a base do pescoço, e o limite inferior no topo da pelve. A região ginoide compreende a área localizada entre o quadril e a parte superior das coxas, com o limite superior situado abaixo do topo da crista ilíaca a uma distância de 1,5 vezes a altura da região androide. A altura total da região ginoide corresponde a 2 vezes a altura da região androide.

O posicionamento adequado do paciente no equipamento encontra-se representado na figura 1.



Figura 1: Alinhamento adequado no aparelho de DXA para análise de composição corporal.
Adaptato e traduzido de Hangartner et al, 2013.

Um estudo analisando os dados do NHANES de 2005–2006 demonstrou uma maior correlação entre fatores de risco cardiometabólico e a razão percentual de gordura A/G do que com o percentual de gordura androide, percentual de gordura ginoide ou IMC. Em contraste, outro estudo revelou que a gordura abdominal medida por DXA e a proporção de gordura A/G não foram superiores à circunferência da cintura ou às áreas de gordura intra-abdominal medidas por TC na detecção de fatores de risco metabólico em mulheres obesas. Além disso, a relação A/G varia entre indivíduos de diferentes etnias (MAEDA, 2022).

Outros parâmetros aferidos por DXA são os relacionados a massa magra, entretanto a precisão dessa aferição ainda é questionável. O índice de massa magra (*lean mass index*, LMI), medido em kg/m^2 , é o resultado da massa magra total dividido pela altura ao quadrado. A massa muscular apendicular (*apendicular lean mass*, ALM) é a soma dos valores de massa magra nos membros superiores e inferiores, e a partir dela calcula-se o índice de músculo esquelético relativo (*relative skeletal*

muscle index, RSMI), que é obtido por meio do cálculo da massa magra apendicular dividido pela altura ao quadrado (MAEDA, 2022). De acordo com Baumgartner *et al* os valores de RSMI $\leq 7,26 \text{ kg/m}^2$ em homens e $\leq 5,45 \text{ kg/m}^2$ em mulheres pode ser considerado como baixa massa muscular (BAUMGARTNER, 1998; MAEDA, 2022).

A densidade óssea é rotineiramente quantificada pela DXA, que convencionalmente apresenta uma medida bidimensional por meio da BMD areal (g/m^2), mas não informa a microarquitetura óssea e pode subestimar a BMD em indivíduos com baixa estatura e menor tamanho ósseo (NGUYEN, 2018). Como a maioria das mulheres com ST apresentam estatura inferior a 150 cm o uso da BMD pode incorrer em erros no diagnóstico de baixa massa óssea (falso-positivo).

Vários estudos em ST demonstram que a BMD pela DXA tem algumas limitações, como a influência do tamanho do corpo na interpretação da BMD areal. Ossos menores projetam menor densidade na medida da superfície quando comparado aos ossos maiores, resultando em menores T e Z scores em crianças ou indivíduos com baixa estatura. Na prática, em mulheres com ST, a densidade óssea aferida pela área da coluna lombar e do fêmur se mostra significativamente menor e o diagnóstico de osteoporose significativamente mais comum.

Uma das formas de corrigir a densidade mineral óssea pela área é o cálculo da densidade mineral óssea aparente (BMAD), derivado do volume ósseo, baseado na área de projeção vertebral da imagem anteroposterior. A fórmula assume que o corpo vertebral é um cubo simétrico. O cálculo da densidade mineral óssea aparente no colo do fêmur é baseado em uma suposição semelhante (BAKALOV, 2003). De fato, o déficit da BMD em ST é reduzido quando o menor tamanho dos ossos é levado em consideração (FAIENZA, 2016).

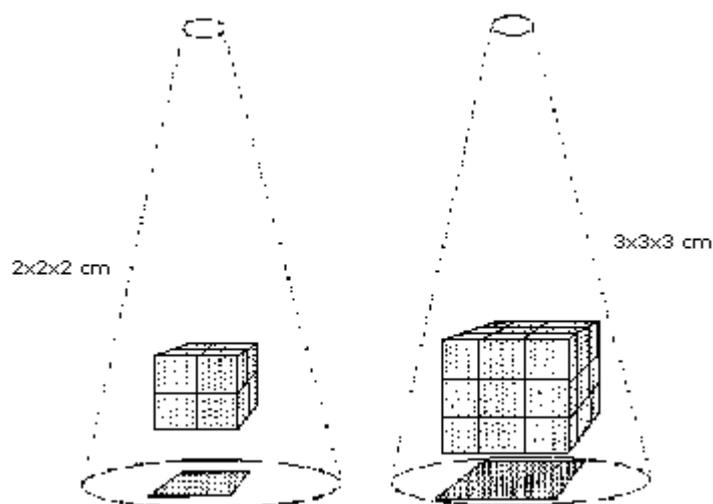


Figura 2 O cálculo do BMAD é baseado na área de projeção vertebral da imagem anteroposterior. A fórmula assume que o corpo vertebral é um cubo simétrico.

Imagem obtida e adaptada de <https://courses.washington.edu/bonephys/opBMAD.html>, acessado em 23 de agosto de 2023.

Bakalov *et al* avaliou a densidade mineral óssea e a frequência de fraturas em mulheres com síndrome de Turner que receberam terapia de reposição hormonal padrão desde meados da adolescência ou no momento da insuficiência ovariana, e comparou com mulheres saudáveis por idade. No estudo, os autores corrigiram os valores da área da densidade óssea para ajustar as diferenças no tamanho do osso (volume). A correção da densidade mineral óssea por área usando o BMAD eliminou as diferenças entre os escores de coluna lombar de pacientes com ST comparadas a controles normais (idade média 34 +/- 11 anos) e reduziu a frequência de diagnóstico de osteoporose. As correções pelo tamanho ósseo nos escores do colo de fêmur reduziram, mas não eliminaram a diferença em densidade óssea areal entre os grupos. Uma das possíveis explicações é que o colo do fêmur contém uma maior proporção de osso cortical comparado com a coluna lombar, e evidências sugerem que o osso cortical é seletivamente reduzido na ST. Assim, o estudo sugere que mulheres com síndrome de Turner que receberam reposição hormonal padrão não apresentam reduções significativas na densidade mineral óssea da coluna vertebral e apresentam apenas modestas reduções no quadril. Aquelas com menos de 150 cm de altura provavelmente serão diagnosticados incorretamente com osteoporose, caso não se corrija a BMD areal para a BMAD (BAKALOV, 2003).

Outras formas de se avaliar a saúde óssea em mulheres com ST como a tomografia computadorizada quantitativa (pQCT) têm sido estudadas. Comparada a densitometria planar, a pQCT realiza medidas precisas da densidade óssea tridimensional sem a influência do tamanho do osso, distingue a BMD volumétrica cortical e trabecular, e permite o acesso a geometria óssea (SOUCEK, 2011; FAIENZA, 2016). Entretanto, essa modalidade ainda não se encontra amplamente disponível, mas déficits no osso cortical no antebraço e uma microarquitetura trabecular comprometida em rádio e tíbia foram observados nos poucos estudos realizados em mulheres com ST utilizando essa técnica (SHAH, 2018).

Recentemente, o escore de osso trabecular espinhal (TBS, *trabecular bone score*) tem surgido como uma medida indireta da microarquitetura trabecular da coluna espinhal. Este *software* calcula o índice derivado de imagens rotineiras da coluna lombar na DXA e não requer exposição adicional à radiação. Um baixo TBS está associado com maior frequência de fraturas osteoporóticas em mulheres pós menopausa, com achados similares em homens e outras causas de osteoporose secundárias. Um estudo que avaliou TBS em pacientes com ST, forneceu informações adicionais para o diagnóstico e a estratificação de risco de fragilidade óssea nas mulheres adultas. Entretanto, mais estudos prospectivos são necessários para validar o TBS espinhal como um preditor de fratura na ST (NGUYEN, 2018).

No Brasil, um estudo que envolveu 62 pacientes com ST e 102 mulheres normais, obteve a BMD convencional e a comparou com a BMD volumétrica e a BMD aparente. Os autores observaram uma BMD convencional bem menor do que a BMD volumétrica e a BMD aparente, concluindo que a BMD convencional subestima a massa óssea na coluna lombar de pacientes com ST, induzindo a um falso diagnóstico de fragilidade óssea. A BMD volumétrica perde a correlação com a altura, minimizando o efeito da baixa estatura. A BMD aparente calculada corrigiu apenas parcialmente isso. Esse estudo não correlacionou os achados de densidade óssea com as terapêuticas utilizadas pelas pacientes, como a terapia de reposição hormonal (LAGE, 2005).

2. Justificativa da pesquisa

Considerando que a composição corporal e óssea sofre influências étnicas, e que estudos nessa temática em pacientes com Síndrome de Turner no Brasil ainda são escassos, torna-se relevante conhecer as características da composição corporal e a frequência de baixa massa óssea em pacientes com síndrome de Turner no Ceará.

Em Fortaleza, o Ambulatório de Endocrinologia do Desenvolvimento e Gônadas do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará é um serviço de referência na assistência às pacientes com ST no Estado e atualmente assiste 137 pacientes.

3. Perguntas a serem pesquisadas

Quais as características da composição corporal das pacientes com Síndrome de Turner assistidas no ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio?

Quais fatores associados as características de composição corporal nessas pacientes?

Qual a frequência de baixa massa óssea nas pacientes com Síndrome de Turner?

Quais fatores associados à baixa massa óssea nessas pacientes?

4. Objetivos

4.1. Objetivo primário:

Descrever e avaliar os parâmetros de composição corporal e de densidade mineral óssea de pacientes com Síndrome de Turner acompanhadas no serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio.

4.2. Objetivos secundários

- Identificar os fatores relacionados com as características da composição corporal ou baixa massa óssea.
- Correlacionar os parâmetros de composição corporal, como massa gorda total, percentual de gordura total, índice de massa gorda (FMI), tecido adiposo visceral (VAT (g), VAT (cm³)), massa magra total, índice de massa muscular (LMI), índice de massa muscular relativo (RSMI), distribuição de gordura corporal, com a razão circunferência abdominal por altura (CA/A), IMC, idade de início e tempo de terapia estrogênica e uso de GH.
- Comparar os parâmetros de composição corporal das pacientes com ST com grupo controle saudável.
- Correlacionar a BMD ou BMAD (nas pacientes com altura inferior a 150 cm), com o cariótipo, idade ao diagnóstico, presença de comorbidades, idade de início e tempo de terapia estrogênica e uso de GH.
- Correlacionar a densidade mineral óssea com a via de administração de estrógeno usado para indução puberal, de acordo com a via de administração (oral ou transdérmica).
- Correlacionar o BMAD (densidade óssea volumétrica) com o histórico de fratura por fragilidade.

5. Protocolo Clínico

5.1. Aspectos éticos

O projeto de pesquisa e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, credenciado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) – Conselho Nacional de Saúde (CNS)/Ministério da Saúde (MS), (37309220.3.0000.5054). O estudo foi conduzido em conformidade com as normas da ética para estudos clínicos com seres humanos, de acordo com a Resolução nº

466/12 do CNS/MS, a Declaração de Helsinque (1964) e com as normas descritas no Manual de Boas Práticas Clínicas (BPC) e regulamentação da instituição. O TCLE foi assinado pelas pacientes antes da realização de qualquer procedimento relacionado ao estudo.

5.1.1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Após esclarecimento da natureza e objetivos do estudo, aquelas que concordaram em participar da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A), antes da admissão no estudo.

5.1.2. Confidencialidade do sujeito da pesquisa

Tendo em vista a privacidade do sujeito da pesquisa, todos os dados dele foram identificados por um código numérico de 001 a 100. Todos os dados pessoais foram omitidos em toda a análise de resultados.

5.2. Tipo de estudo – delineamento

Trata-se de um estudo observacional, transversal, descritivo e quantitativo que avaliou a composição corporal e a prevalência de baixa massa óssea ou fraturas por fragilidade nas pacientes com ST no período de setembro de 2020 a junho de 2023.

5.3. Participantes da pesquisa

Foram convidadas a participar do estudo todas as pacientes adultas (idade cronológica acima de 20 anos) com diagnóstico clínico e citogenético de Síndrome de Turner, acompanhadas no Ambulatório de Endocrinologia do Desenvolvimento e Gônadas do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará, em Fortaleza, Brasil.

5.4. Método

As pacientes com ST que compareceram em consulta médica de rotina, foram convidadas a participar do estudo, e analisadas quanto aos critérios de inclusão e de exclusão. Após assinatura do TCLE, as pacientes foram entrevistadas e responderam a um questionário estruturado elaborado pela pesquisadora principal

(APÊNDICE B) com perguntas relacionadas aos dados sociodemográficos e clínicos, como a idade de diagnóstico, presença de comorbidades, consumo de laticínios, realização de atividade física e regularidade do uso de terapia estrogênica. Os dados da história clínica, tais como cariótipo, comorbidades, idade de início de reposição estrogênica, uso prévio de terapia com GH, bem como os exames laboratoriais (cálcio, fósforo e vitamina D) foram obtidos retrospectivamente por meio de revisão dos prontuários.

As medidas antropométricas foram realizadas em ortostase, com roupas leves e sem os calçados. O peso foi aferido, em balança digital marca Toledo, certificada pelo INMETRO e calibrada conforme instruções do fabricante; altura foi aferida em pé e sentada (banco padrão de 60cm de altura), com estadiômetro de parede calibrado a cada 1 mm; a circunferência abdominal foi medida com fita métrica marcada a cada 1 mm, e posicionada no ponto médio entre a borda inferior da última costela e a borda superior do osso do quadril (crista ilíaca). As medidas foram realizadas, por examinador bem treinado (C.A.F.A.V.) em sala de consultório no Ambulatório de Endocrinologia

O IMC foi calculado através da fórmula: peso em kg/(altura em m)² e aquelas com IMC ≥ 25 kg/m² e < 30 kg/m² ou ≥ 30 kg/m² foram classificadas como sobrepeso ou obesidade, respectivamente. O escore Z de altura foi calculado de acordo com padrão do *Center for Disease Control* – CDC para a idade de 20 anos e sexo feminino (KUCZMARSKI, 2002).

Todas as pacientes realizaram o exame de densitometria por emissão de raios X de dupla energia (DXA) no equipamento, de marca GE Healthcare, modelo Lunar Prodigy Advance, disponível no Laboratório de Antropometria e Composição Corporal (LACAM) da Unidade de Pesquisa Clínica do Complexo Hospitalar da UFC/EBSERH onde foram também avaliadas as pacientes do grupo controle. (ANEXO A).

Os dados do grupo controle foram provenientes do banco de dados da Unidade de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário Walter Cantídio, e obtidos com o mesmo aparelho e metodologia usada nas pacientes com ST do estudo. O grupo controle foi formado por conveniência, pelo LACAM entre fevereiro de 2019 e

agosto de 2021. O grupo foi constituído por mulheres sem ST, recrutadas entre acompanhantes de pacientes em seguimento no Hospital Universitário Walter Cantídio, funcionárias do hospital e de estabelecimentos comerciais em torno do Campus do Porangabuçu da UFC/EBSERH, e que não tinham grau de parentesco ou relação direta com as pacientes com ST incluídas na pesquisa,

Todas as pacientes e controles realizaram DXA com análise de corpo inteiro que incluiu a avaliação da composição corporal e de densidade óssea. Os exames e relatórios foram realizados conforme técnicas previamente padronizadas (MAEDA, 2002).

Os parâmetros de composição corporal avaliados foram: percentual de gordura e de massa magra, incluindo massa gorda total, percentual de gordura total, FMI, VAT (g), VAT (cm³), massa magra total, RSMI e a distribuição de gordura corporal.

Os parâmetros de densidade óssea foram calculados a partir da área em cm² e o conteúdo mineral ósseo (BMC) em gramas das vertebrae de L1 a L4 e do colo do fêmur, e usados para cálculo da densidade mineral óssea (BMD, *bone mineral density*), e os escores T e Z. Nas pacientes com ST, a densidade mineral óssea aparente (BMAD, *bone mineral apparent*) e novo T escore foram obtidos utilizando a calculadora disponível em: <https://courses.washington.edu/bonephys/opBMAD.html>. Em seguida, os dados antropométricos e de composição corporal das mulheres com ST (caso) foram comparados aos obtidos na amostra de mulheres saudáveis e sem o diagnóstico de Síndrome de Turner (controle), pareadas por idade, sexo feminino e IMC, na proporção de 3 controles para 1 paciente.

5.5. Critérios de inclusão:

Mulheres com diagnóstico de Síndrome de Turner, confirmado por cariótipo, acompanhadas no Ambulatório de Endocrinologia do Desenvolvimento e Gônadas, com idade acima de 20 anos, capazes de compreender a natureza e objetivo do estudo, inclusive os riscos e com intenção de cooperar com o pesquisador e agir de acordo com os requerimentos de toda a pesquisa, o que veio a ser confirmado mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e

Esclarecido.

5.6. Critérios de exclusão:

Pacientes em uso contínuo de corticoide ou com hipertireoidismo, doença celíaca, doença inflamatória intestinal ou hiperparatireoidismo;

Pacientes com outros diagnósticos concomitantes que poderiam impactar diretamente na avaliação da densidade óssea, conforme o julgamento da equipe do estudo.

5.7. Parâmetros de avaliação e procedimentos do estudo:

Avaliação clínica e demográfica, que incluem idade, sexo, cariótipo, idade de início da indução puberal, tipo de estrógeno utilizado, via de administração, duração da terapia estrogênica, uso de terapia com hormônio do crescimento (GH), e o histórico de fratura, bem como possíveis preditores de fratura. Tais dados foram colhidos por meio de revisão dos prontuários.

Os dados de atividade física e consumo de laticínios foram autodeclarados pelas participantes da pesquisa. Informações sobre o consumo semanal de laticínios (leite, queijo, iogurte e requeijão) foi levantada em uma escala de frequência do tipo Likert, pontuando-se “0” para nunca, “1” para raramente (< 1x), “2” para consumo eventual (1-2 vezes), “3” para consumo frequente (3-5 vezes) e “4” para consumo diário (6 ou mais vezes). A soma dos pontos foi obtida e denominada Escore Lácteo (EL). Quanto ao nível de atividade física, as pacientes se autodesignaram como sedentárias ou ativas no dia da realização da densitometria.

Todas as densitometrias foram realizadas no período de setembro de 2020 a junho de 2023 e todas as análises técnicas dos dados dos relatórios foram conferidas pelo pesquisador principal durante as consultas agendadas de rotina dessas pacientes. O exame de densitometria de todas as pacientes e controles foi realizado no mesmo equipamento, de marca GE Healthcare, modelo Lunar Prodigy Advance, disponível no Laboratório de Antropometria e Composição Corporal (LACAM) da Unidade de Pesquisa Clínica do Complexo Hospitalar da UFC/EBSERH, sendo realizado a análise de corpo inteiro que incluiu a avaliação de densidade óssea e de composição corporal. Em cada exame, foram aferidos a medida da

composição corporal, com definição do percentual de gordura e de massa magra, incluindo massa gorda total, percentual de gordura total, FMI, VAT (g), VAT (cm³), massa magra total, RSMI, distribuição de gordura corporal, as medidas de BMD e os cálculos do BMAD de coluna lombar e fêmur, nas pacientes com ST. As medidas antropométricas de cada participante foram aferidas na data do exame de densitometria óssea e realizadas pelo mesmo observador. A análise estatística subsequente para associações dos parâmetros analisados foi realizada.

5.8. Estatística

5.8.1. Tamanho da amostra

A técnica de amostragem por conveniência foi adotada para composição da amostra. No período de setembro de 2020 a junho de 2023, todas as pacientes adultas com diagnóstico de Síndrome de Turner, confirmado por cariótipo foram convidadas a participar do estudo na data do seu atendimento no Ambulatório de Desenvolvimento e Gônadas do HUWC-UFC.

5.8.2. Análise estatística

Todos os dados foram coletados e gerenciados usando a ferramenta de eletrônica de coleta e gerenciamento de dados REDCap¹ hospedadas na Unidade de Pesquisa Clínica do Complexo de Hospitais Universitários da UFC.

As variáveis contínuas foram apresentadas em média e desvio-padrão, e em mediana, percentis, mínimo e máximo, e as variáveis categóricas como frequência ou taxa de prevalência. Na análise das características dos participantes foi utilizado o teste U de Mann-Whitney, teste t de Student, ANOVA e Kruskal-Wallis, verificada a não aderência dos dados à distribuição gaussiana. Na investigação de associação entre as variáveis categóricas utilizou-se o teste de qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher.

Adotou-se um nível de significância de 5%. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa estatístico R, Microsoft Excel 2016 e GraphPad

¹ Paul A. Harris, Robert Taylor, Robert Thielke, Jonathon Payne, Nathaniel Gonzalez, Jose G. Conde, Research electronic data capture (REDCap) – A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support, J Biomed Inform. 2009 Apr;42(2):377-81.

Prism.

5.9. Riscos e benefícios

Todas as participantes foram beneficiadas com a avaliação da densidade óssea e composição corporal por exame de densitometria óssea. Essa avaliação já é preconizada nas diretrizes adotadas para o acompanhamento dessas pacientes. Além do benefício para a paciente, esse estudo auxilia a ciência ao sugerir potenciais fatores preditores e influenciadores da massa óssea nesse perfil de paciente.

Os riscos foram mínimos e relacionados à técnica do exame de densitometria óssea, e à possível quebra de sigilo dos dados coletados no prontuário e algum grau de constrangimento por parte do participante do estudo em relatar aspectos da sua doença. Ao realizar uma densitometria, há exposição à radiação, mas de pequena quantidade, equivalente a um exame de raio X simples. Como se trata de um exame de imagem não invasivo, simples e rápido, é considerado de baixo risco para essas pacientes. A quantidade de radiação usada no exame é extremamente pequena. O procedimento foi realizado por pessoal treinado, com experiência e os pesquisadores procuraram reduzir o grau de ansiedade gerado por meio de explicações adequadas sobre a doença e a avaliação. Os dados coletados durante a pesquisa foram utilizados somente para fins deste estudo. As informações e resultados de exames obtidos com este projeto serão publicados em revistas científicas e apresentados em congressos e reuniões científicas, sendo mantido sigilo quanto a sua identidade dos participantes.

6. Resultados

Das 137 pacientes com diagnóstico de Síndrome de Turner acompanhadas no ambulatório, 71 pacientes tinham idade acima de 20 anos de idade. Das 50 pacientes que compareceram em consulta no período do estudo, 2 foram excluídas por transtorno psiquiátrico/deficiência intelectual que limitava a capacidade de compreensão do estudo, e 2 por apresentarem doença celíaca e hipertireoidismo ativo, sendo incluídas 46 pacientes.

A mediana de idade na ocasião da densitometria foi 28 anos (20 – 69

anos) e na primeira consulta foi 18 anos (1,6 – 47,1 anos). O tempo médio de seguimento foi de 14 anos.

O exame de cariótipo foi realizado em diferentes laboratórios, em média aos 22 anos de idade (0,5 – 56,5 anos), sendo em 25 (54,3%) pacientes com monossomia do X (45,X), 13 (28,3%) com alteração estrutural do X e em 8 (17,4%) com mosaicismo (45,X/46,XX ou 46,XY ou 47,XXX). Os cariótipos classificados como alteração estrutural do X apresentavam uma ou mais linhagens com cromossomo sexual anormal: isocromossomo de X (isoXq ou isoXp), cromossomo X em anel (r(X)), deleções (del(X)), inversões (inv(X)) ou translocações (t(X)) em cromossomo X.

As características etárias, tempo de seguimento, duração do tratamento com somatropina e reposição de estrógeno das pacientes encontram-se na tabela 1.

Tabela 1 – Características etárias, tempo de seguimento e duração da terapia com somatropina e estrógeno das pacientes com ST – n: 46

	Média ± SD (mediana)
Idade atual (anos)	32 ± 11 (28)
Idade na primeira consulta (anos)	19 ± 11 (16)
Idade na ocasião do cariótipo (anos)	22 ± 13 (21)
Tempo de seguimento (anos)	13 ± 11 (13)
Tempo de terapia com somatropina (anos) (n: 19 – 41%)	5.73 ± 2.92 (4.75)
Tempo de reposição com estrógeno (anos)	12 ± 8 (9)

As características dismórficas das 46 pacientes estão apresentadas na tabela 2 por ordem de frequência. Os achados mais comuns foram cúbito valgo, implantação de cabelos em tridente e palato ogival.

Tabela 2: Características clínicas das pacientes com ST – n: 46

	n (%)	
<u>Dismorfismos</u>	Implantação de cabelos em tridente	39 (85%)
	Cúbito valgo	39 (85%)
	Palato ogival	36 (78%)
	Nevus	23 (50%)
	4º/5º metacarpos curtos	21 (46%)
	Baixa implantação de cabelos	17 (37%)
	Baixa implantação de orelhas	15 (33%)
	Hipertelorismo mamário	13 (28%)
	Pescoço alado	8 (17%)
	Pescoço curto	8 (17%)
	Prega epicântica	6 (13%)
	Escoliose	3 (6.5%)
	Pectus excavatum	1 (2.2%)
	Cifose	1 (2.2%)
Deformidade de Madelung	2 (4.3%)	
<u>Perda auditiva</u>	29 (63%)	
<u>Baixa estatura</u>	35 (75%)	

Quanto às comorbidades, algum grau de perda auditiva (em frequências isoladas, uniaural, biaural, condutiva, mista ou sensorineural) foi detectada em 74% das pacientes que realizaram audiometria. Todas as pacientes tinham função renal normal. Em relação às doenças autoimunes, 18 (39%) pacientes tinham Tireoidite de Hashimoto, duas (4.3%) psoríase, uma (2.2%) doença de Graves prévia, uma (2.2%) vitiligo e uma (2.2%) espondilite anquilosante. As pacientes com hipotireoidismo apresentavam hormônios tireoidianos normais com reposição com levotiroxina.

As medidas antropométricas aferidas no dia da realização do exame de densitometria estão descritas na tabela 3. Trinta e cinco (75%) pacientes apresentavam baixa estatura. A média estatural observada (144 cm) encontra-se cerca de 10 cm abaixo da média da altura alvo (155 cm).

Tabela 3: Medidas antropométricas das pacientes com ST por ocasião da densitometria (n: 46).

Características	Média ± SD (Mediana)
Peso (kg)	53.1 ± 12,5 (50,75)
Altura atual (cm)	144 ± 8 (144)
IMC (kg/m²)	25,3 ± 5,0 (24,1)
Altura alvo (cm)	155.7 ± 5.6 (155.0)
Circunferência abdominal (CA) (cm)	83 ± 12 (80)
Relação CA/A	0,57 ± 0,09 (0,56)
Z escore altura final	-2,89 ± 1,18 (-2,89)
Z escore altura alvo	-1,16 ± 0,87 (-1,29)
Z altura final – Z altura alvo	-1,58 ± 1,21 (-1,57)

Dezenove (41%) pacientes foram tratadas com somatropina (GH) por baixa estatura, sendo a idade média de início de 11 anos e o tempo médio de uso de 5,73 anos. Quatro (9.3%) pacientes tiveram menarca espontânea, mas todas as pacientes receberam terapia de reposição estrogênica (TRE) em alguma fase da vida. A mediana de idade de início da TRE foi de 16 anos e o tempo médio de reposição foi de 12 anos (mediana 9 anos) nas 43 pacientes que tinham essa informação. Nas pacientes que não apresentaram menarca espontânea, a indução puberal com estrógeno ocorreu após os 13 anos em 37 (86%) pacientes. Esse percentual foi menor no grupo tratado com GH (63,1%) em relação ao grupo não tratado com GH (100%), mas não houve diferença significativa entre as médias de idade de início de indução puberal com estrógeno nos dois grupos (15,7 vs. 17,5 anos, respectivamente). A via oral para administração de estrógeno foi a mais usada para indução puberal em 36 (85%) pacientes sendo a transdérmica usada por 7 (17%) pacientes. Por ocasião do estudo 38 (82%) pacientes estavam em uso de estrógeno. O uso foi relatado como regular por 28 (73%) pacientes.

A frequência de consumo de laticínios foi reportada como baixa para a maioria das pacientes, sendo o leite o produto mais consumido (Figura 2). A mediana do escore lácteo foi 6 (mínimo 0 e máximo 16). Quanto a prática de atividade física, 26 (56%) se consideraram sedentárias e 20 (43%) referiram prática de atividade física regular.

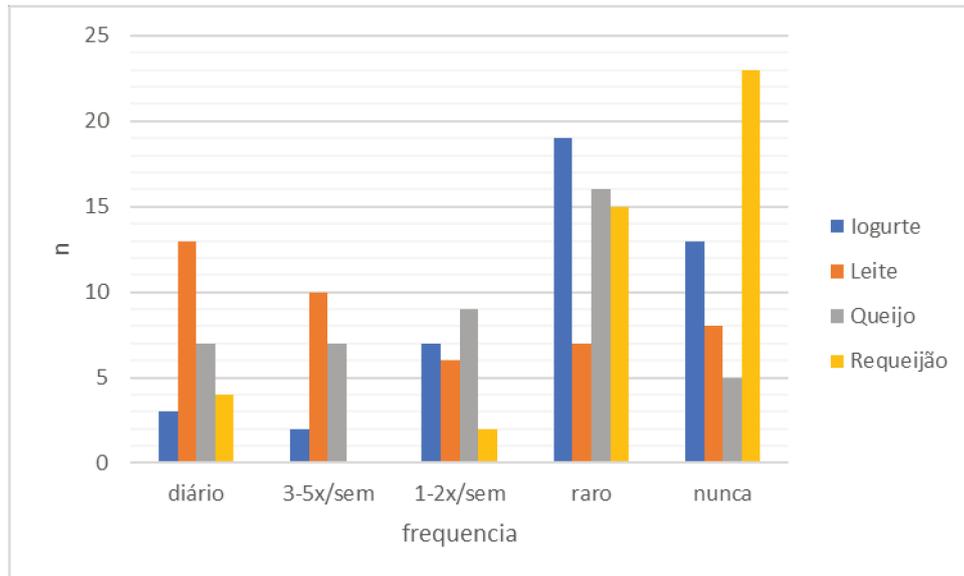


Figura 3 – Distribuição das pacientes adultas com síndrome de Turner quanto a frequência reportada de consumo de produtos lácteos (número de pacientes = 44).

6.1. Análise das variáveis da composição corporal

O FMI se correlacionou direta e muito significativamente com os parâmetros IMC, CA e razão CA/A, LMI, razão A/G, VAT e RSMI ($p < 0,0001$) e significativamente com BMD do colo femoral ($p = 0,017$).

A razão A/G se correlacionou direta e muito significativamente com IMC, CA, razão CA/A, FMI e VAT ($p < 0,0001$) e significativamente com LMI ($p = 0,006$) e RSMI ($p = 0,003$).

O VAT (g) se correlacionou direta e muito significativamente com IMC, CA, razão CA/A, FMI, LMI, razão A/G e RSMI ($p < 0,0001$).

O LMI se correlacionou direta e muito significativamente com IMC, CA, razão CA/A, FMI, VAT, RSMI e BMD do colo femoral ($p < 0,0001$). Sendo observada também correlação significativa com BMD lombar ($p = 0,003$), BMAD lombar ($p = 0,029$), razão A/G ($p = 0,006$), atividade física ($p = 0,004$) e escore lácteo ($p = 0,0039$).

O RSMI se correlacionou direta e muito significativamente com IMC, CA, razão CA/A, FMI, LMI e VAT ($p < 0,0001$) e significativamente com BMD lombar ($p = 0,004$), BMD do colo femoral ($p = 0,001$), razão A/G ($p = 0,003$) e atividade física ($p = 0,013$).

6.2. Análise das variáveis da densidade mineral óssea

A BMD de coluna lombar (L1-L4) se correlacionou direta e muito significativamente com BMD do colo femoral e BMAD de coluna lombar (L1-L4) ($p < 0,0001$) (Figura 3) e significativamente com Z altura final ($p = 0,006$), IMC ($p = 0,035$), razão AS/A ($p = 0,024$), LMI ($p = 0,0025$) e RSMI ($p = 0,0035$).

A BMD de colo femoral se correlacionou direta e muito significativamente com BMD lombar, BMAD lombar e BMAD de colo femoral ($p < 0,0001$) e significativamente com CA ($p = 0,016$), IMC ($p = 0,001$), RSMI ($p = 0,00068$), LMI ($p = 0,00032$) e FMI ($p = 0,017$).

A BMAD de coluna lombar (L1-L4) se correlacionou direta e muito significativamente com BMD lombar e BMD de colo femoral ($p < 0,0001$) e significativamente com BMAD de colo femoral ($p = 0,01$) e LMI ($p = 0,02$).

A BMAD de colo femoral se correlacionou direta e muito significativamente com BMD de colo femoral ($p < 0,0001$) e significativamente com BMD lombar ($p = 0,024$), BMAD lombar ($p = 0,016$) e ocorrência de menarca espontânea ($p = 0,007$).

A análise também revelou que a idade se correlacionou inversamente com altura final ($p 0,002$), e diretamente com a razão CA/A ($p 0,004$), e o tempo de uso de estrogênio ($p < 0,0001$). A altura final se correlacionou inversamente com a razão AS/A ($p 0,01$). O IMC se correlacionou diretamente com CA ($p < 0,0001$), razão CA/A ($p < 0,0001$), e inversamente com os níveis de cálcio ($p 0,0053$). A razão CA/A se correlacionou diretamente com o tempo de uso de estrogênio ($p 0,008$) e inversamente com os níveis de cálcio ($p 0,025$).

A matriz das correlações lineares de Pearson entre as variáveis contínuas está apresentada na Figura 3. Cada célula na matriz representa a interseção de duas medidas, e a cor da célula indica o grau de correlação entre elas, sendo azul representa a correlação direta e vermelha a correção inversa.

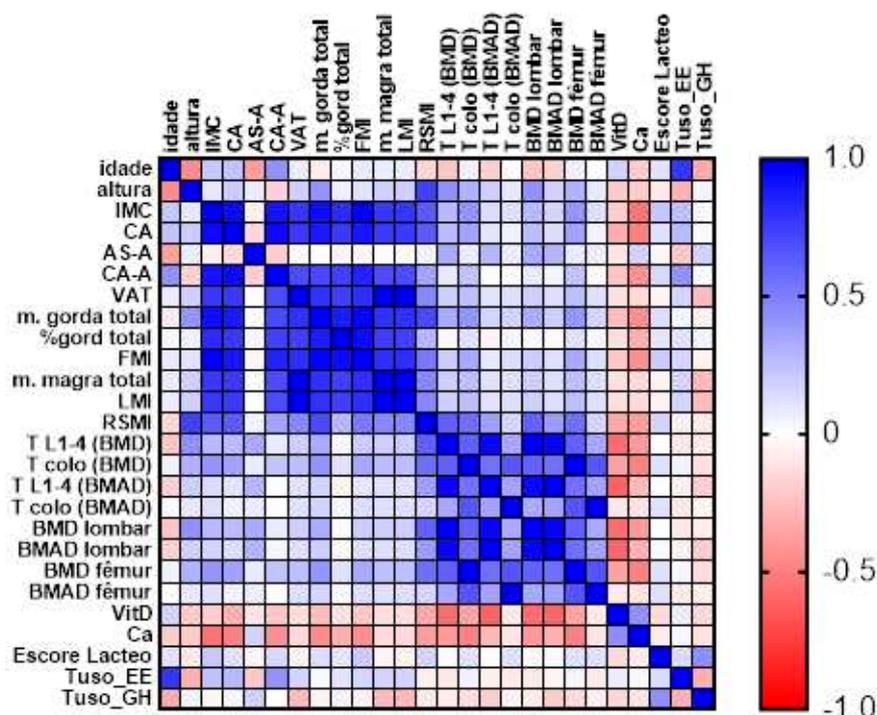


Figura 4: Gráfico mapa de calor (Heatmap) das correlações entre as variáveis contínuas.

Legenda: IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; AS-A: relação altura sentada sobre altura; CA-A: circunferência abdominal sobre altura; VAT: tecido adiposo visceral; m. gorda total: massa gorda total; %gord total: percentual de gordura total; FMI: índice de massa gorda; m. magra total: massa magra total; LMI: índice de massa magra; RSMI: Índice de Musculo Esquelético Relativo; T L1-4 (BMD): T escore de coluna lombar L1-L4 obtido pelo BMD; T colo (BMD): T escore de colo obtido pelo BMD; T L1-4 (BMAD): T escore de coluna lombar L1-L4 obtido pelo BMAD; T colo (BMAD): T escore de colo obtido pelo BMAD; BMD lombar: BMD de coluna lombar L1-L4; BMAD lombar: BMAD de coluna lombar L1-L4; BMD fêmur: BMD de colo do fêmur; BMAD fêmur: BMAD de colo do fêmur; vitD: vitamina D; Ca: cálcio sérico; Escore lácteo: pontuação dada para cada consumo de laticínios referido (mínimo 0 e máximo 16); Tuso_EE: tempo de uso de terapia estrogênica; Tuso_GH: tempo de uso de GH.

6.2.1. Análise de regressão múltipla

A análise de regressão múltipla foi realizada para avaliar os efeitos preditores de variáveis clínicas sobre os parâmetros de composição corporal e densidade mineral óssea. Para essa análise, foram selecionadas as variáveis com maior probabilidade de relação, ou seja, que na análise univariada se correlacionaram com as variáveis dependentes ou desfechos com $p < 0.20$.

Considerando a variável dependente BMD lombar e as variáveis independentes: idade e IMC por ocasião da densitometria e presença de menarca

espontânea, observamos que esse conjunto de variáveis explica 24% da variabilidade do desfecho (R^2 0,24, $p=0,012$). Os dados dessa análise estão expostos na tabela 4 abaixo.

Tabela 4: Regressão linear multivariada para o desfecho BMD L1-L4

Características	Beta	95% IC¹	Valor p	VIF
Idade atual (anos)	-0.004	-0,0008 a -0,0003	0,03	1.01
IMC (kg/m²)	0.01	0,00096 a 0,019	0,03	1.05
Presença de menarca espontânea	0.14	-0,04 a 0,32	0,12	1.03

Considerando a variável dependente BMD colo do fêmur e as variáveis independentes: IMC por ocasião da densitometria e atividade física, observamos que esse conjunto de variáveis explica 20% da variabilidade do desfecho (R^2 0,20, $p=0.0068$). Os dados dessa análise estão expostos na tabela 5 abaixo.

Tabela 5: Regressão linear multivariada para o desfecho BMD colo

Características	Beta	95% IC¹	Valor p	VIF
IMC (kg/m²)	0,009	0.003 a 0.01	0,005	1.09
Atividade física	0,02	-0.04 a 0.09	0,49	1.09

Considerando a variável dependente FMI e as variáveis independentes: IMC por ocasião da densitometria e atividade física, observamos que esse conjunto de variáveis explica 92% da variabilidade do desfecho (R^2 0,92, <0.0001). Os dados dessa análise estão expostos na tabela 6 abaixo.

Tabela 6: Regressão linear multivariada para o desfecho FMI

Características	Beta	95% IC¹	Valor p	VIF
IMC	0.69	0.63 a 0.75	<0.0001	1.09
Atividade física	-0.55	-1.17 a 0.06	0.07	1.09

Considerando a variável dependente LMI e as variáveis independentes: IMC por ocasião da densitometria, atividade física, escore lácteo e presença de menarca espontânea, observamos que esse conjunto de variáveis explica 78% da variabilidade do desfecho (R^2 0,78, $p < 0.0001$). Os dados dessa análise estão expostos na tabela 7 abaixo.

Tabela 7: Regressão linear multivariada para o desfecho LMI

Características	Beta	95% IC¹	Valor p	VIF
IMC	0.28	0.22 a 0.33	<0.0001	1.12
Atividade física	0.69	0.08 a 1.29	0.025	1.26
Escore lácteo	0.01	-0.06 a 0.10	0.67	1.22
Presença de menarca espontânea	0.99	0.02 a 1.97	0.04	1.08

Considerando a variável dependente taxa A/G e as variáveis independentes: circunferência abdominal e atividade física, observamos que esse conjunto de variáveis explica 33% da variabilidade do desfecho (R^2 0,33, $p = 0.0002$). Os dados dessa análise estão expostos na tabela 8 abaixo.

Tabela 8: Regressão linear multivariada para o desfecho taxa A/G

Características	Beta	95% IC¹	Valor p	VIF
Circunferência abdominal (cm)	0.006	0.003 a 0.01	0.0001	1.06
Atividade física	0.03	-0.04 a 0.11	0.39	1.06

Analisando os efeitos da presença de menarca espontânea sobre a massa óssea, observamos que a BMD lombar (1,076 g/cm² vs. 0,904 g/cm², $p = 0,0002$) e BMAD femoral (0,21 g/cm³ vs. 0,15 g/cm³, $p = 0,01$) foram significativamente maiores naquelas com menarca espontânea do que nas pacientes que necessitaram indução puberal.

Os parâmetros bioquímicos e as características da densidade mineral óssea de todas as pacientes são detalhadas na tabela 9.

Tabela 9: Características do metabolismo ósseo e da DMO das pacientes com ST (n: 46).

Características	Média ± SD (Mediana)
Cálcio (mg/dL)	9,52 ± 0,59 (9,35)
Fósforo (mg/dL)	4,10 ± 0,60 (4,00)
25OHvitD (ng/mL)	31 ± 9 (31)
BMD L1-L4 (g/cm²)	0,96 ± 0,16 (0,93)
T-score lombar	-1,81 ± 1,34 (-2,05)
Z-score lombar	-1,73 ± 1,27 (-1,75)
BMAD L1-L4 (g/cm³)	0,30 ± 0,05 (0,30)
T-SCORE BMAD L1-L4 (UK)	-1,06 ± 1,53 (-0,95)
BMAD L2-L4 (g/cm³)	0,152 ± 0,025 (0,153)
T-SCORE BMAD L2-L4	-0,63 ± 1,26 (-0,60)
BMD colo (g/cm²)	0,79 ± 0,12 (0,80)
T-score colo	-1,75 ± 0,87 (-1,75)
Z-score colo	-1,55 ± 0,95 (-1,60)
BMAD COLO FEMUR (g/cm³)	0,16 ± 0,03 (0,15)
T-SCORE COLO BMAD	-0,57 ± 1,25 (-0,90)

6.3. Análise dos resultados da densidade mineral óssea com uso do BMD e BMAD

Nas pacientes com idade entre 20-50 anos foi utilizado o Z escore e nas pacientes acima de 50 anos foi utilizado o T escore para interpretação dos resultados de BMD e BMAD. Para aquelas com altura atual inferior a 150 cm, foi calculado o BMAD e um novo T escore para análise.

A figura 4 apresenta a correlação entre os valores de T escore da BMD e da BMAD da coluna lombar (L1-L4) e a correlação deles com a altura em pacientes com ST. A BMD e a BMAD da coluna lombar apresentam uma correlação direta ($p < 0,0001$). Quanto maior a altura, maior a BMD da coluna lombar (L1-L4) ($p=0,0054$), mas quando usado a BMAD não há correlação significativa com a altura.

A figura 5 apresenta a correlação entre os valores de T escore da BMD e da BMAD do colo do fêmur com a altura em pacientes com ST. A BMD e a BMAD do colo do fêmur apresentam uma correlação direta ($p < 0,0001$) entre si e não

apresentaram correlação significativa com a altura.

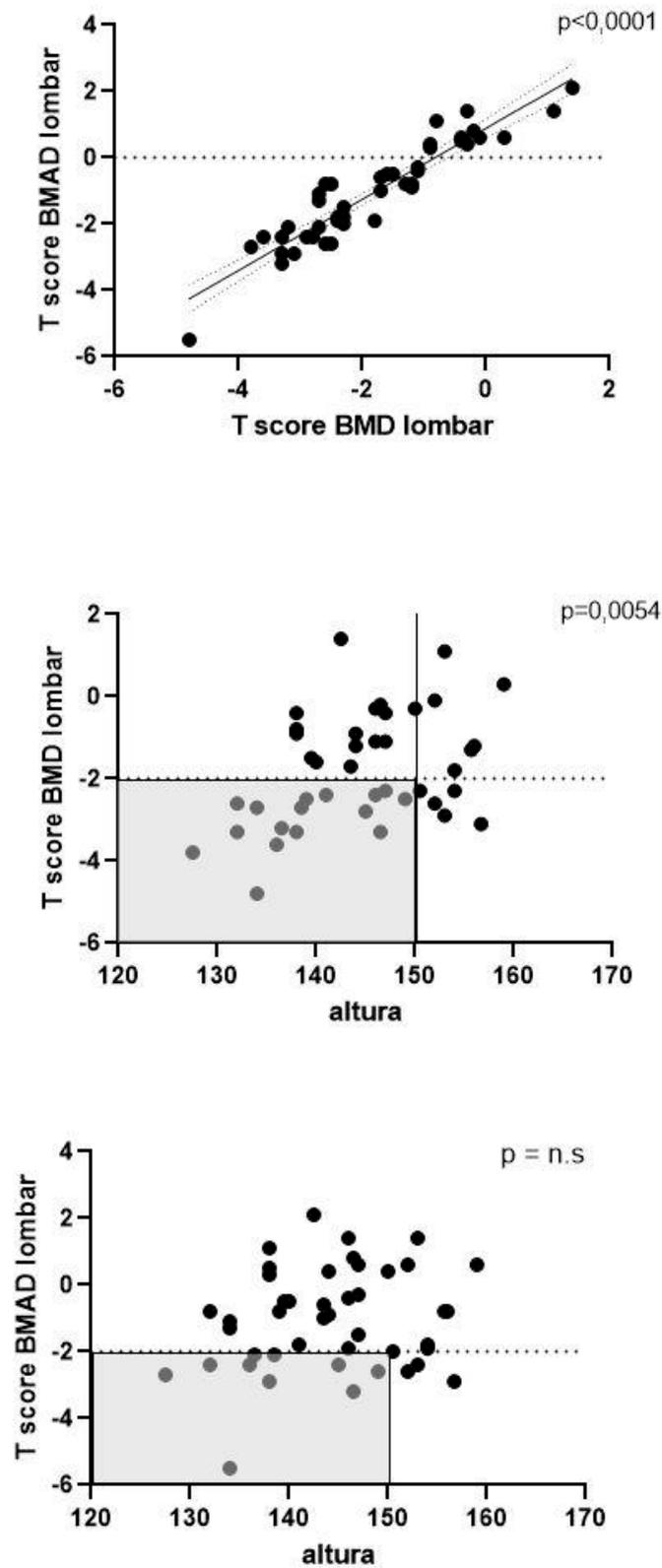


Figura 5 – Correlação entre os valores de T escore da BMD e da BMAD da coluna lombar (L1-L4) com a altura em pacientes com Síndrome de Turner (n=46)

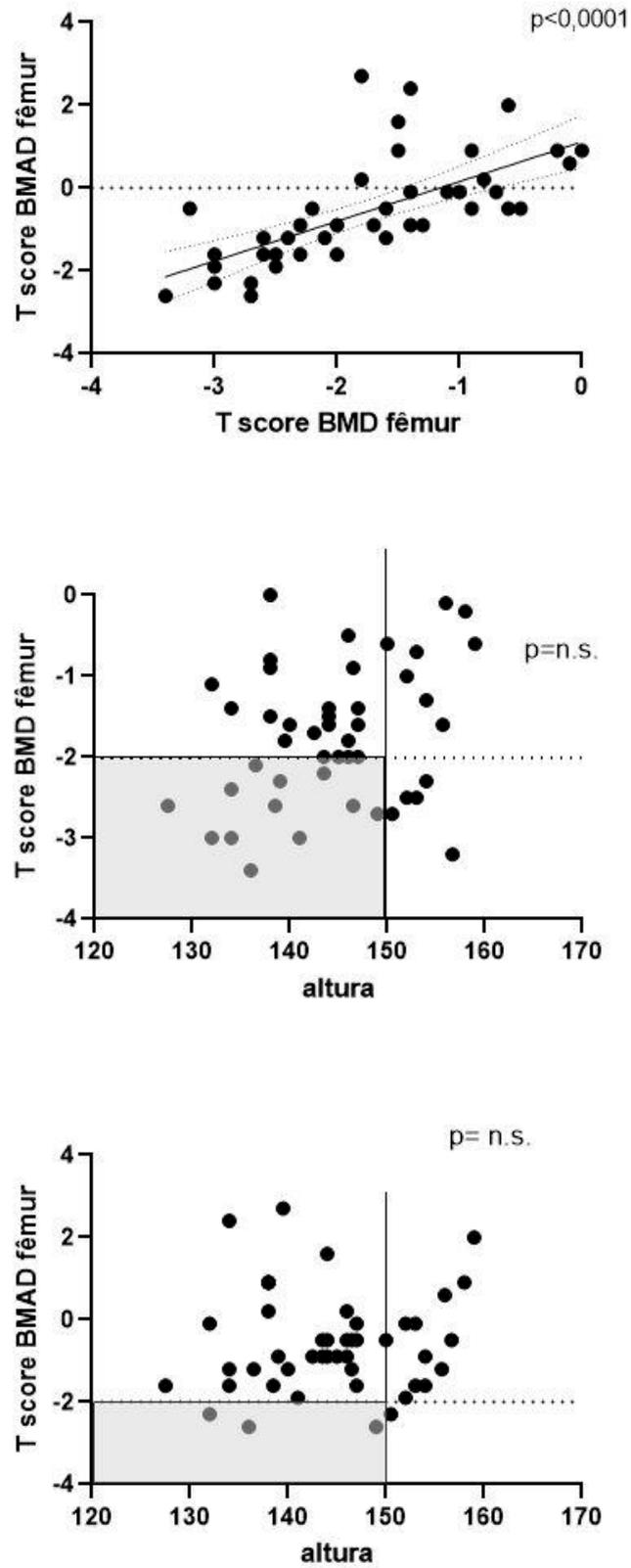


Figura 6 – Correlação entre os valores de T escore da BMD e da BMAD do fêmur (colo) com a altura em pacientes com Síndrome de Turner (n=46)

A figura 6 apresenta a análise comparativa dos valores de T escore de BMD vs. BMAD no colo do fêmur ($P=0,0093^{**}$) e na coluna lombar ($P=0,017^{*}$) das pacientes com ST e com altura inferior a 150 cm e idade superior a 50 anos (média de idade 57,2 anos, $n=4$). Pela análise da BMD de colo do fêmur, duas (50%) pacientes apresentam T escore de BMD fêmur (colo) abaixo de -2,5, 1 (25%) apresenta entre -1 e -2,5 e 1 (50%) acima de -1, mas após o cálculo da BMAD, nenhuma paciente apresentou valores abaixo de -2,5. Quanto aos resultados da coluna lombar, todas apresentam T escore de BMD coluna lombar (L1-L4) abaixo de -2,5, mas após o cálculo da BMAD, 2 (50%) pacientes apresentam T escore coluna lombar (L1-L4) abaixo de -2,5 e 2 (50%) apresentam T escore de BMAD entre -1 e -2,5. A análise diagnóstica da densitometria encontra-se na figura 7.

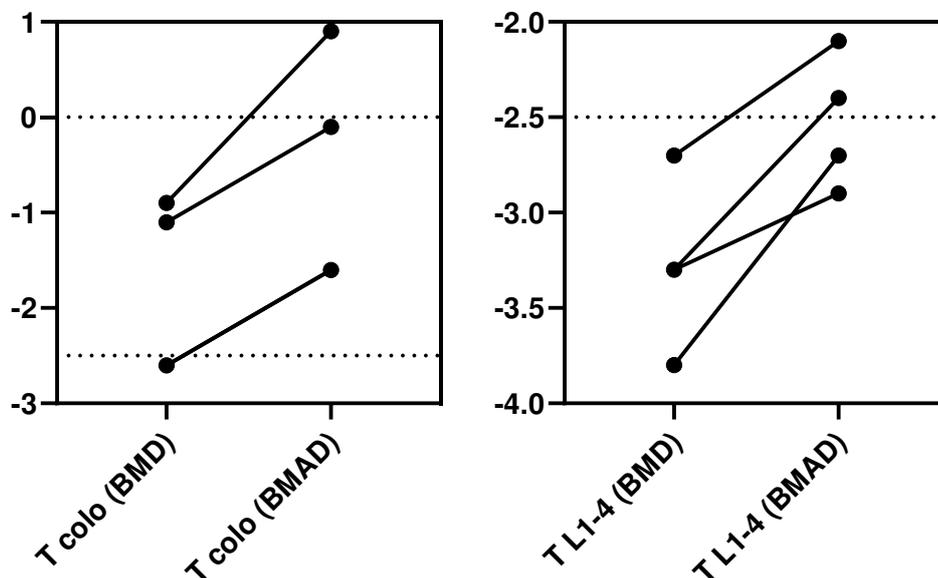


Figura 7 - Comparação dos valores de T escore de BMD e BMAD do colo do fêmur ($P=0,0093^{**}$) e da coluna lombar ($P=0,017^{*}$) das pacientes com Síndrome de Turner, altura < 150 cm e idade > 50 anos ($n=4$)

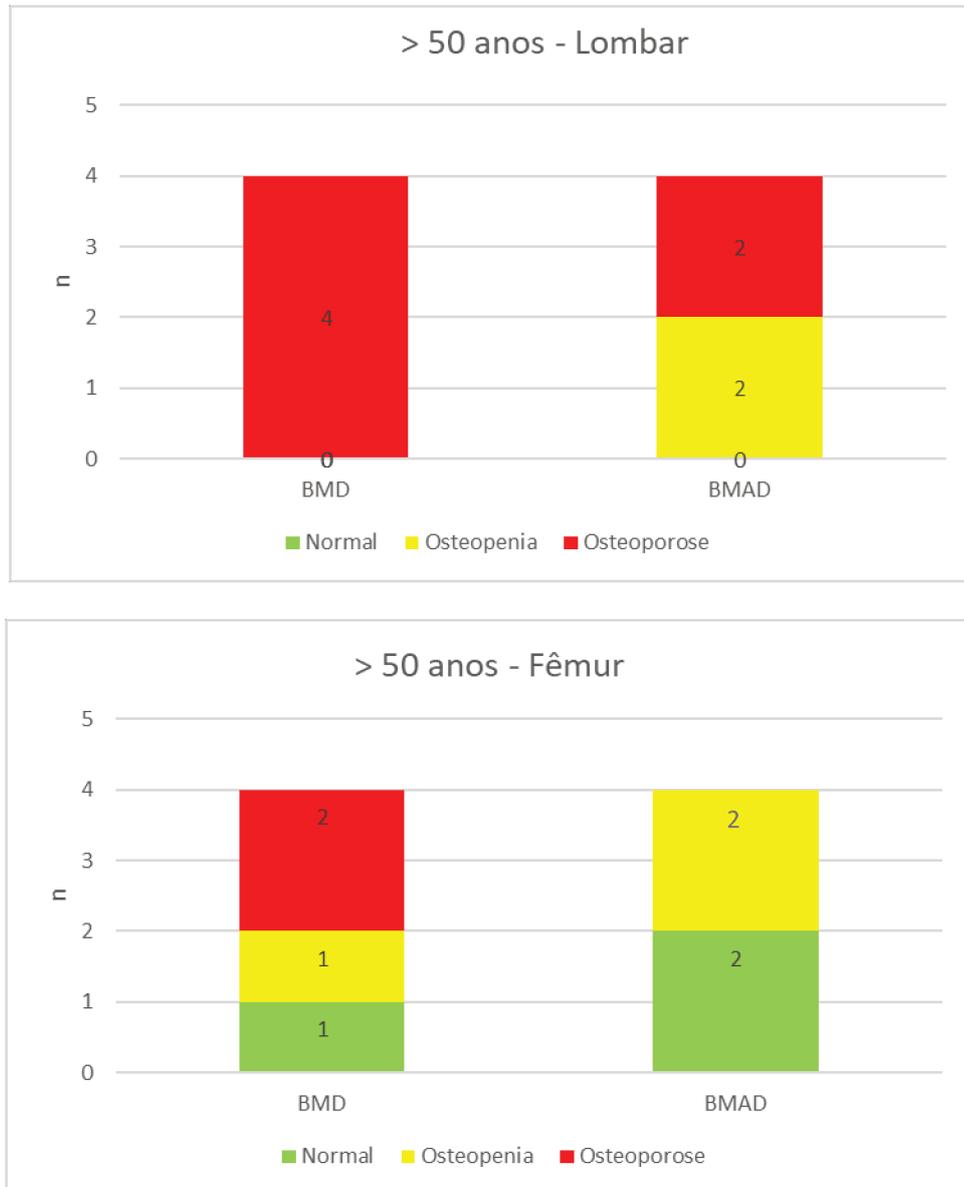


Figura 8 - Análise diagnóstica da densitometria em pacientes com ST com altura < 150 cm e idade > 50 anos (n=4)

A figura 8 apresenta a análise comparativa dos valores de T escore de BMD vs. BMAD no colo do fêmur ($P=0,0019$) e na coluna lombar ($P<0,0001$) das pacientes com ST e com altura inferior a 150 cm e idade inferior a 50 anos (média de idade 30,3 anos, $n=29$). Os valores de Z escore de BMD da coluna lombar estavam abaixo de -2 em 13 (44%) pacientes. Após o cálculo da BMAD da coluna lombar, 6 (20%) apresentam Z abaixo de -2. Em relação ao BMD do colo femoral, 19 (34%) pacientes apresentam Z escore abaixo de -2. Após o cálculo do BMAD do colo, apenas 3 (10%) pacientes apresentam Z escore abaixo de -2. A análise diagnóstica da densitometria encontra-se na figura 9.

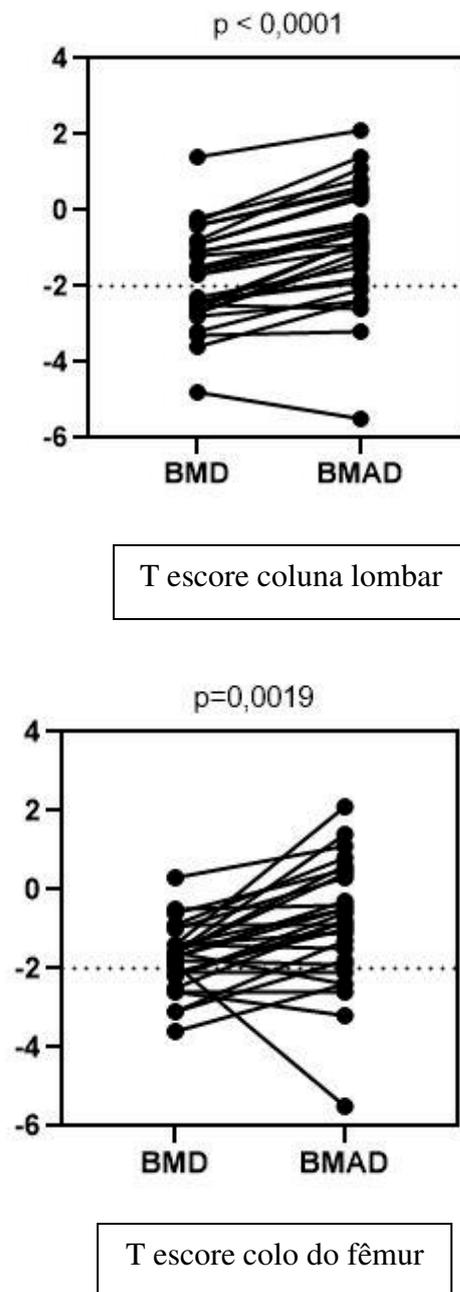


Figura 9 - Comparação dos valores de T escore de BMD e BMAD do colo do fêmur ($P < 0,0019$) e da coluna lombar ($P < 0,0001^{****}$) das pacientes com Síndrome de Turner, altura < 150 cm e idade entre 20-50 anos ($n=29$)

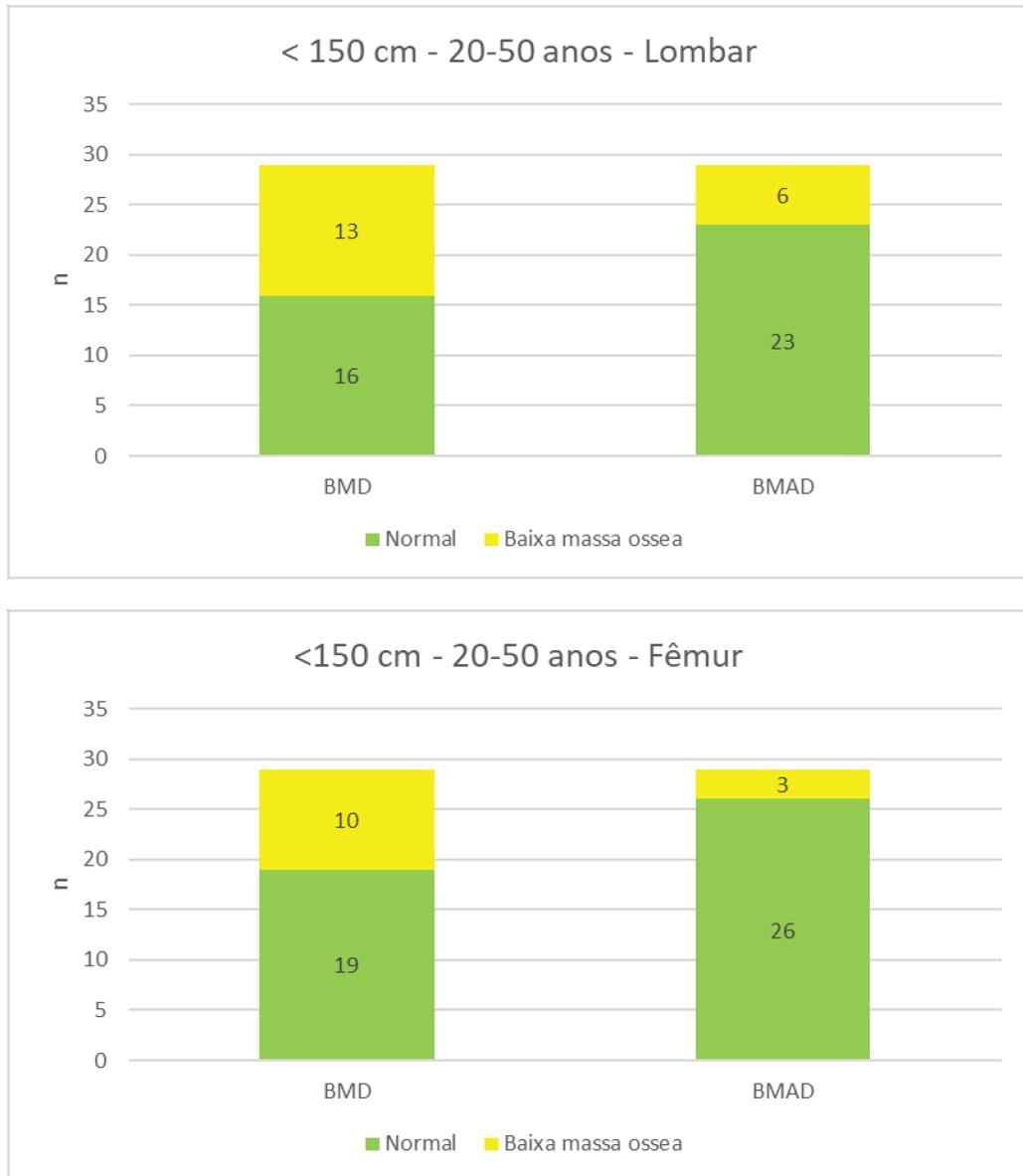


Figura 10 - Análise diagnóstica da densitometria em pacientes com ST com altura < 150 cm e idade entre 20-50 anos (n=29)

A figura 10 apresenta a análise comparativa dos valores de T escore de BMD vs. BMAD no colo do fêmur ($P=0,0033$) e na coluna lombar ($P=0,0004$) das pacientes com ST e com altura superior a 150 cm e idade inferior a 50 anos (média de idade 27,4 anos, $n=13$). Os valores de Z escore de BMD da coluna lombar abaixo de -2 foram observados em 5 (38%) pacientes. Após o cálculo da BMAD da coluna lombar, 4 (30%) apresentam Z abaixo de -2. Em relação a BMD do colo femoral, 5 (38%) apresentam Z escore abaixo de -2. Após o cálculo do BMAD do colo, somente uma (8%) paciente apresentou Z escore abaixo de -2. A análise diagnóstica da densitometria encontra-se na figura 11.

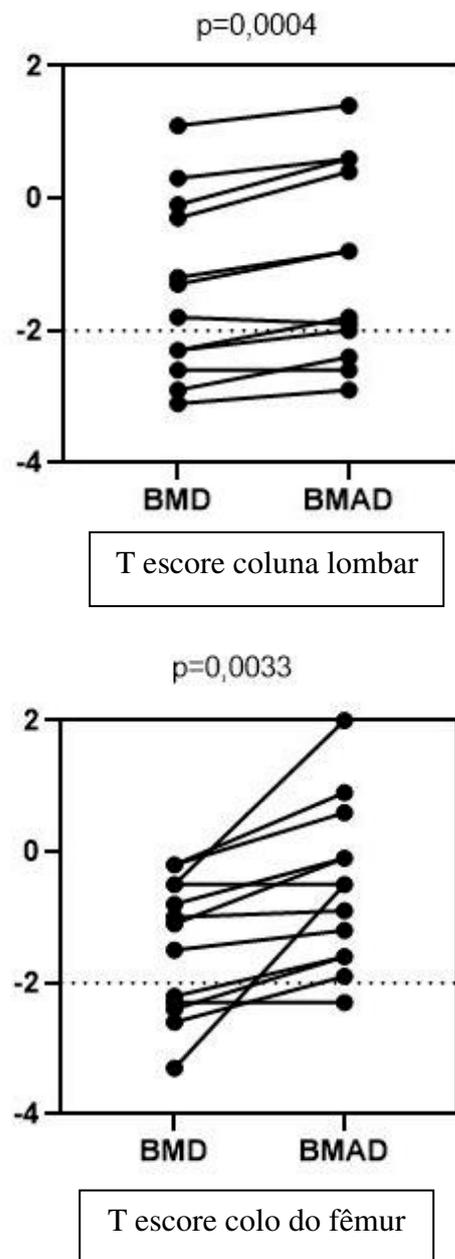


Figura 11 - Comparação dos valores de T escore de BMD e BMAD da coluna lombar ($P=0,0004^{***}$) e do colo do fêmur ($P= 0,0033^{**}$) das pacientes com ST, altura ≥ 150 cm e idade entre 20-50 anos ($n=13$)

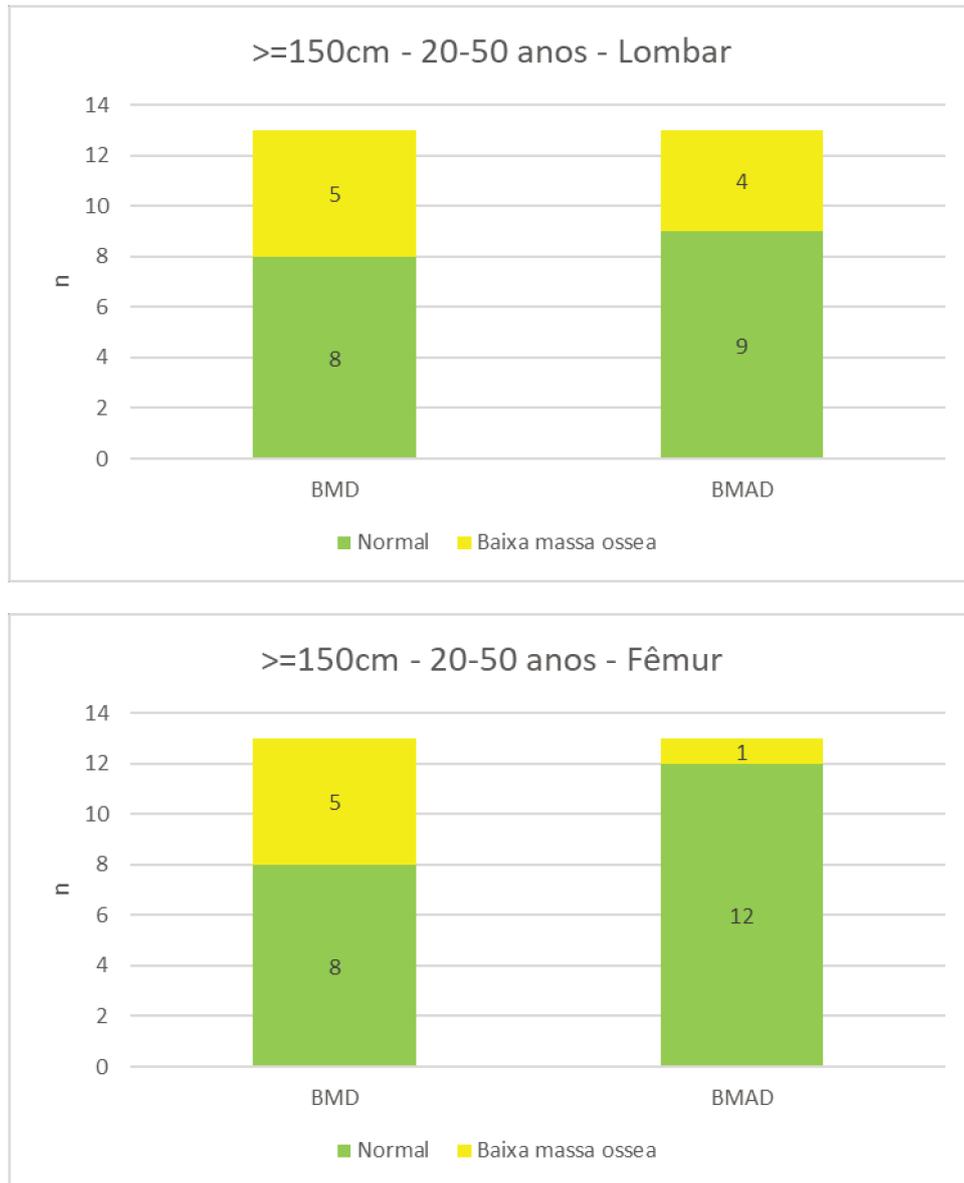


Figura 12 - Análise diagnóstica da densitometria em pacientes com ST com altura ≥ 150 cm e idade entre 20-50 anos (n=13)

Considerando os dados obtidos pela BMD em toda a amostra, o diagnóstico de baixa massa óssea/osteopenia ou osteoporose seria atribuído na coluna lombar a 22 (47,8%) pacientes e no colo do fêmur em 18 (39,1%) pacientes. Entretanto, se analisadas pela BMAD, esse número se reduz para 14 (30,4%) em coluna lombar e 6 (13%) em colo do fêmur.

Cinco (11%) pacientes apresentaram fraturas. Apenas uma paciente (P1) teve fratura por fragilidade, aos 25 anos, na região metafisária da tíbia após uma queda da própria altura. Essa paciente tem altura acima de 150 cm e sua

densitometria revelou Z escore abaixo de -2 em coluna lombar e fêmur. Quatro pacientes (P2, P3, P4 e P5) referiram histórico de fraturas que foram relacionadas a algum trauma e assim descritas: P2, aos 20 anos, em tornozelo, após um atropelamento por uma moto; P3, aos 32 anos, em fêmur após um acidente de moto; P4, aos 8 anos, teve uma fratura de punho após um trauma com uma cadeira de ferro; e P5, em dedo do pé. A frequência de fraturas em geral nas pacientes com ou sem perda auditiva (n=38) foi de 13,8% e 11,1%, respectivamente, e não houve associação significativa entre qualquer fratura e qualquer grau de perda auditiva.

6.4. Análise da composição corporal e da densidade óssea por subgrupos de cariótipos

Na análise comparativa por subtipos de cariótipos, encontramos diferenças significantes na composição corporal, com maior massa gorda de tronco, maior razão massa gorda de tronco/massa gorda total, maior razão A/G, com predomínio androide e maior FMR naquelas que apresentavam alteração estrutural do X, quando comparada com aquelas com monossomia ou com mosaïcismo (Tabela 10). Na análise *pós-hoc*, dos grupos de cariótipos 2 a 2, observou-se que o subgrupo alteração estrutural do X quando comparado ao subgrupo monossomia apresentou a composição corporal alterada de forma significativa estatisticamente em muitas variáveis, incluindo maior massa gorda total, percentual de gordura, FMI, VAT, percentual de gordura do tronco, percentual de gordura androide, massa gorda do tronco, taxa A/G e FMR. Houve maior percentual de obesas no grupo alteração estrutural do X (31%) do que na monossomia (8.0%). A razão do percentual de gordura do tronco dividida pelo percentual de gordura dos membros inferiores, também conhecido por *Fat Mass Ratio* (FMR) foi diferente por cariótipo (p 0.042) e na análise *pós-hoc* 2 a 2, os valores médios de FMR foram significativamente maiores no grupo com alteração estrutural do X comparado ao mosaïcismo (p 0.021). Não se observou diferença estatisticamente significativa quanto aos parâmetros de densidade mineral óssea areal ou aparente quando analisado os 3 subgrupos de cariótipos (Tabela 11). Quando analisado *pós-hoc* 2 a 2, houve diferença significativa nos valores de BMAD do colo do fêmur (p 0.032) e T escore do colo pelo BMAD (p 0.035) entre os grupos alteração estrutural do X e monossomia.

Tabela 10: Tabela de variáveis da composição corporal por grupos cariótipos (n: 46)

Variáveis	Alteração estrutural do X N = 13 ¹	Monossomia N = 25 ¹	Mosaicismo N = 8 ¹	Valor p ²
Idade atual (anos)	30 ± 10 (30)	32 ± 12 (28)	35 ± 10 (37)	0,402
Massa gorda total (g)	24759 ± 7657 (25191)	19302 ± 6294 (16550)	24510 ± 11587 (22432)	0,110
Percentual de gordura total (%)	43 ± 5 (43)	39 ± 5 (39)	41 ± 9 (40)	0,163
FMI (kg/m ²)	11,6 ± 3,6 (11,2)	9,3 ± 2,7 (9,1)	11,6 ± 5,0 (9,7)	0,172
VAT (g)	667 ± 452 (673)	362 ± 220 (329)	535 ± 405 (472)	0,127
VAT (cm ³)	707 ± 479 (713)	384 ± 233 (349)	567 ± 430 (500)	0,127
massa magra total (g)	30826 ± 5301 (31333)	28239 ± 5287 (27622)	30724 ± 4976 (30810)	0,243
LMI (kg/m ²)	14,46 ± 2,18 (13,47)	13,58 ± 1,72 (13,16)	14,71 ± 1,16 (14,70)	0,123
RSMI (kg/m ²)	6,24 ± 1,18 (6,01)	5,69 ± 0,97 (5,45)	6,33 ± 0,86 (6,36)	0,144
Percentual de gordura braços (%)	46 ± 6 (46)	43 ± 6 (44)	45 ± 12 (46)	0,618
Percentual de gordura pernas (%)	43,8 ± 6,6 (44,0)	41,5 ± 4,9 (41,7)	41,0 ± 8,4 (41,0)	0,604
Percentual de gordura tronco (%)	44 ± 6 (45)	39 ± 7 (38)	43 ± 10 (42)	0,105
Percentual de gordura androide (%)	46 ± 7 (45)	39 ± 9 (39)	44 ± 13 (42)	0,111
Percentual de gordura ginoide (%)	45,1 ± 5,7 (46,9)	43,9 ± 5,4 (44,6)	44,6 ± 8,5 (43,8)	0,960
Massa gorda (tronco) (g)	12503 ± 4488 (12436)	8757 ± 3791 (7753)	12696 ± 6303 (11642)	0,027
Massa gorda no tronco/ Massa gorda total	0,50 ± 0,05 (0,50)	0,45 ± 0,11 (0,46)	0,51 ± 0,03 (0,51)	0,042
Taxa A/G	1,01 ± 0,11 (1,03)	0,88 ± 0,16 (0,87)	0,96 ± 0,14 (0,99)	0,022
FMR	1,02 ± 0,13 (1,00)	0,93 ± 0,13 (0,92)	1,05 ± 0,09 (1,07)	0,042
IMC (kg/m ²)	27,1 ± 5,4 (26,4)	23,8 ± 4,2 (23,1)	27,2 ± 5,7 (25,1)	0,113
Distribuição IMC				0,172
IMC Normal	5 (38%)	17 (68%)	4 (50%)	
IMC Sobrepeso	4 (31%)	6 (24%)	1 (12%)	
IMC Obeso	4 (31%)	2 (8,0%)	3 (38%)	
Distribuição FMI				0,302
FMI Normal	4 (31%)	12 (48%)	4 (50%)	
FMI Sobrepeso	5 (38%)	10 (40%)	1 (12%)	
FMI Obeso	4 (31%)	3 (12%)	3 (38%)	

¹Média ± Desvio Padrão (Mediana); ²Teste de Kruskal-Wallis; Teste exato de Fisher

Tabela 11: Tabela de variáveis da densidade mineral óssea por grupos cariótipos (n: 46)

Variáveis	Alter, estrutural do X, N = 13 ¹	Monossomia N = 25 ¹	Mosaicismo N = 8 ¹	Valor p ²
Idade Atual (anos)	30 ± 10 (30)	32 ± 12 (28)	35 ± 10 (37)	0,402
Altura (cm)	146 ± 8 (144)	144 ± 7 (146)	144 ± 10 (144)	0,789
Z-score Alt final	-2,65 ± 1,19 (-2,97)	-3,00 ± 1,09 (-2,66)	-2,95 ± 1,55 (-2,90)	0,796
BMD L1-L4 (g/cm²)	1,02 ± 0,13 (1,02)	0,94 ± 0,14 (0,88)	0,93 ± 0,27 (0,94)	0,206
T-score lombar	-1,33 ± 1,08 (-1,30)	-2,01 ± 1,18 (-2,40)	-2,05 ± 2,22 (-2,00)	0,205
Z-score lombar	-1,28 ± 0,99 (-1,30)	-1,92 ± 1,14 (-2,30)	-1,95 ± 2,14 (-2,00)	0,183
BMD colo (g/cm²)	0,82 ± 0,11 (0,82)	0,76 ± 0,11 (0,75)	0,85 ± 0,14 (0,81)	0,199
T-score colo	-1,54 ± 0,82 (-1,60)	-1,99 ± 0,81 (-2,10)	-1,38 ± 0,99 (-1,60)	0,191
Z-score colo	-1,36 ± 1,02 (-1,60)	-1,79 ± 0,95 (-1,80)	-1,08 ± 0,68 (-1,30)	0,106
BMAD L1-L4 (g/cm³)	0,32 ± 0,04 (0,31)	0,29 ± 0,04 (0,28)	0,29 ± 0,07 (0,28)	0,238
T-SCORE BMAD L1-L4 (UK)	-0,45 ± 1,41 (-0,50)	-1,25 ± 1,23 (-1,50)	-1,62 ± 2,56 (-1,60)	0,207
BMAD L2-L4 (g/cm³)	0,162 ± 0,024 (0,161)	0,148 ± 0,021 (0,142)	0,146 ± 0,040 (0,145)	0,258
T-SCORE BMAD L2-L4	-0,15 ± 1,22 (-0,20)	-0,82 ± 1,04 (-1,10)	-0,92 ± 1,98 (-0,95)	0,268
BMAD COLO FEMUR (g/cm³)	0,17 ± 0,04 (0,16)	0,15 ± 0,03 (0,15)	0,17 ± 0,03 (0,16)	0,102
T-SCORE COLO BMAD	-0,05 ± 1,31 (-0,50)	-0,94 ± 1,16 (-0,90)	-0,25 ± 1,14 (-0,70)	0,102
¹ Média ± Desvio Padrão (Mediana); ² Teste de Kruskal-Wallis; Teste exato de Fisher				

6.5. Análise da composição corporal e densidade óssea quanto ao tratamento com GH

Quanto ao uso de GH, houve diferença estatisticamente significativa na média de idade por ocasião da realização da densitometria entre os grupos tratado e não tratado (Figura 12). No grupo que usou GH (n=19), as pacientes tinham uma mediana de idade de 24,4 anos (mínimo de 20 e máximo de 40 anos) e todas necessitaram de estrogênio para indução puberal. Enquanto no grupo não tratado (n = 27) as pacientes apresentavam uma mediana de idade de 35,3 anos (mínimo de 21 anos e máximo de 69 anos) e 4 tiveram menarca espontânea. A mediana de

idade de início de reposição estrogênica naquelas sem menarca espontânea foi de 15 anos no grupo tratado com GH e de 16,5 anos no grupo não tratado com GH, sem diferença estatisticamente significativa.

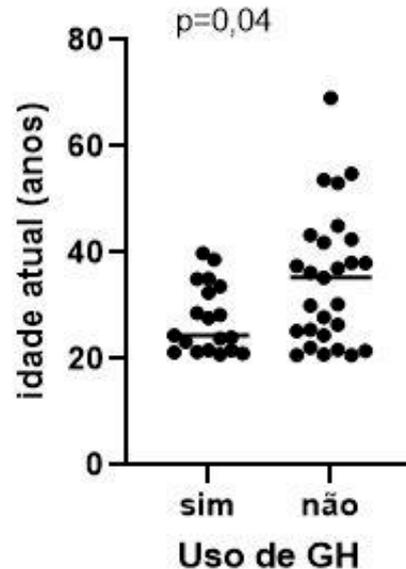


Figura 13 – Distribuição da idade das pacientes na ocasião da realização da densitometria quanto ao tratamento com GH (n=46).

Assim, para avaliar os parâmetros de composição corporal e densidade mineral óssea das pacientes quanto ao uso de GH foi feita uma análise de subgrupo incluindo somente as pacientes que não tiveram menarca espontânea e com idade de 20 a 41.5 anos (intervalo correspondente a mediana + 1 desvio padrão da idade de todas as pacientes que não usaram GH). Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes nos parâmetros de composição corporal (Tabela 12) e densidade mineral óssea (Tabela 13).

Tabela 12: Tabela de variáveis da composição corporal separadas por de tratadas ou não com GH (todas as pacientes de 20-41.5 anos e submetidas a indução puberal)

Variáveis	N	GH		Valor p ²
		Usou, N = 19 ¹	Nunca Usou, N = 16 ¹	
Idade atual (anos)	35	27.5 ± 6.4 (24.4)	27.9 ± 6.9 (25.8)	0,934
Massa gorda total (g)	35	21175 ± 7614 (22036)	22928 ± 8361 (19138)	0,422
Percentual de gordura total (%)	35	40 ± 6 (43)	41 ± 7 (40)	0,728
FMI (kg/m ²)	35	10,0 ± 3,4 (10,8)	10,6 ± 3,6 (9,2)	0,707
VAT (g)	35	514 ± 383 (497)	409 ± 315 (323)	0,466
VAT (cm ³)	35	545 ± 405 (527)	433 ± 334 (342)	0,466
Massa magra total (g)	35	28448 ± 5294 (28459)	30752 ± 4880 (31792)	0,193
LMI (kg/m ²)	35	13,51 ± 1,99 (12,91)	14,28 ± 1,44 (14,50)	0,169
RSMI (kg/m ²)	35	5,65 ± 1,12 (5,52)	6,28 ± 0,79 (6,24)	0,051
Percentual de gordura braços (%)	35	44,7 ± 6,1 (45,9)	43,9 ± 8,0 (44,2)	0,540
Percentual de gordura pernas (%)	35	42,2 ± 5,3 (43,0)	42,6 ± 6,9 (41,1)	0,766
Percentual de gordura tronco (%)	35	41 ± 8 (45)	41 ± 8 (39)	0,766
Percentual de gordura androide (%)	35	42 ± 10 (45)	41 ± 10 (40)	0,608
Percentual de gordura ginoide (%)	35	44,6 ± 5,4 (46,9)	44,7 ± 6,3 (44,6)	0,778
massa gorda - em tronco (g)	35	9936 ± 4886 (9929)	11006 ± 4740 (9511)	0,635
Massa gorda no tronco/Massa gorda total	35	0,47 ± 0,12 (0,48)	0,47 ± 0,05 (0,48)	0,422
Taxa A/G (androide/ ginoide)	35	0,94 ± 0,14 (0,97)	0,91 ± 0,15 (0,91)	0,703
IMC (kg/m ²)	35	24,4 ± 5,3 (24,2)	25,8 ± 4,3 (24,3)	0,371
Distribuição IMC	35			>0,999
Normal		11 (58%)	9 (56%)	
Sobrepeso		5 (26%)	4 (25%)	
Obeso		3 (16%)	3 (19%)	
Distribuição FMI	35			>0,999
Normal		7 (37%)	7 (44%)	
Sobrepeso		8 (42%)	6 (38%)	
Obeso		4 (21%)	3 (19%)	
Fat Mass Ratio	35	0,97 ± 0,11 (0,99)	0,97 ± 0,14 (1,01)	0,987

¹Média ± Desvio Padrão (Mediana); ²Teste de soma de postos de Wilcoxon; Wilcoxon rank sum exact test; Teste exato de Fisher

Tabela 13: Tabela de variáveis da densidade mineral óssea por grupos de tratadas ou não com GH (todas as pacientes de 20-41.5 anos e submetidas a indução puberal)

Variáveis	N	GH		Valor p ²
		Usou, N = 19 ¹	Nunca Usou, N = 16 ¹	
Idade atual (anos)	35	27,5 ± 6,4 (24,4)	27,9 ± 6,9 (25,8)	0,934
BMD L1-L4 (g/cm ²)	34	0,97 ± 0,15 (0,89)	0,98 ± 0,15 (0,98)	0,808
T-score lombar	34	-1,71 ± 1,29 (-2,40)	-1,63 ± 1,23 (-1,70)	0,808
Z-score lombar	34	-1,71 ± 1,29 (-2,40)	-1,63 ± 1,23 (-1,70)	0,808
BMAD L1-L4 (g/cm ³)	34	0,30 ± 0,04 (0,30)	0,31 ± 0,04 (0,30)	0,890
T-SCORE BMAD L1-L4	34	-0,89 ± 1,44 (-0,80)	-0,84 ± 1,35 (-0,80)	0,876
BMAD L2-L4 (g/cm ³)	34	0,155 ± 0,024 (0,152)	0,155 ± 0,023 (0,154)	0,729
T-SCORE BMAD L2-L4	34	-0,48 ± 1,22 (-0,60)	-0,46 ± 1,14 (-0,50)	0,742
BMD colo (g/cm ²)	35	0,76 ± 0,12 (0,79)	0,83 ± 0,13 (0,78)	0,230
T-score colo	35	-1,97 ± 0,85 (-1,80)	-1,52 ± 0,95 (-1,85)	0,233
Z-score colo	35	-1,89 ± 0,88 (-1,70)	-1,45 ± 0,98 (-1,55)	0,226
BMAD COLO FEMUR (g/cm ³)	35	0,15 ± 0,04 (0,15)	0,16 ± 0,02 (0,15)	0,777
T-SCORE COLO BMAD	35	-0,68 ± 1,44 (-0,90)	-0,64 ± 0,84 (-0,90)	0,777
BMD corpo total (g/cm ²)	34	0,93 ± 0,13 (0,95)	0,99 ± 0,11 (0,96)	0,187
T-score corpo total	34	-1,46 ± 1,28 (-1,30)	-0,84 ± 1,14 (-1,20)	0,187
Z-score corpo total	34	-1,46 ± 1,28 (-1,30)	-0,84 ± 1,14 (-1,20)	0,187
Altura (cm)	35	145 ± 7 (146)	146 ± 7 (146)	0,607
Z escore Altura final	35	-2,82 ± 1,13 (-2,66)	-2,60 ± 1,08 (-2,62)	0,607
Z escore Altura Alvo	27	-1,17 ± 0,80 (-1,29)	-1,12 ± 0,97 (-1,29)	0,786
Tempo de TRE (anos)	33	12,1 ± 5,1 (9,7)	9,5 ± 6,8 (7,5)	0,146
Idade de início da TRE (anos)	34	15,7 ± 3,9 (15,0)	17,2 ± 3,1 (16,5)	0,089

¹Média ± Desvio Padrão (Mediana);

²Teste de soma de postos de Wilcoxon; Wilcoxon rank sum exact test; Teste exato de Fisher

6.6. Análise da composição corporal e densidade óssea das pacientes com ST versus controle

Na tabela 14 encontram-se as características da composição corporal em

pacientes com ST, comparadas com um grupo controle de pacientes sem ST, pareadas por idade.

Em relação ao IMC, 24 (55%) das pacientes com ST eram eutróficas (IMC abaixo de 25), 8 (18%) eram obesas (IMC a partir de 30), 12 (27%) tinham sobrepeso. Conforme exposto na tabela, composição corporal variou de forma significativa em praticamente todos os parâmetros analisados.

Contudo, como havia diferença estatisticamente significativa na classificação do IMC entre os dois grupos, foi feita uma nova análise comparativa apenas em pacientes eutróficas de ambos os grupos (Tabela 15) pareadas por idade e IMC. Nota-se uma diferença clinicamente significativa com as pacientes com ST quando comparadas ao grupo controle sem ST, sendo as pacientes com ST apresentam maior massa gorda, menor massa magra, menor LMI, menor RSMI, maior VAT (g e cm³), maior taxa A/G e maior percentual de gordura em todos os segmentos corporais.

Não houve significância estatística entre o tempo de uso de estrógeno distribuído quanto ao uso de GH. Ao comparar as médias dos parâmetros de densidade mineral óssea (BMD, BMAD do colo e da coluna lombar e T escores pelo BMD ou BMAD do colo e da coluna lombar) em pacientes que haviam feito a indução puberal com estrógeno oral ou transdérmico não encontramos diferença estatisticamente significativa. Ao correlacionar a altura final com o tipo de estrógeno usado a indução puberal (estrógeno oral ou transdérmico) não encontramos diferença estatisticamente significativa.

Tabela 14: Tabela de variáveis da composição corporal comparadas grupo ST versus controle sem ST

Variáveis	Controle, N = 80 ¹	Turner, N = 46 ¹	Valor p ²
Idade atual (anos)	32 ± 9 (30)	32 ± 11 (28)	0,465
IMC (kg/m ²)	22,8 ± 2,9 (22,5)	25,3 ± 5,0 (24,1)	0,007
Massa gorda total (g)	20779 ± 5174 (20132)	21750 ± 8059 (20054)	0,992
Percentual gordura total (%)	34 ± 6 (33)	40 ± 6 (41)	<0,001
Massa magra total (g)	36999 ± 5780 (37221)	29402 ± 5282 (28724)	<0,001
FMI (kg/m ²)	7,8 ± 2,2 (7,5)	10,4 ± 3,6 (9,6)	<0,001
LMI (kg/m ²)	14,17 ± 1,60 (13,98)	14,03 ± 1,82 (13,43)	0,502
RSMI (kg/m ²)	6,40 ± 0,81 (6,28)	5,96 ± 1,04 (5,92)	0,014
VAT (g)	238 ± 199 (186)	478 ± 352 (370)	<0,001
VAT (cm ³)	253 ± 211 (197)	507 ± 373 (392)	<0,001
Taxa A/G	0,79 ± 0,14 (0,80)	0,93 ± 0,15 (0,93)	<0,001
Percentual de gordura – braços (%)	37 ± 7 (37)	44 ± 7 (45)	<0,001
Percentual de gordura – pernas (%)	36,8 ± 6,2 (36,1)	42,0 ± 6,0 (41,5)	<0,001
Percentual de gordura – tronco (%)	33 ± 7 (32)	41 ± 8 (41)	<0,001
Percentual de gordura – ginoide (%)	39,5 ± 6,3 (39,0)	44,4 ± 6,0 (44,5)	<0,001
Percentual de gordura – androide (%)	32 ± 9 (31)	42 ± 10 (42)	<0,001
Classificação IMC			<0,001
Eutrófico	74 (94%)	24 (55%)	
Obeso	2 (2,5%)	8 (18%)	
Sobrepeso	3 (3,8%)	12 (27%)	
Altura	1,62 ± 0,06 (1,62)	1,45 ± 0,08 (1,45)	<0,001
Circunferência abdominal	79 ± 8 (78)	83 ± 12 (80)	0,130

¹Média ± Desvio Padrão (Mediana); ²Teste de soma de postos de Wilcoxon

Tabela 15: Tabela de variáveis da composição corporal comparadas grupo ST versus controle sem ST, apenas as eutróficas.

Variáveis	Controle, N = 74 ¹	Turner, N = 26 ¹	Valor p ²
Idade atual (anos)	31 ± 8 (29)	31 ± 11 (26)	0,326
IMC (kg/m ²)	22,24 ± 1,55 (22,32)	21,62 ± 2,04 (21,85)	0,229
Massa gorda total (g)	20124 ± 4186 (19,850)	16196 ± 3718 (15764)	<0,001
Percentual gordura total (%)	33,4 ± 5,6 (33,2)	36 ± 4 (36)	0,014
Massa magra total (g)	36642 ± 5796 (37144)	26603 ± 3941 (25813)	<0,001
FMI (kg/m ²)	7,49 ± 1,39 (7,40)	7,88 ± 1,51 (7,74)	0,311
LMI (kg/m ²)	13,98 ± 1,41 (13,88)	12,92 ± 1,11 (12,89)	<0,001
RSMI (kg/m ²)	6,30 ± 0,74 (6,20)	5,36 ± 0,74 (5,32)	<0,001
VAT (g)	216 ± 167 (177)	294 ± 198 (264)	0,039
VAT (cm ³)	228 ± 177 (188)	312 ± 210 (280)	0,040
Taxa A/G	0,78 ± 0,14 (0,79)	0,88 ± 0,16 (0,88)	0,012
Percentual de gordura – braços (%)	36 ± 6 (37)	41 ± 6 (40)	0,003
Percentual de gordura – pernas (%)	36,4 ± 5,8 (35,7)	39,1 ± 4,5 (39,8)	0,020
Percentual de gordura – tronco (%)	32 ± 7 (32)	37 ± 6 (37)	0,008
Percentual de gordura – ginoide (%)	39,2 ± 6,2 (38,7)	41,0 ± 4,6 (39,9)	0,163
Percentual de gordura – androide (%)	32 ± 9 (30)	36 ± 7 (36)	0,018
Classificação IMC Eutrófico	74 (100%)	26 (100%)	
Altura (cm)	1,63 ± 0,06 (1,62)	1,43 ± 0,08 (1,44)	<0,001
Circunferência abdominal (cm)	77,7 ± 5,5 (78,0)	74,1 ± 7,2 (74,0)	0,013

¹Média ± Desvio Padrão (Mediana); ²Teste de soma de postos de Wilcoxon

7. Discussão

Trata-se do primeiro estudo sobre composição corporal e densidade óssea de pacientes com ST no nordeste brasileiro. Do nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo brasileiro que compara diversos parâmetros de composição corporal, incluindo medidas abrangentes de adiposidade regional e tecido adiposo visceral, em pacientes com ST eutróficas (IMC normal) com controles locais, sem diagnóstico de ST, pareadas por idade e IMC.

Foram incluídas somente pacientes adultas, com idade acima de 20 anos, que teoricamente já alcançaram o pico de massa óssea. Quanto ao cariótipo observamos que a monossomia foi o tipo mais frequente, seguido por alteração estrutural do X e mosaicismos. Na literatura, a frequência descrita é de 40-50% de monossomia, em torno de 35% de mosaicismos e 15% de alteração estrutural do X (GRAVHOLT, 2017). Assim, houve um maior percentual de alteração estrutural do X na amostra apresentada do que encontrado em amostras mundiais.

A média de idade na primeira consulta, de 18 anos, e a média de idade na ocasião do cariótipo, de 22 anos, demonstra um atraso no diagnóstico da ST e no encaminhamento a um serviço terciário de atendimento. O diagnóstico precoce de ST é importante para facilitar o manejo adequado, incluindo o início do tratamento com GH para a baixa estatura e o início da TRE em idades oportunas.

A maioria das pacientes apresentava as características fenotípicas mais comuns da ST como o cúbito valgo, a implantação de cabelos em tridente, o palato ogival, a baixa estatura e o quarto metacarpo curto. A perda auditiva é uma característica comum da ST, e a elevada frequência na amostra demonstra a importância da realização de audiometria de rotina nessas pacientes. Alguns estudos anteriores relataram uma associação entre perda auditiva e taxa de fraturas, atribuindo à perda auditiva prejuízos na percepção da fala e na orientação espacial, aumentando o risco de queda e resultando maior risco de fraturas (IKEGAWA, 2022). No entanto, em nosso estudo não se observou relação entre perda auditiva e fraturas.

Todas as pacientes receberam TRE em alguma fase da vida, e a maioria

(93%) iniciou com idade igual ou superior a 13 anos semelhante ao observado na literatura e reflete atraso no início da indução puberal (NGUYEN, 2017). A maioria refere uso atual e regular da TRE. No entanto, por se tratar de um estudo transversal e de análise retrospectiva de prontuários, não é possível inferir a adesão à terapia estrogênica ao longo do tempo. Caso as pacientes tenham usado de forma irregular em anos anteriores, isso não foi quantificado nesse estudo. Em relação aos hábitos de vida, a maioria se declarou sedentária e com baixo consumo geral de laticínios.

Na análise dos parâmetros de composição corporal, o RSMI se correlacionou com a atividade física e o LMI com a atividade física e o escore lácteo, corroborando com a importância de exercícios físicos e do consumo da proteína do leite para a aquisição de massa magra. Outros estudos já ressaltam a importância de se estimular uma ingestão adequada de cálcio e vitamina D nas pacientes com ST (CLEEMANN, 2009).

De forma geral as pacientes apresentam uma baixa BMD e T e Z escore lombar e femoral. Na casuística apresentada, a frequência geral de baixa massa óssea/osteopenia ou osteoporose foi de 47,8% em coluna lombar e 39,1% em colo do fêmur, semelhante a encontrada na literatura, que descreve uma prevalência estimada de cerca de 45% de baixa BMD e osteopenia/osteoporose em mulheres com falência ovariana causada por ST (CHIARITO, 2020).

Entretanto esses valores melhoram quando ajustes apropriados são feitos para o tamanho reduzido do osso em ST, por meio do cálculo do BMAD. Embora a BMAD da coluna lombar e do colo do fêmur tenham se correlacionado positivamente com a BMD, o T escore pela BMD se associou significativamente com a altura. Esse dado teve maior relevância nas pacientes com altura abaixo de 150 cm. Essa influência da altura é minimizada quando se avalia a densidade mineral óssea pelo BMAD. A frequência geral de baixa massa óssea calculada pela BMAD, em nosso estudo foi 30,4% em coluna lombar e 13% em colo do fêmur. Assim, o uso da BMAD pode evitar um diagnóstico excessivo de baixa massa óssea ou osteopenia/osteoporose nas pacientes com ST. De fato, as análises da densidade óssea com uso da DXA têm levado a um diagnóstico superestimado de osteopenia/osteoporose devido a influência do tamanho do corpo na BMD areal (CHIARITO, 2020). Os dados de fraturas em ST são controversos, com estudos

anteriores demonstrando um alto risco de fratura em pacientes com ST, enquanto outros não encontram diferença significativa do risco de fratura em relação a população em geral (IKEGAWA, 2022). No presente estudo, apenas uma (2,1%) paciente apresentou histórico fratura por fragilidade.

Em nosso estudo, menarca espontânea se correlacionou positivamente com BMD da coluna lombar e BMAD de colo do fêmur. Na análise multivariada, no entanto essa correlação perdeu significância, possivelmente devido ao pequeno número de pacientes com menarca espontânea na amostra.

Um estudo realizado no Japão avaliou a relação entre a BMD e a idade de início da terapia estrogênica e da terapia combinada estrogênio e progesterona em 103 adultas jovens com ST (idade de 18 a 30 anos), das quais 87% foram submetidas ao tratamento com GH. Nas 81 pacientes com puberdade induzida, a terapia foi iniciada na média de idade de 14,8 anos, e a terapia combinada com estrogênio-progesterona iniciada em média aos 17,8 anos. Os autores observaram que a BMD foi maior naquelas com menarca espontânea (NISHIGAKI, 2021). TRE é eficaz no aumento da BMD, mas o aumento é insuficiente e precisa ser melhorado. A BMD se mostra maior em pacientes com ST com ciclo menstrual espontâneo do que naquelas com hipogonadismo primário, mesmo que tenham recebido TRE, sugerindo que há espaço para melhora na TRE convencional. O momento ideal para o início da terapia de reposição de estrogênio para ST é incerto. Além disso, a dosagem inicial ideal e os critérios para aumentar a dosagem não foram bem estabelecidos (IKEGAWA, 2022).

Nossos dados estão em consonância com outro estudo realizado em 37 meninas adolescentes e adultas jovens com ST, 9 das quais tiveram puberdade espontânea e ciclos regulares após a menarca e 28 tiveram puberdade induzida. Os valores de BMD estavam normais naquelas com puberdade espontânea e eram 15.32% superiores do que o observado naquelas com puberdade induzida. Assim, sugere-se que uma função gonadal normal durante a puberdade e o final da adolescência é necessária para uma mineralização adequada, bem como para atingir e manter a massa óssea normal. No grupo que teve puberdade espontânea a secreção de estrogênio estava presente desde a infância até o momento de avaliação da BMD, já no grupo de puberdade induzida várias diferenças na

disponibilidade de estrogênio-progesterona para o tecido ósseo podem ter ocorrido. Outra diferença foi a menarca ter ocorrido no grupo de puberdade espontânea cerca de dois anos antes do grupo puberdade induzida (CARRASCOSA, 2000).

O estudo de Nishigaki *et al.* também demonstrou naquelas pacientes que não tiveram menarca espontânea, que a idade de início da terapia combinada estrogênio-progesterona se correlacionou negativamente com a BMD, independentemente da idade e do IMC. Esses resultados indicaram que a idade de início da dose adulta de estrogênio é um fator importante para acumular melhor densidade mineral óssea em adultas jovens com ST e que um atraso no escalonamento de dose do estrogênio pode ser deletério na BMD (NISHIGAKI, 2021). Outro estudo, realizado em 54 pacientes com ST de 22-65 anos, que acompanhou a BMD no início e 5.9 anos depois, mostrou que a saúde óssea pode ser mantida na maioria das pacientes com uma TRE adequada associada a uma oferta satisfatória de cálcio e vitamina D. Assim, o estrogênio tem um papel importante na obtenção e na manutenção da BMD (CLEEMANN, 2009).

Quanto ao cariótipo, nosso estudo mostrou que a composição corporal diferiu por subgrupos de cariótipo, notavelmente nas pacientes com alteração estrutural do X que apresentaram índices significativamente mais alterados em relação ao grupo monossomia e mosaïcismo, destacando-se a maior massa gorda de tronco e maior taxa A/G, com acúmulo de gordura central. A obesidade central está associada a um maior risco de doenças cardiovasculares (DCV) e o excesso de tecido visceral aumenta a suscetibilidade a uma variedade de doenças metabólicas, incluindo prejuízo no metabolismo de glicose e lipídios (MA, 2023). Torna-se necessário averiguar se o risco cardiometabólico nas pacientes com ST e alteração estrutural do X é maior que nas demais pacientes.

Por outro lado, em outro estudo transversal, realizado na China, os autores não observaram diferenças significativas na composição corporal em 24 adolescentes e adultas jovens com ST, sendo 13 meninas com monossomia e 11 meninas com mosaïcismo, das quais duas com isocromossomo e grande deleção do X, (SHI, 2016). No entanto diferenças metodológicas impedem a comparação desses resultados com os obtidos no nosso estudo. Shi *et al* incluiu pacientes com alteração estrutural do X no grupo mosaïcismo e avaliou o estado mineral ósseo do

calcâneo por ultrassom quantitativo, e a composição corporal por bioimpedância enquanto no presente estudo, todas as alterações estruturais do X descritas no cariótipo, em mosaico ou não, foram categorizadas no grupo alteração estrutural do X e a composição corporal de todas as pacientes foi aferida por DXA. Vale destacar que a DXA é atualmente considerada o método padrão para avaliar a composição corporal na maioria dos pacientes (MAEDA, 2022).

No nosso estudo, não houve diferenças significativas na densidade mineral óssea quanto ao cariótipo. De modo semelhante, estudo japonês realizado em 103 pacientes com ST, a BMD também não variou significativamente nos grupos com monossomia ou com cariótipo diferente de monossomia, após os ajustes por idade, IMC e presença de menarca espontânea (NISHIGAKI, 2021).

A ampla diversidade de cariótipos compatíveis com a ST com prevalências variadas, limita a demonstração de alguma correlação entre cariótipo e fenótipo. No entanto, a análise dos dados do presente estudo após categorização das pacientes em três grandes grupos de cariótipo evidenciou que o grupo com alteração estrutural do X apresentou maior massa de gordura de tronco e da razão A/G e maior percentual de obesas em relação ao grupo monossomia. A maior frequência de obesidade poderia justificar em parte as diferenças encontradas na composição, mas é necessário investigar possíveis fatores de confusão para achados observados nesse subgrupo, como, por exemplo, a presença de outras condições que possam interferir na composição corporal.

Os parâmetros de composição corporal obtidos pela DXA (FMI, VAT, razão A/G, LMI e RSMI) se correlacionaram significativamente com o IMC, circunferência abdominal e razão CA/A. Na análise multivariada, a circunferência abdominal demonstrou grande efeito preditor da taxa A/G. Esses resultados ratificam a importância da antropometria que de modo simples e acessível reflete a composição corporal aferida acuradamente pela DXA.

No presente estudo, 41% das pacientes fizeram tratamento com GH. Embora a terapia com GH pudesse aumentar a disponibilidade óssea de cálcio e contribuir com o pico de massa óssea, não encontramos nenhuma diferença estatisticamente significativa nos valores de BMD entre pacientes que receberam ou

não essa terapia. Cabe salientar que essas pacientes não têm deficiência de GH, de modo que mesmo aquelas que não fizeram uso de somatropina, tiveram uma exposição óssea adequada ao hormônio de crescimento ao longo da vida.

Um estudo que comparou a composição corporal de adolescentes com ST, tratadas (idade média 13,6 anos) ou não com GH (idade média 13,8 anos), encontrou que a gordura corporal total, gordura abdominal subcutânea e gordura intra-abdominal eram significativamente maiores em meninas não tratadas, sugerindo efeitos benéficos do GH sobre a composição corporal (WOOTEN, 2008). Entretanto esses dados não foram observados em nosso estudo, que avaliou somente pacientes adultas que já haviam concluído o tratamento com GH. Não foram observadas diferenças na composição corporal ou na densidade óssea entre os grupos tratado e não tratado, pareadas por idade e necessidade de indução puberal. Estudos prospectivos são necessários para investigar se as alterações da composição corporal observadas em adolescentes com ST durante ou logo após a suspensão da terapia com GH se mantem a longo prazo, nos anos subsequentes à suspensão.

Por fim, o presente estudo evidenciou que pacientes eutróficas com ST apresenta uma composição corporal alterada caracteriza por maior percentual de gordura total, maior VAT, maior razão A/G, maior gordura de tronco, assim como menor índice de massa magra, e menor índice de músculo esquelético relativo, em relação ao grupo controle. Sabe-se que o VAT e a gordura androide estão fortemente associados aos fatores de risco de DCV e diabetes tipo 2 (DM2) após a contabilização do FMI (VASAN, 2018). O VAT é também considerado um preditor de doença cardíaca coronária e de mortalidade (MAEDA, 2022). Considerando que a expectativa de vida das pacientes com ST é reduzida por maior mortalidade cardiovascular, esses achados reforçam a importância nas modificações de estilo de vida que favoreçam uma melhor composição corporal.

Este é o primeiro estudo que avaliou a composição corporal e densidade mineral óssea por DXA em uma amostra significativa de pacientes com ST e em controles no nordeste brasileiro. A comparação com grupo controle local de mulheres sem ST é um aspecto muito valioso, visto que a composição corporal tem diferenças étnicas o que limita a comparação dos resultados obtidos em pacientes

com ST do nordeste brasileiro ao observados em outras populações. Observou-se na análise comparativa pareada por faixa etária e IMC que a composição corporal das pacientes com ST é realmente alterada.

A análise da composição corporal também evidenciou maior proporção de gordura androide em pacientes com alteração estrutural do X e ratificou a importância da antropometria como método simples e acessível de avaliação da composição corporal.

Além disso, o estudo demonstrou elevada prevalência de baixa massa óssea lombar e femoral pela análise da BMD e que a utilização da BMAD é mais apropriada em estimar a massa óssea em pacientes com baixa estatura. A menarca espontânea, atividade física e consumo de laticínios foram relacionados à maior massa óssea.

No entanto, o estudo apresenta algumas limitações. A análise transversal não permite inferir causalidade ou avaliar impactos. Os dados clínicos obtidos de forma retrospectiva estão sujeitos ao viés de memória nos relatos de adesão a terapia estrogênica e ao GH, além do viés de registros incompletos nos prontuários. Estudos subsequentes envolvendo um maior número de pacientes, com mensuração de dados bioquímicos, tais como perfil lipídico e glicemia e dados clínicos, como a pressão arterial, poderão avaliar a prevalência de comorbidades relacionadas a composição corporal alterada, como dislipidemia e diabetes e hipertensão na ocasião da densitometria e a validar pontos de corte de parâmetros antropométricos de composição corporal que favoreçam o diagnóstico precoce de síndrome metabólica em pacientes com ST.

8. Conclusão

O presente estudo é o primeiro a caracterizar a composição corporal e a massa óssea em uma amostra de pacientes com síndrome de Turner no estado do Ceará. Os parâmetros de composição corporal se correlacionaram significativamente com o IMC, a circunferência abdominal e a razão circunferência abdominal/altura (CA/A). Na amostra analisada, a composição corporal nas pacientes com síndrome de Turner se mostrou alterada mesmo naquelas com IMC normal. A aferição da circunferência abdominal nesse contexto, pode ser útil na detecção de um cenário corporal de risco para alterações metabólicas. A prevalência de baixa massa óssea lombar e colo femoral foi menor quando aferida pela BMAD em pacientes com altura inferior a 150 cm. Não houve associação significante entre a composição corporal e a densidade óssea com a idade de início ou tempo de uso de hormônio de crescimento (GH) ou reposição estrogênica.

9. Referências bibliográficas

ARI, Mim et al. Os efeitos do tratamento com hormônio de crescimento na densidade mineral óssea e composição corporal em meninas com síndrome de Turner. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 91, n. 11, pág. 4302-4305, 2006.

BAKALOV, Vladimir K. et al. Bone mineral density and fractures in Turner syndrome. *The American journal of medicine*, v. 115, n. 4, p. 259-264, 2003.

BAUMGARTNER, Richard N. et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *American journal of epidemiology*, v. 147, n. 8, p. 755-763, 1998.

CARRASCOSA, A. et al. Spontaneous, but not induced, puberty permits adequate bone mass acquisition in adolescent Turner syndrome patients. *Journal of Bone and Mineral Research*, v. 15, n. 10, p. 2005-2010, 2000.

CAMACHO, Pauline M. et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis—2020 update. *Endocrine Practice*, v. 26, p. 1-46, 2020.

CLEEMANN, Line et al. Long-term hormone replacement therapy preserves bone mineral density in Turner syndrome. *European journal of endocrinology*, v. 161, n. 2, p. 251-257, 2009.

CHIARITO, Mariangela et al. Monitoring and maintaining bone health in patients with Turner syndrome. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, v. 15, n. 6, p. 431-438, 2020.

CINTRON, Dahima et al. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*, v. 55, p. 366-375, 2017.

FAIENZA, Maria Felicia et al. Bone fragility in Turner syndrome: mechanisms and prevention strategies. *Frontiers in endocrinology*, v. 7, p. 34, 2016.

GRAVHOLT, Claus H. et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and

women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *European journal of endocrinology*, v. 177, n. 3, p. G1-G70, 2017.

GRAVHOLT, Claus H. et al. The changing face of Turner syndrome. *Endocrine reviews*, v. 44, n. 1, p. 33-69, 2023.

HANGARTNER, Thomas N. et al. The Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry: acquisition of dual-energy X-ray absorptiometry body composition and considerations regarding analysis and repeatability of measures. *Journal of Clinical Densitometry*, v. 16, n. 4, p. 520-536, 2013.

IKEGAWA, Kento; HASEGAWA, Yukihiro. Fracture risk, underlying pathophysiology, and bone quality assessment in patients with Turner syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, p. 967857, 2022.

KUCZMARSKI, Robert J. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, 2002.

LAGE, Andrea Z. et al. High degree of discordance between three-dimensional and two-dimensional lumbar spine bone mineral density in Turner's syndrome. *Journal of Clinical Densitometry*, v. 8, n. 4, p. 461-466, 2005.

LANDIN-WILHELMSSEN, Kerstin et al. Osteoporosis and fractures in Turner syndrome – importance of growth promoting and oestrogen therapy. *Clinical endocrinology*, v. 51, n. 4, p. 497-502, 1999.

MA, Wenzhi et al. Association between android fat mass, gynoid fat mass and cardiovascular and all-cause mortality in adults: NHANES 2003–2007. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 10, 2023.

MAEDA, Sergio Setsuo et al. Official Position of the Brazilian Association of Bone Assessment and Metabolism (ABRASSO) on the evaluation of body composition by densitometry—part I (technical aspects) – general concepts, indications, acquisition, and analysis. *Advances in Rheumatology*, v. 62, 2022.

MAEDA, Sergio Setsuo et al. Official Position of the Brazilian Association of Bone Assessment and Metabolism (ABRASSO) on the evaluation of body composition by densitometry—part II (clinical aspects): interpretation, reporting, and special situations. *Advances in Rheumatology*, v. 62, 2022.

MELMED, Shlomo et al. *William's textbook of endocrinology E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2015.

NGUYEN, Hanh H. et al. A cross-sectional and longitudinal analysis of trabecular bone score in adults with Turner syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 103, n. 10, p. 3792-3800, 2018.

NGUYEN, H. H. et al. Delay in estrogen commencement is associated with lower bone mineral density in Turner syndrome. *Climacteric*, v. 20, n. 5, p. 436-441, 2017.

NISHIGAKI, Satsuki et al. Starting age of oestrogen - progestin therapy is negatively associated with bone mineral density in young adults with Turner syndrome independent of age and body mass index. *Clinical Endocrinology*, v. 95, n. 1, p. 84-91, 2021.

OSTEOPOROSIS, N. I. C. E. *assessing the risk of fragility fracture*. 2017

SHAH, S.; NGUYEN, H. H.; VINCENT, A. J. Care of the adult woman with Turner syndrome. *Climacteric*, v. 21, n. 5, p. 428-436, 2018.

SHI, Kun et al. Body composition and bone mineral status in patients with Turner syndrome. *Scientific Reports*, v. 6, n. 1, p. 1-8, 2016.

SOUCEK, Ondrej et al. Bone geometry and volumetric bone mineral density in girls with Turner syndrome of different pubertal stages. *Clinical endocrinology*, v. 74, n. 4, p. 445-452, 2011.

SWAINSON, Michelle Grace; BATTERHAM, Alan Mark; HIND, Karen. Age-and sex-specific reference intervals for visceral fat mass in adults. *International Journal of Obesity*, v. 44, n. 2, p. 289-296, 2020.

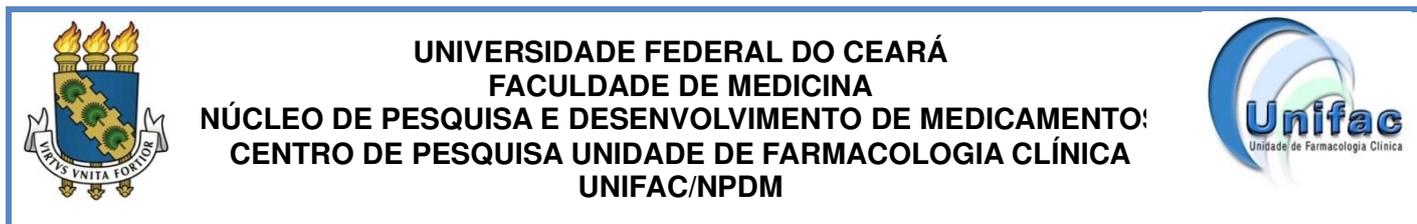
VASAN, Senthil K. et al. Comparison of regional fat measurements by dual-energy X-ray absorptiometry and conventional anthropometry and their association with

markers of diabetes and cardiovascular disease risk. *International journal of obesity*, v. 42, n. 4, p. 850-857, 2018.

WEAVER, Connie M. et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporosis international*, v. 27, p. 1281-1386, 2016.

WOOTEN, Nicole et al. Reduced abdominal adiposity and improved glucose tolerance in growth hormone-treated girls with Turner syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 93, n. 6, p. 2109-2114, 2008.

10. Apêndice A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidado(a) a participar, de forma voluntária, da pesquisa intitulada “**Avaliação de parâmetros da composição corporal e da densidade mineral óssea em pacientes portadoras de Síndrome de Turner**”, que está sob a responsabilidade da médica pesquisadora Carla Antoniana Ferreira de Almeida Vieira (pesquisadora principal) e também dos pesquisadores: Maria Elisabete Amaral de Moraes (orientadora), Eveline Gadelha Pereira Fontenele (coorientadora), Renan Magalhaes Montenegro Junior, Danielle de Souza Bessa, Catarina Brasil D'Alva e Maria Denise Fernandes Carvalho de Andrade.

A pesquisa tem como objetivo avaliar a densidade mineral óssea das pacientes com Síndrome de Turner e identificar os fatores relacionados com baixa massa óssea.

O QUE EU TEREI DE FAZER?

Para obtermos os dados necessários, precisaremos coletar algumas informações pessoais com perguntas relacionadas idade, sexo, altura e peso, histórico de doenças e medicamentos de uso crônico. Serão necessários em torno de 30 minutos para obtenção destes dados.

Outras informações serão coletadas através da revisão do seu prontuário, como cariótipo, idade de início da indução da puberdade, tipo de estrógeno utilizado, via de administração, duração da indução da puberdade, se houve uso de terapia com hormônio do crescimento (GH) e o histórico de fratura, bem como possíveis preditores de fratura. Após essa coleta de dados, você realizará um exame chamado de densitometria óssea.

TEREI ALGUM BENEFÍCIO?

O benefício desse estudo encontra-se na avaliação da sua densidade óssea, uma vez que será realizado o exame de densitometria óssea, que é uma avaliação já preconizada nas diretrizes adotadas para o seu acompanhamento. Com isso, você irá se beneficiar de uma avaliação adequada, com a realização de cálculo para correção da massa óssea para sua altura. Esse estudo também irá auxiliar a comunidade científica ao esclarecer os possíveis fatores preditores e influenciadores

da massa óssea nesse perfil de paciente, bem como avaliar se o método de análise se encontra adequado a partir dos dados de fratura óssea colhidos na sua história clínica. Os dados coletados durante a pesquisa serão utilizados somente para fins deste estudo. As informações e resultados de exames obtidos com este projeto serão publicados em revistas científicas e apresentados em congressos e reuniões científicas, sendo mantido sigilo quanto a sua identidade.

QUAIS OS POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS?

Os riscos são mínimos. Você poderá se sentir ansioso ou cansado ao responder as perguntas iniciais na avaliação médica. Os pesquisadores procuraram reduzir o grau de ansiedade gerado através de explicações adequadas sobre a doença e a avaliação. Além disso, também há riscos que estão relacionados à técnica do exame de densitometria óssea, e à possível quebra de sigilo dos dados coletados no prontuário. Ao realizar uma densitometria, há exposição à radiação, mas de pequena quantidade, equivalente a um exame de raio X simples. Como se trata de um exame de imagem não invasivo, simples e rápido, é considerado de baixo risco para você. A quantidade de radiação usada no exame é extremamente pequena. Esse procedimento será realizado por pessoal treinado, com experiência. Durante a realização do exame poderá ocorrer algum grau de constrangimento por parte do participante do estudo em relatar aspectos da sua doença, mas tentaremos minimizar sempre com muito cuidado e atenção durante a realização.

COMO AS INFORMAÇÕES SOBRE MIM SERÃO PROTEGIDAS PARA MANTER MINHA PRIVACIDADE?

Seus dados serão tratados de forma anônima e confidencial, isto é, em nenhum momento será divulgado o seu nome em qualquer fase do estudo. Os dados coletados serão utilizados apenas nesta pesquisa e os resultados divulgados em eventos e/ou revistas científicas.

EU SEREI DE ALGUMA FORMA, RESSARCIDO PELAS DESPESAS DECORRENTES DA PARTICIPAÇÃO NESTE ESTUDO?

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Realizaremos sua avaliação durante as suas consultas habituais no serviço, assim isso não lhe trará gastos adicionais.

O QUE ACONTECERÁ SE EU NÃO QUISER PARTICIPAR DO ESTUDO?

Nada. Você continuará sendo tratado pela nossa equipe com a mesma atenção que lhe foi dada até hoje. Você não abrirá mão de seus direitos legais ao assinar este termo de consentimento.

POSSO DESISTIR DO ESTUDO A QUALQUER MOMENTO?

Sim, você é totalmente livre para desistir de participar em qualquer momento do estudo, não devendo temer quaisquer consequências negativas. A sua participação é voluntária. Apenas comunique ao responsável pelo estudo sobre sua vontade de desistir, entrando em contato com a investigadora principal responsável pela pesquisa. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

QUANTO TEMPO EU TENHO PARA PENSAR SOBRE FAZER OU NÃO PARTE DO ESTUDO?

Você pode usar o tempo que achar necessário para se decidir. Após ler estas informações e tirar as dúvidas com médico(a) da pesquisa. Seu consentimento deve ser obtido de forma livre, por sua própria decisão e em nenhum momento deve sofrer influência do médico(a) responsável pelo estudo ou outro membro da equipe de pesquisa.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A principal investigadora é a médica Carla Antoniana Ferreira de Almeida Vieira. Para contato com a responsável pela pesquisa:

Instituição: Núcleo de Pesquisas e Desenvolvimento de Medicamentos - UFC

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE, 60430-275

Telefone para contato: (85) 33668033 E-mail: carlavieira@ufc.br

ATENÇÃO: Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC/PROPESQ – Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, fone: 3366-8344. (Horário: 08:00-12:00 horas de segunda a sexta-feira). O CEP/UFC/PROPESQ é a instância da Universidade Federal do Ceará responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

Eu,

_____, CPF _____ ou meu representante legal abaixo assinado, declaro que fui suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim sobre os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes, que minha participação é voluntária, que não há remuneração para participar do estudo e que concordo em participar do estudo.

Nome do representante legal/CPF/grau de parentesco:

_____ / _____ / _____

Assinatura do participante ou representante legal

Data /

/

Carla Antoniana Ferreira de Almeida Vieira CRM 13658 CE – Pesquisadora Principal

TELEFONES PARA CONTATO

Dra. Carla Antoniana F. de Almeida Vieira	(85) 3366.8033
Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes	(85) 3366.8033
Dra. Eveline Gadelha Pereira Fontenele	(85) 3366-8165
Dr. Renan Magalhaes Montenegro Junior	(85) 3366-8590
Dra. Danielle de Souza Bessa	(85) 3366-8165
Dra. Catarina Brasil D'Alva	(85) 3366-8165

11. Apêndice B: Questionário estruturado

NAMAST - Núcleo de Assistência Multidisciplinar e Apoio à Síndrome de Turner

Record ID

Prontuário

Nome

Data de nascimento

Data 1a. consulta

Idade na Primeira Consulta

Naturalidade

Nome da mãe

Endereço:

Procedência

Escolaridade (concluída)

analfabeto	infantil	fundamental I	fundamental II
médio	superior		

Renda familiar (per capita em salário-mínimo)

< 2 SM	2-4 SM	4-6 SM	> 6 SM
--------	--------	--------	--------

Parto:

pré-termo	a termo	pós termo
-----------	---------	-----------

Idade gestacional (em semanas)

Peso ao nascer (em gramas)

Comprimento ao nascer (em cm)

Altura do pai (em cm)

Altura da mãe (em cm)

Altura alvo (em cm)

Consanguinidade familiar sim não

Antecedentes familiares: Diabetes; Hipertensão arterial; Dislipidemia; Obesidade;
Doença celíaca; Outras doenças; Nenhum; Desconhece;

Qual?

Doença autoimune pré-existente: Tireoidite de Hashimoto; Doença de Graves;

Doença Celíaca; DM tipo 1; Vitiligo; Artrite Reumatoide; Psoríase; Outros; Nenhuma

Especificar

Peso (em Kg)

Altura (A) (em cm)

IMC (em kg/m²)

Altura sentada (AS) (em cm)

Relação AS/A (em cm)

Circunferência abdominal (em cm)

Estigmas: baixa implantação de cabelos; baixa implantação de orelhas; cúbito valgo; hipertelorismo mamário; implantação de cabelos em tridente; metacarpo/metatarso curto; nevus; palato ogival; pescoço alado; prega epicântica; outro; nenhum

Anormalidades esqueléticas: retrognatia; pectus excavatum; cúbito valgo; deformidade de Madelung 4o/5º; metacarpos curtos; pescoço curto; escoliose; cifose; genu valgo; genu varo

Qual?

Avaliação puberal (Tanner)

Cariótipo – data

IC por ocasião do cariótipo

Cariótipo: Cariótipo 45, X; Cariótipo 46, X iso (Xq); Cariótipo 46, X com cromossomo sexual anormal, salvo iso (Xq); Mosaicismo cromossômico, 45, X/46, XX ou XY; Mosaicismo cromossômico, 45, X/outra(s) linhagens celular(es) com cromossomo sexual anormal; Outras variantes da síndrome de Turner; Síndrome de Turner não especificada (aguardando cariótipo)

Qual? (descrever)

Deficiência auditiva? Sim / Não / Não avaliado

Exames - Metabolismo ósseo

Data dos exames laboratoriais

Cálcio (mg/dL)

Fósforo (mg/dL)

25OHvD (ng/mL)

Cálcio urina (mg/24h)

Altura atual (A) (cm)

Z-score Altura Final

Z-score Altura Alvo

Peso atual (kg)

IMC (em kg/m²)

Altura sentada (AS) (em cm)
 Relação AS/A
 Circunferência abdominal (CA) (em cm)
 Relação CA/A
 Data Densitometria óssea
 Idade na data da Densitometria
 Equipamento Densitometria óssea LUNAR HOLOGIC
 BMD L1-L4 (g/cm²)
 T-score lombar
 Z-score lombar
 BMD colo (g/cm²)
 T-score colo
 Z-score colo
 BMAD L1-L4 (g/cm³)
 T-SCORE BMAD L1-L4 (UK)
 BMAD L2-L4 (g/cm³)
 T-SCORE BMAD L2-L4
 BMAD COLO FEMUR (g/cm³)
 T-SCORE COLO BMAD
 massa gorda total (g)
 % gordura total
 FMI (índice de massa gorda) (kg/m²)
 VAT (tecido adiposo visceral) g (g)
 VAT (tecido adiposo visceral) cm³ (cm³)
 massa magra total (G)
 LMI
 RSMI (índice de massa muscular relativa) (kg/m²)
 % gordura (braços) (%)
 % gordura (pernas) (%)
 % gordura (tronco) (%)
 % gordura (androide) (%)
 % gordura (ginoide) (%)
 massa gorda (tronco) (g)
 Massa gorda no tronco/Massa gorda total

Razão A/G (androide/ginoide)

Taxa A/G (androide/ginoide) - EUA (Combinação NHANES/Lunar)

BMD corpo total (g/cm²)

T-score corpo total

Z-score corpo total

Tem DMO prévia realizada na UPC? sim não

Leite Queijo logurte Requeijão

Diariamente (ou 6x/semana)

Frequente (3-5x/semana)

Eventualmente(1-2 x/semana)

Raramente

Nunca

Ingestão de Leite (copos por dia)

Ingestão de Queijo (fatias/dia)

Ingestão de logurte (copos/dia)

Ingestão de Requeijão (colheres de sopa/dia)

Atividade física regular? Sim Não

Histórico de fraturas? Sim Não

Descrição da fratura

Menarca espontânea? Sim Não

Idade de início da reposição hormonal? (anos)

Data de início da reposição hormonal?

Via de administração na indução puberal? Oral; Transdérmico; Outra

Especifique a via de administração na indução puberal

Atualmente você está em uso da terapia de reposição hormonal?

Sim Não

O uso da terapia de reposição hormonal é regular? Sim Não

Data de suspensão da reposição hormonal

Você usou ou está em uso de GH? Usei; Estou usando; Nunca usei

Data de início do GH

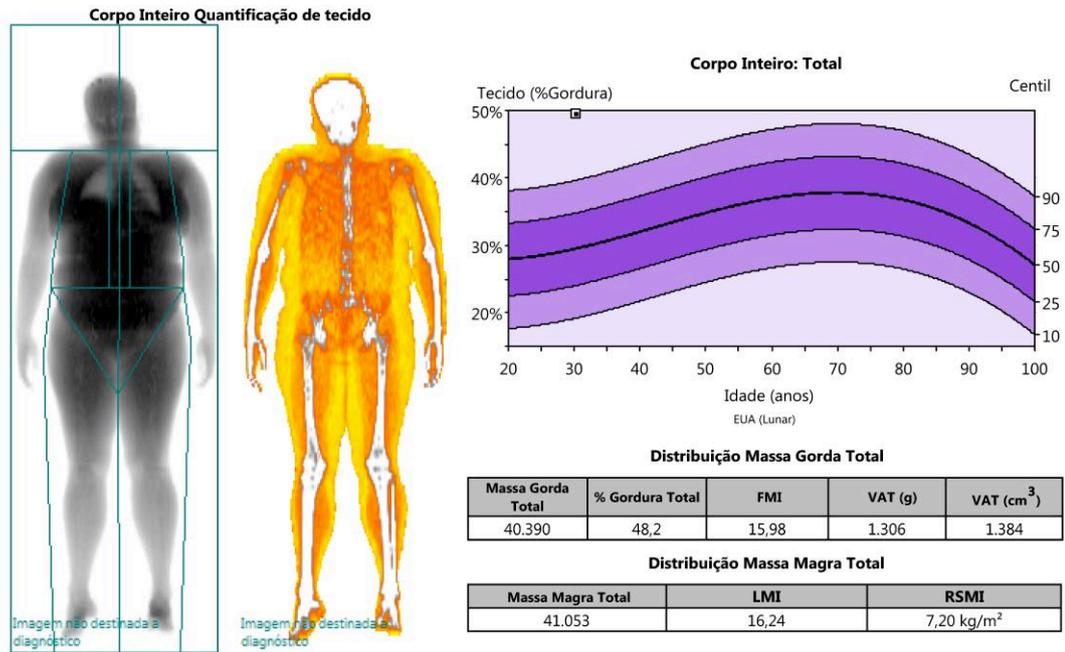
Data de suspensão do GH

12. Anexo A: Modelo de relatório de composição corporal

Centro de Pesquisa

Telefone: () - -

Paciente: #####, #####	Idade: #####	Médico que encaminhou: (não especificado)
Data de Nascimento: #####	Peso: #####	ID Paciente: #####
Altura: #####	Etnia: #####	Medido: ##### ##### (17 [SP 2])
Sexo: #####		Analisado: ##### ##### (17 [SP 2])



Taxa Metabólica Basal: 1.618 cal/dia (Harris-Benedict)

Composição (Análise otimizada)					
Região	Região (%Gordura)	Massa Total (kg)	Massa Gorda (g)	Massa Magra (g)	BMC (g)
Braços	49,5	9,7	4.815	4.645	273
Pernas	45,7	26,5	12.103	13.564	811
Tronco	52,4	42,6	22.330	19.551	725
Andróide	56,0	6,4	3.581	2.773	41
Ginóide	48,0	11,5	5.540	5.796	210
Total	48,2	83,7	40.390	41.053	2.282

EUA (Combinação NHANES/Lunar) Tendência: Distribuição de gordura (Análise otimizada)					
Data da Medida	Idade (anos)	Andróide (% Gordura)	Ginóide (% Gordura)	Taxa A/G	Total (% Gordura)
(e) #####	#####	56,4	48,9	1,15	49,6



(e) - Estimado; Estatisticamente 68% de exames repetidos situam-se dentro de 1DP ($\pm 0,8\%$ Gordura, ± 210 g Massa de Tecido, ± 520 g Massa de Gordura, ± 610 g Massa Magra para Corpo Inteiro Total)
 Data da Criação: 22/12/2022 11:33:53 17 [SP 2]; Nome de arquivo: #####; Corpo Inteiro; 76,0,15,153,04,31,4 0,00;-1,00 4,81x13,01 14,6:%Gordura=49,6%; 0,00;0,00 0,00;0,00; Modo de varredura: Padrão; 0,4 μ Gy