

SANDRA MARIA MARCANTONIO

“Avaliação da Eficácia do Hormônio de
Crescimento Humano Biossintético no
Crescimento Linear de Pacientes com
Síndrome de Turner”

Dissertação de Mestrado em Pediatria apre-
sentada à Universidade Federal do Paraná.
— DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA —

CURITIBA

1990

Dedico este trabalho

a meus queridos pais,
fonte permanente de
amor e incentivo.

SANDRA MARIA MARCANTONIO

"AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO HORMÔNIO DE
CRESCIMENTO HUMANO BIOSINTÉTICO NO
CRESCIMENTO LINEAR DE PACIENTES COM
SÍNDROME DE TURNER"

Dissertação aprovada como requisito
parcial para obtenção do grau de
Mestre no Curso de Pós-Graduação em
Pediatria da UFPR, pela Comissão
formada pelos professores:

Luiz de Lacerda Filho

Newton Freire-Maia

José Geraldo Lopes Noronha

Curitiba

1990



P A R E C E R

Parecer conjunto dos Professores: LUIZ DE LACERDA FILHO, NEWTON FREIRE-MAIA e JOSÉ GERALDO LOPES NORONHA, sobre a dissertação "AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO HUMANO BÍOSSINTÉTICO NO CRESCIMENTO LINEAR DE PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER", a nível de Mestrado em Pediatria, da aluna: SANDRA MARIA MARCANTONIO, do Curso de Pós-Graduação - Mestrado em Pediatria da Universidade Federal do Paraná.

A Comissão Examinadora considerou que a DRª SANDRA MARIA MARCANTONIO, apresentou trabalho adequado para a dissertação a nível de Mestrado em Pediatria e defendeu convenientemente as argüições que lhes foram feitas, atribuindo-lhes as seguintes notas:

PROF. LUIZ DE LACERDA FILHO - NOTA (10) e Conceito " A "
PROF. NEWTON FREIRE-MAIA - NOTA (10) e Conceito " A "
PROF. JOSÉ GERALDO LOPES NORONHA - NOTA (10) e Conceito " A "

Tendo a candidata sido aprovado com Média Final (10) e Conceito " A ", sendo pois unanimemente recomendada à Universidade Federal do Paraná, a concessão de título de "MESTRE EM PEDIATRIA" e a publicação da dissertação em veículo de divulgação conveniente.

Curitiba, 31 de outubro de 1.990

Prof. Luiz de Lacerda Filho

Prof. Newton Freire-Maia

Prof. José Geraldo Lopes Noronha

AGRADECIMENTOS

Várias foram as pessoas e instituições que contribuíram para a realização deste trabalho; a todos expresso meu agradecimento, e de maneira particular:

Ao Prof. Dr. Luiz de Lacerda Filho

- ORIENTADOR -

Ao Prof. Dr. Rômolo Sandrini Neto

- CO-ORIENTADOR-

Ao Prof. Dr. Izrail Cat

- Chefe do Departamento de Pediatria da U.F.PR.

Ao Prof. Dr. Dinarte José Giralardi

- Coordenador do Mestrado em Pediatria da U.F.PR. -

Ao Prof. Juarez Gabardo, pela realização da análise estatística.

As bioquímicas Beatriz de Freitas e Vivian Mara Camargo pela realização de exames laboratoriais.

A Profa. Dra. Neiva Izabel Magdalena pela realização dos cariótipos.

A bibliotecária Suzana Guimarães Castilho, pelo auxílio na obtenção do material bibliográfico.

As Dras. Suely Keiko Kohara e Margaret Boguszewski e ao Dr. Marcelo de Almeida Costa, pela amizade e pelo auxílio na realização deste trabalho.

As srts. Marlei B. Vieira Ribeiro e Maristela Hey, pelo

trabalho de datilografia.

Aos colegas de Mestrado em Pediatria, aos Professores e Médicos Residentes do Departamento de Pediatria da U.F.PR., pelo incentivo constante.

A Clínica e Laboratório Champagnat nas pessoas de seus Diretores, Profs. Luiz de Lacerda Filho e Yoshio Hashimoto, pelo auxílio do trabalho de computação.

A KabiVitrum por sua inestimável ajuda, tanto no fornecimento da medicação utilizada neste trabalho, como pelo auxílio bibliográfico e laboratorial.

As crianças que tornaram este trabalho possível.

SUMARIO

I	- INTRODUÇÃO	01
II	- OBJETIVOS	20
III	- CASUISTICA	22
IV	- MATERIAL E METODOS	25
	- Tratamento estatístico dos dados:	35
V	- RESULTADOS	38
VI	- DISCUSSÃO	85
VII	- CONCLUSÕES	101
VIII	- REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	103
IX	- ANEXOS	116

I - INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

HISTÓRICO

No ano de 1938, o médico americano Henry Turner descreveu 7 pacientes do sexo feminino, de 15 a 23 anos, com baixa estatura e a triade de infantilismo sexual, pescoço alado e deformidade dos cotovelos (cubitus valgus) (86). Este relato de Turner conduziu ao reconhecimento geral do fenótipo que leva o seu nome.

Entretanto, em 1930, o pediatra alemão Otto Ullrich já havia descrito as mesmas características físicas em pacientes femininas. (87)

Ullrich reconheceu mais tarde que sua paciente e as de Turner pareciam ter a mesma condição clínica.

Assim, o menos comum, mas mais apropriado epônimo seria Síndrome de Ullrich - Turner, como é chamada na literatura alemã. (87)

Nem Ullrich ou Turner interpretaram corretamente esses sinais ou sugeriram uma etiologia. Turner assumiu que uma alteração hipofisária era responsável pela ausência da função ovariana e, em 1944, Wilkins e Fleischmann relataram a presença de ovários não desenvolvidos. (63)

Em 1955, Grumbach descreveu o inadequado desenvolvimento ovariano da Síndrome de Turner como disgenesia gonadal, um termo que frequentemente é usado como sinônimo da síndrome. (63)

Em 1959, após o desenvolvimento de técnicas para demonstração de cromossomos humanos, Ford e cols relataram a ausência de um

cromossomo X na Síndrome de Turner. Uma das pacientes originais de Turner foi reinvestigada 44 anos mais tarde e foi encontrado cariótipo 45,X0 (43). Posteriormente demonstrou-se que certas pacientes com Síndrome de Turner não tinham 1 cromossomo X apenas em algumas células, ou não possuíam uma parte do cromossomo X.

A difusão do uso de cultura de linfócitos e, posteriormente, de fibroblastos para determinação do cariótipo levou à descoberta de muitas anormalidades no cromossomo X, além da monossomia, incluindo mosaicismo, anel, deleção e rearranjo, todas podendo associar-se com uma ou mais características da Síndrome de Turner. (53)

Alterações cromossômicas:

A causa da Síndrome de Turner é a ausência total ou parcial de um cromossomo X em algumas ou todas as linhagens de células do organismo. A presença de anormalidade no cromossomo sexual é essencial para o diagnóstico.

Os cromossomos X carregam a informação genética necessária para o desenvolvimento dos ovários, crescimento longitudinal e outras características físicas. (53)

Monossomia:

Monossomia pura do X (cariótipo 45,X0) está presente em 40 a 60% das pacientes. A perda de um cromossomo X pode ocorrer durante a formação dos óocitos ou durante a primeira divisão celular após a formação do zigoto.

Held (65), fazendo a análise citogenética de 85 pacientes com Síndrome de Turner, encontrou mosaicismo em 79% dos casos. Apenas

21% tinham cariótipo 45,X0 em todas as células ao invés dos 60% usualmente referidos. Isso foi possível através do estudo de 30 metáfases em dois tecidos concomitantemente. Estes achados estão de acordo com a concepção dos geneticistas de que, em geral, o cariótipo 45,X0 puro deveria ser letal.

Mosaico:

Pode ter várias apresentações: monossomia do X associada com células 46,XX ou 47,XXX, ou com células com anormalidades estruturais do cromossomo X.

Anormalidades estruturais:

Incluem iso-cromossomo do braço longo i(Xq), deleções do braço curto ou do braço longo (Xp- ou Xq-), cromossomos em anel r(X), translocações equilibradas ou não, tanto entre 2 cromossomos X como entre um X e um Y, ou entre um X e um autossomo. (53)

Quando há material de cromossomo Y presente (por exemplo: cariótipo 45,X0/46,XY), apesar de poderem existir características clínicas de Síndrome de Turner, esse distúrbio não pode ser considerado como tal, pois geralmente encontra-se tecido testicular. Deve ser referido como síndrome da disgenesia gonadal assimétrica.

Na maioria dos casos a análise dos linfócitos é suficiente para o diagnóstico da Síndrome de Turner. Técnicas de bandeamento detectam alterações mínimas na estrutura do cromossomo X. Análise de um segundo tecido como fibroblastos da pele é reservada para pacientes com fenótipo de Turner nas quais o cariótipo é normal, ou quando há suspeita clínica de mosaicismo com cromossomo Y no

cariótipo. Técnicas de biologia molecular usando sondas específicas podem detectar DNA com cromossomo Y na sua origem. (38)

Usando técnicas de DNA recombinante, Lippe (65) demonstrou que o cromossomo X paterno estava presente em 1/3 das meninas diagnosticadas citogeneticamente como 45,X0.

Por outro lado, Connor citado por Ranke (65) analisando 126 crianças encontrou em 89% delas cromossomos X materno.

Incidência:

A incidência da Síndrome de Turner ao nascimento é de 1:2.500 - 3.500 meninas nascidas vivas, mas a frequência na concepção é muito mais alta já que mais de 95% de todos os embriões com monossomia do X sofrem aborto espontâneo no primeiro trimestre (53). Há indicações de que o cariótipo 45,X0 ocorre mais frequentemente no momento da concepção que ao nascimento, estando presente em 1 de cada 15 abortos, e menos de 1% dos fetos 45,X0 sobrevive além de 28 semanas. (38)

Sinais clínicos:

Desde a descrição original da síndrome por Turner, reconheceu-se que há uma multiplicidade de sinais clínicos, com frequência variável, nessas pacientes.

A característica clínica mais comum é a baixa estatura.

Crescimento:

O crescimento normal envolve uma série de fatores que atuam desde a formação do embrião até a fase adulta. Num conceito mais abrangente mesmo adulto o indivíduo está em permanente processo

de crescimento, pois vários tecidos sofrem renovações constantes através da multiplicação celular necessária à substituição de células cuja vida é efêmera. (72)

Existe um determinismo genético no processo de crescimento, variável segundo cada indivíduo e uma coorte de fatores ambientais que podem operar desde a fase intra-uterina como após o nascimento. Nos últimos anos, novos conceitos de fisiologia normal e patologia do crescimento têm emergido e, como consequência, novas aquisições têm sido possíveis no campo da terapêutica dos distúrbios do crescimento.

Não obstante esses recentes avanços, muitos aspectos ainda não estão completamente conhecidos, notadamente no que se refere à ação dos diversos fatores endócrinos sobre o crescimento.

Entre os vários hormônios necessários para o crescimento sobressaem o hormônio de crescimento (HC), a insulina, a tiroxina e os esteróides sexuais. (29)

A insulina tem sido implicada como um fator de crescimento intra-útero porque recém-natos (RN) de mães diabéticas mal controladas são macrossômicos e pela demonstração de aumento de receptores de insulina nos linfócitos do RN. Mas o papel exato da insulina não é ainda bem definido. (27)

A tiroxina é crucial para o crescimento e multiplicação das células do sistema nervoso central bem como para o crescimento linear.

O HC é a secreção endócrina mais abundante na adenohipófise e sua ação fundamental é controlar o crescimento após o nascimento. O HC não parece ter qualquer influência sobre o crescimento intra-uterino pois fetos anencefálicos e crianças com panhipopi-

tuitarismo congênito nascem com comprimento dentro dos limites normais. Como os níveis de HC caem rapidamente nos RN nas primeiras semanas de vida, este achado corrobora o conceito corrente de que o crescimento, no primeiro ano de vida, não tem uma significativa vinculação com a secreção deste hormônio. (30)

Embora adultos não tenham crescimento linear, existe uma secreção basal mínima de HC mostrando a necessidade desse hormônio sobre vários processos fisiológicos. (72)

O HC é um polipeptídeo com 191 aminoácidos secretado na corrente circulatória na forma de pulsos, 6 a 9 nas 24 horas, mas predominantemente durante a fase do sono de ondas lentas, durante a qual ocorrem usualmente 3 a 5 pulsos distintos. (56)

Os pulsos secretórios de HC são de pequena duração o que, combinado à meia vida curta do hormônio no sangue (menor que 20 minutos), implica que amostras aleatórias de sangue mostrarão valores certamente correspondentes aos níveis intra picos, ou seja, baixos.

A quantidade diária de HC secretado em crianças normais varia de 1 a 7 unidades internacionais, provavelmente dependendo da idade, do estado nutritivo e da velocidade de crescimento. Um pré-requisito para a secreção normal de HC é um estado eutireoideano pois nas crianças com hipotireoidismo há uma diminuição importante da concentração sérica do HC. (9)

A liberação do HC é mediada por dois peptídeos hipotalâmicos: a) fator liberador do HC (FLHC) - estimulador; b) somatostatina (SM) - inibidor.

Vários neurotransmissores e neuropeptídeos desempenham um importante papel no controle neural da secreção do HC, seja

atuando através do FLHC e/ou SM, ou atuando diretamente a nível da hipófise. (6,12)

O HC age sobre o crescimento linear diretamente pela diferenciação dos precursores celulares da cartilagem de crescimento nas epífises ósseas e indiretamente induzindo a secreção de fatores de crescimento (insulin-like growth factor - 1 (IGF-1) ou somatomedina C) pelos condrócitos da cartilagem epifisária. Durante o processo de diferenciação celular, as células estimuladas diretamente pelo HC, tornam-se responsivas ao IGF-1. Concomitantemente o gene que codifica a síntese de IGF-1 é ativado resultando num aumento da síntese de IGF-1 nas células em processo de diferenciação que vão interagir com os receptores específicos nos condrócitos em proliferação, por um mecanismo autócrino ou parácrino.

IGF-1 exerce um "feed-back" negativo sobre a secreção de HC e este exerce "feed-back" negativo sobre o hipotálamo e hipófise.

Os esteróides sexuais desempenham um papel maior durante a adolescência, embora não seja descartada a sua influência sobre a secreção de HC durante o período pré-puberal. (12)

Durante a puberdade há um incremento significativo da secreção do HC em ambos os sexos, provavelmente devido à ação dos esteróides sexuais sobre o centro hipotalâmico regulador da sua secreção.

O crescimento pode ser dividido em 5 períodos:

1) Período intra-uterino:

É um período dinâmico e de rápidas mudanças com velocidade de crescimento maior entre o 2º e 7º meses de gestação, com pico na

metade da gestação.

O crescimento intra-útero é muito influenciado pelo tamanho e nutrição materna. O tamanho de um RN a termo correlaciona-se melhor com a estatura da mãe, embora o potencial de crescimento final seja determinado por ambos os pais.

O hormônio de crescimento e o tireoideano não são importantes nesta fase. (27)

2) 1ª Infância:

Há uma constante desaceleração na velocidade de crescimento de \pm 20 cm/ano no 1º ano para 5,0 a 7,5 cm/ano aos 2 anos de idade.

Neste período, a velocidade de crescimento reflete o potencial genético e a ação de fatores do meio ambiente como nutrição e nível sócio-econômico.

O HC e tireoideano são essenciais para o crescimento normal após o nascimento. Do nascimento até 2 - 3 anos de idade, aproximadamente 2/3 das crianças normais mudam seu canal de crescimento, atingindo um percentil que se correlacione com sua estatura alvo. (31)

3) 2ª Infância:

É um período de velocidade de crescimento estável. Entre o 4º e o 10º ano a velocidade de crescimento é de 5 a 6 cm/ano.

4) Adolescência:

É um período de constantes mudanças no crescimento devido ao aumento da secreção dos esteróides sexuais.

A velocidade de crescimento é máxima aproximadamente 2 anos

após o início da puberdade, sendo que o estirão de crescimento dura cerca de 4 anos e é seguido por uma desaceleração constante nos 2 anos seguintes.

Os meninos tendem a ser mais altos que as meninas devido ao início do estirão de crescimento puberal ocorrer 2 anos mais tarde e seu pico de velocidade de crescimento ser maior.

O crescimento e desenvolvimento normais durante a adolescência é dependente não apenas de um eixo hipotálamo - hipófise-gônadas íntegro, mas também de secreção adequada de hormônio de crescimento e tireoideano, sendo influenciado por tendências genéticas, doenças crônicas, nutrição e nível sócio econômico. (33)

5) Fase adulta:

É o período final de crescimento. A estatura final é atingida por volta dos 20 anos (29,32). A secreção de HC nesta fase é menor.

Crescimento na Síndrome de Turner:

O crescimento está diminuído em praticamente todas as pacientes com Síndrome de Turner.

A análise do padrão de crescimento dessas meninas indica que a baixa estatura está associada com pelo menos 3 componentes: retardo de crescimento intra-uterino, declínio gradual na velocidade de crescimento na infância e ausência do estirão puberal de crescimento.

Há um componente de retardo de crescimento intra-uterino, com média de estatura de nascimento 1 desvio padrão abaixo do normal, ou seja, uma redução média de 2,8 cm. O peso de nascimento também é afetado, reduzido em média 500g. (59)

O crescimento se processa normalmente ou próximo do normal por 2 a 3 anos. Após os 3 anos de idade essas meninas passam a demonstrar uma desaceleração do crescimento, mais acentuada que o normal, até os 12 anos de idade. A idade óssea também se atrasa. Se não forem tratadas essas meninas não apresentarão o estirão puberal de crescimento e continuarão a crescer numa velocidade bem baixa por muitos anos. (38)

Gráficos de crescimento têm sido feitos para Síndrome de Turner, baseando-se em observações feitas nos padrões de crescimento de grande número de pacientes. Estes gráficos não são tão precisos como os obtidos de crescimento normal porque o número de observações em que se baseiam é menor. Não obstante eles têm se mostrado úteis no acompanhamento dessas pacientes. (42,48,58,59,62)

A média da estatura final varia segundo os autores, ficando entre 138,0 e 146,8 cm. (25,59,65)

O crescimento das meninas com Síndrome de Turner parece ser similar em todos os países europeus e nos Estados Unidos, sugerindo que seja geneticamente determinado. Um estudo multicêntrico na Italia compreendendo 403 pacientes mostrou uma estatura média final de $143,4 \pm 7,7$ cm. Este valor é similar ao encontrado por Rochiccioli na França e Frane na Califórnia. A média da estatura final de meninas japonesas, segundo Takano, citada por Ranke foi de 138,0 cm, refletindo a estatura mais baixa dos japoneses em comparação com as populações européias. (65)

Alguns autores sugerem uma relação entre o cariótipo e a estatura final, mostrando que pacientes 45,X0 ficam mais baixas. Outros não encontram esta correlação. (7,11,48,54,79,89)

Alguns estudos indicam uma correlação positiva entre a

estatura final das pacientes e de seus pais (7,79), sugerindo que a ação de fatores genéticos que afetam a estatura final nas pessoas normais seja independente dos defeitos específicos que ocorrem na Síndrome de Turner.

Alterações hormonais:

Estrogênios e gonadotrofinas:

Devido às alterações embriogenéticas a imensa maioria das meninas com Síndrome de Turner apresenta deficiência de estrogênios e, por consequência, infantilismo sexual. As mamas e o útero não se desenvolvem e a amenorréia primária é quase uma constante.

Entretanto, em aproximadamente 17 a 20% das pacientes o grau de função ovariana residual é suficiente para começar a puberdade espontaneamente, mas de forma incompleta, sendo relatado inclusive gravidez em pacientes com Síndrome de Turner. (35)

As gonadotrofinas hipofisárias LH e, particularmente, FSH estão aumentadas. A secreção dessas gonadotrofinas já está aumentada no primeiro mês de vida como consequência da involução do ovário. Durante a infância, geralmente dos 3 aos 7 anos, os níveis basais de FSH e LH encontram-se elevados e suas dosagens no plasma podem ter valor diagnóstico.

Com a reposição hormonal as concentrações de LH e FSH tendem a se normalizar. (90,91)

Hormônio de crescimento (HC):

O estudo da secreção do HC e das somatomedinas é importante para a compreensão de alguns aspectos do crescimento na Síndrome

de Turner.

Ross et al, analisando a secreção espontânea de HC nas 24 horas, concluiu que o padrão secretório das meninas com Síndrome de Turner foi semelhante ao das meninas normais na faixa etária de 2 a 8 anos. Entretanto, quando estudos similares foram feitos entre 9 e 20 anos, observou que as pacientes com Síndrome de Turner mostravam um declínio tanto na frequência como na amplitude dos pulsos secretórios de HC. (71)

Massarano, citado por Nilsson, detectou este declínio na amplitude dos pulsos a partir da metade da segunda infância. (51)

A puberdade se caracteriza por um aumento importante da secreção de HC. A comparação da secreção de HC de meninas com Síndrome de Turner com meninas normais durante a puberdade evidencia uma diferença significativa entre os 2 grupos. Assim sendo, pode-se dizer que a redução da velocidade de crescimento após os 9 anos, época em que um grande número de meninas inicia a puberdade é, pelo menos em parte, causada pela insuficiência da secreção de HC. Portanto, a administração de HC poderia aumentar a velocidade de crescimento das meninas com Síndrome de Turner. Não obstante todos os dados disponíveis, ainda não está claro em que extensão esta alteração da secreção do HC é responsável pela baixa estatura. (63)

Alguns autores encontraram níveis de IGF-1 comparáveis com os de crianças normais (65) embora outros relatem níveis mais baixos. (61)

Androgênios:

Os ovários secretam estrogênios, progesterona e hormônios

masculinos (androgênios). Estes últimos participam do desenvolvimento da pilificação axilar e pubiana.

Na Síndrome de Turner os níveis de androgênios parecem estar diminuídos, com exceção do sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHA). Este hormônio promove a pubarca nestas meninas, embora de forma incompleta, porém não parece ter influência sobre o crescimento. (7,91)

Hormônios tireoideanos:

Há uma incidência aumentada de algumas patologias tireoideanas nas pacientes com Síndrome de Turner, incluindo tireoidite de Hashimoto, hipotireoidismo e hipertireoidismo. (63)

Insulina:

Algumas meninas com Síndrome de Turner podem apresentar diminuição da tolerância à glicose, diabetes mellitus tipo I ou tipo II e essas anormalidades podem ser exacerbadas conforme o tratamento utilizado para aumentar a estatura. (63,93)

Tratamento da Síndrome de Turner:

O aspecto físico da pessoa é o determinante crítico mais importante da auto imagem. Os sentimentos que as pessoas desenvolvem sobre seu corpo são importantes para determinar como vão interagir socialmente. Durante os últimos anos da 2ª infância e a adolescência, quando atributos físicos são importantes fontes de auto estima, os mais altos gozam de mais vantagens sociais e assumem papéis de liderança sobre os mais baixos.

As desvantagens experimentadas pelos mais baixos e aqueles que apresentam maturação sexual tardia tendem a se manter quando

os indivíduos atingem a vida adulta. (88)

As meninas com Síndrome de Turner apresentam dificuldades no relacionamento com meninas da mesma idade, problemas comportamentais refletindo impulsividade, hiperatividade e dificuldade de concentração. A ausência da puberdade é tão importante quanto a baixa estatura. Sentimentos importantes decorrentes da transformação corporal da puberdade não podem ser compartilhados com as outras meninas, o que acarreta um misto de insegurança, alteração de humor e introspecção. (50,75)

A baixa estatura isoladamente ou sua combinação com o não desenvolvimento puberal são as queixas mais frequentes relatadas pelos pais ao levarem uma menina com Síndrome de Turner ao pediatra ou endocrinologista.

Por ser a baixa estatura a queixa principal da Síndrome de Turner e ao mesmo tempo um problema com intensas repercussões psíquicas e sociais, vários regimes terapêuticos têm sido propostos para melhorar a velocidade de crescimento e a estatura final.

Estrogênios:

Embora seja aceito que a reposição estrogênica seja apropriada no manejo terapêutico das meninas com Síndrome de Turner, a idade a partir da qual o hormônio deveria ser instituído é controversa. Isso se deve à preocupação de que doses farmacológicas podem acelerar a maturação epifisária em relação às transformações puberais e acarretar uma perda na estatural final. De acordo com alguns autores doses pequenas de etinil-estradiol (100 ng/kg/dia) acarretam aumento da velocidade de crescimento sem acelerar substancialmente a maturação esquelética, embora isso não seja

compartilhado por outros. (34,37,60,70)

Massarano et al, mostraram que o etinil-estradiol aumenta a velocidade de crescimento sem alterar significativamente a secreção de HC. Outros são de consenso de que não existe uma indicação desta medicação no sentido de promover o crescimento estatural das meninas com Síndrome de Turner. Seu emprego deve se restringir à indução dos caracteres sexuais secundários, geralmente associado a progestágenos e prescritos depois dos 12 a 13 anos de idade cronológica. (46)

Esteróides anabolizantes:

Os esteróides anabolizantes são derivados sintéticos da testosterona e diferem desta por possuírem um efeito anabolizante aumentado e uma ação virilizante significativamente reduzida. Dos derivados sintéticos o mais largamente utilizado é a oxandrolona.

Vários trabalhos mostram a eficácia da oxandrolona em promover o crescimento linear na Síndrome de Turner. (26,37) Embora não existam dados convincentes para explicar o mecanismo de ação deste esteróide, parece que essa terapêutica aumenta a estatura final das meninas com Síndrome de Turner. (65)

Trabalhos recentes mostram que a oxandrolona tem um efeito adverso sobre o metabolismo dos hidratos de carbono pois aumentam significativamente os níveis plasmáticos de insulina. Os riscos de androgenização e aceleração da idade óssea devem ser considerados. A dose recomendada de oxandrolona quando usada isoladamente deveria ser de 0,1 mg/kg/dia e quando combinada com HC a dose não deveria ser maior que 0,0625 mg/kg/dia. (65)

Terapêutica com Hormônio de Crescimento (HC):

O primeiro trabalho sobre o uso de HC em Síndrome de Turner foi em 1960 com hormônio hipofisário (24). Desde então inúmeros trabalhos têm sido publicados.

Como a disponibilidade de HC era insuficiente, os primeiros estudos eram restritos tanto no número de pacientes quanto no tempo de duração do tratamento. Os esquemas posológicos eram bastante diversos embora a maioria das meninas apresentasse aumento da velocidade de crescimento. A partir da obtenção do HC por tecnologia do DNA recombinante (19) o suprimento de HC tornou-se ilimitado e o número de ensaios clínicos aumentou consideravelmente. (68,80,81,82,92,94)

As questões que se levantam ao se instituir um esquema terapêutico com hormônio de crescimento humano biossintético (HCHB) isoladamente ou em associação com outras drogas incluem: como se comportam a velocidade de crescimento, a idade óssea, a estatura final e quais seriam os efeitos colaterais. (77,78).

Um estudo multicêntrico nos Estados Unidos coordenado por Rosenfeld (39,69), mostrou os resultados de 3 anos de tratamento com HCHB na dose de 0,9 UI/kg/semana dividida em 3 aplicações, por via intra muscular. Houve aumento significativo da velocidade de crescimento com o tratamento.

Rongen (68) usou a mesma dose de HCHB, porém a administração foi diária. O aumento da velocidade de crescimento no 1º ano foi maior que no grupo de Rosenfeld mostrando que a administração diária é mais efetiva que o esquema de 3 injeções semanais.

Resultados semelhantes foram obtidos por Lodeweyckx et al. (41).

A maioria dos trabalhos envolvendo o uso do HCHB em Síndrome de Turner mostra aumento significativo da velocidade de crescimento, maturação óssea proporcional à idade cronológica, aumento da estatura final prevista e ausência de efeitos colaterais. (65,80,81,94)

Combinação HCHB e oxandrolona:

Vários trabalhos (51,69) mostram que o uso combinado do HCHB com oxandrolona promove um incremento significativo da velocidade de crescimento e um aumento da estatura final prevista pelo método de Bayley e Pinneau. Comparando-se os resultados do uso do HCHB isoladamente com a combinação HCHB e oxandrolona observou-se que o incremento da velocidade de crescimento foi maior no segundo grupo. Entretanto, a maturação esquelética tende a aumentar mais rapidamente do que quando se emprega o HCHB apenas. O grupo sueco utilizando as mesmas doses de HCHB e oxandrolona observou maturação esquelética comparativamente menor. (51)

Combinação HCHB, oxandrolona e etinil-estradiol:

Os resultados preliminares mostram um avanço maior da idade óssea e uma estatura final prevista pelo método de Bayley - Pinneau, menor do que na combinação HCHB e oxandrolona. (51)

Combinação HCHB e etinil-estradiol:

Estudos clínicos estão sendo conduzidos na Bélgica, Dinamarca e Suécia, mas não se conhecem os resultados do tratamento a longo prazo. (51)

(R)

O HCHB (Genotropin) utilizado neste trabalho é produzido por

meio da mais avançada tecnologia de recombinação do DNA, utilizando-se um peptídeo sinalizador natural de Escherichia coli, o qual informa à célula hospedeira que a molécula unida a ele será exteriorizada da célula.

Mediante engenharia genética obtém-se um plasmídeo capaz de dirigir a produção do HC em Escherichia coli. Depois de sua inserção na célula hospedeira ocorre a produção da molécula de HC junto com o peptídeo sinalizador natural.

O HC recombinante produzido ultrapassa a membrana celular interna sem o peptídeo sinalizador, previamente eliminado pela própria célula. A parede externa celular se desagrega, mantendo a membrana interna intacta com todo o conteúdo citosólico. Assim, o HC recombinante é liberado livre de tais contaminantes, evitando-se a contaminação do hormônio por polipeptídeos de Escherichia coli.

Por centrifugação separa-se o HC dos restos celulares e por processo de purificação que garanta a integridade da molécula de HC obtém-se o HCHB puro e ativo.

Por não existirem publicações brasileiras sobre o uso de HCHB em Síndrome de Turner, resolvemos realizar este trabalho.

II - OBJETIVOS

OBJETIVOS

- 1) Avaliar a eficácia do Hormônio de Crescimento Humano Biossintético (HCHB) no crescimento linear de meninas com Síndrome de Turner.
- 2) Observar possíveis efeitos colaterais clínicos e metabólicos decorrentes do uso do HCHB.
- 3) Investigar a produção de anticorpos contra hormônio de crescimento consequente ao tratamento.
- 4) Avaliar a produção endógena de hormônio de crescimento após o uso prolongado do HCHB.

III - CASUISTICA

CASUISTICA

População de referência: Crianças com Síndrome de Turner.

População de estudo: Foram estudadas 11 crianças com diagnóstico de Síndrome de Turner acompanhadas no ambulatório da Disciplina de Endocrinologia do Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná que preencheram os seguintes critérios:

Crítérios de inclusão:

- 1) Idade cronológica mínima de 6 anos e idade máxima definida por idade óssea menor que 12 anos.
- 2) Estatura abaixo do 1º desvio padrão negativo da média para a idade cronológica.
- 3) Velocidade de crescimento abaixo do 50º percentil para a idade óssea baseada em pelo menos 6 meses de acompanhamento prévio.
- 4) Desenvolvimento sexual em estadio pré puberal.
- 5) Resposta normal a pelo menos 1 teste de estímulo de secreção do hormônio de crescimento (maior que 10 ng/ml).
- 6) Função tireoideana normal.

Critérios de exclusão:

- 1) Tratamento prévio ou atual com hormônio de crescimento, esteróides anabolizantes ou estrogênio.
- 2) Doenças crônicas graves (Diabetes mellitus, doenças renais, anormalidades cardio vasculares, etc).

Critérios de interrupção do tratamento:

- 1) Não aderência ao tratamento.
- 2) Reação alérgica ou outra reação adversa grave que pudesse ser atribuída ao tratamento com HCHE.
- 3) Doenças graves intercorrentes.
- 4) Glicemia de jejum acima de 120 mg/dl ou níveis de hemoglobina glicosilada acima do limite superior normal. Nesses casos deverá ser realizado um teste oral de tolerância à glicose.

IV - MATERIAL E METODOS

MATERIAL E METODOS

Foi realizado um estudo não comparativo em 11 crianças com Síndrome de Turner que preencheram os critérios de inclusão.

O diagnóstico de Síndrome de Turner foi feito com base no exame clínico e estudo do cariótipo. Elaborou-se um roteiro padrão para a obtenção dos dados de anamnese e exame físico (anexo 1) e outro para o acompanhamento nos retornos (anexo 2).

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Os pais e as crianças foram informados, detalhadamente, sobre o protocolo do estudo e o tratamento foi iniciado após os pais firmarem um consentimento por escrito.

A droga utilizada para o tratamento foi o HCHB obtido por técnicas de inclusão de segmento de DNA que codifica o hormônio de crescimento humano em bactérias Escherichia coli K-12.

O hormônio apresenta estrutura molecular idêntica ao hormônio de crescimento humano hipofisário e foi fornecido pelo Laboratório KabiVitrum, Estocolmo, Suécia, sendo comercializado (R) com o nome Genotropin.

Foram utilizados frascos contendo 12 unidades de HCHB liofilizado. Os frascos fechados e não reconstituídos foram armazenados a uma temperatura de +2 a +8°C. Para a reconstituição eram adicionado, lentamente, 3 ml de diluente (água estéril + conservante m-cresol 0,25%) pelas paredes do frasco, podendo esta solução ser armazenada até uma semana no refrigerador a uma temperatura de +2 a +8°C.

A dose utilizada no tratamento foi de 1,0 unidade/kg/semana dividida em injeções diárias, administrada por via subcutânea entre 21 e 22 horas, utilizando-se seringas de insulina descartáveis. Variavam-se os locais de aplicação para evitar lipodistrofia.

A administração da droga foi realizada por um familiar treinado pela pesquisadora. Os retornos foram trimestrais e o número de frascos de hormônio de crescimento fornecido às crianças era suficiente para este período.

A duração do tratamento foi de um ano.

Acompanhamento:

As medidas auxológicas como estatura, peso e perímetro cefálico foram determinadas pelo menos 6 meses antes do início do tratamento, no dia do início do tratamento e, a seguir, a cada 3 meses, por um período de 1 ano.

As idades cronológica e óssea das pacientes foram calculadas em decimais.

A estatura foi sempre medida pela pesquisadora no mesmo horário do dia. Foi feita uma média de 5 medidas sucessivas. Utilizou-se um estadiômetro fixo na parede com cursor imantado. A estatura foi avaliada segundo as curvas de crescimento de Tanner (83) e de Naeraa (48), esta específica para pacientes com Síndrome de Turner.

Para medir a envergadura colocava-se a paciente encostada na parede, com a face voltada para a mesma e com os membros superiores estendidos horizontalmente em ângulo de 90°. Marcava-se a distância entre as pontas dos dedos médios, a qual era medi-

da com fita métrica. Foi feita uma média de 5 medidas sucessivas.

O segmento inferior era medido com fita métrica, da sínfise púbica até a superfície plantar, com a paciente em posição ortostática.

O desvio padrão da média da estatura foi calculado por um programa de computação preparado pela KabiVitrum utilizando-se o KabiVitrum Growth Computer - Casio PB 300 e curvas de crescimento de Tanner (83).

A velocidade de crescimento foi calculada com base nas estaturas de pelo menos 6 meses antes do início do tratamento, do dia do início do tratamento e após 1 ano de tratamento. A velocidade de crescimento foi avaliada segundo as curvas de crescimento de Tanner (83) e de Naeraa (48).

O peso foi aferido em uma balança da marca Filizola, ajustada pela pesquisadora antes de cada pesagem. As crianças foram pesadas desnudas, sempre no mesmo horário do dia. O peso foi avaliado segundo as curvas de peso de Tanner. (83)

O perímetro cefálico foi medido com fita métrica e avaliado segundo os dados de Nellhauss (49).

O índice peso/altura das pacientes foi calculado pela

$$\text{fórmula: } \frac{\text{Peso real (kg)}}{\frac{\text{Estatura real (cm)}}{\text{Peso do 50.º percentil}} \times 100} \\ \frac{\text{Estatura do 50.º percentil}}$$

e a paciente era classificada como magra se o resultado fosse menor ou igual a 89, normal se ficasse entre 90 e 109, excesso de peso se ficasse entre 110 e 119 e obesa se maior ou igual a 120.

O grau de desenvolvimento puberal foi avaliado de acordo com

os parâmetros de Tanner (85).

A ocorrência de possíveis efeitos colaterais foi pesquisada, minuciosamente, a cada retorno. (anexo 2)

Exames complementares:

Foram realizados no dia do início do tratamento e a cada 3 meses, por um período de 1 ano. Após um período noturno de pelo menos 10 horas de jejum, na manhã seguinte, entre 8 e 9 horas, era realizada a coleta de sangue. Após o início do tratamento não era administrado o HCHB à criança apenas na véspera da coleta. Para a coleta utilizou-se um dispositivo para infusão tipo "Butterfly" número 21 e seringas de plástico descartáveis. O sangue foi colhido de uma veia superficial da prega anterior do cotovelo num total de 20 ml, sem anticoagulante, assim divididos:

- a) 3 ml colocados em tubo de vidro contendo sal potássico de ácido dietil - tetracético (EDTA), para realização de hemograma, VHS e contagem de plaquetas.
- b) 8 ml para dosagens de sódio, potássio, cloro, cálcio, fósforo, ácido úrico, transaminases, bilirrubinas totais e frações, proteínas totais e frações, fosfatase alcalina, lipídeos, colesterol, triglicerídeos e hemoglobina glicosilada.
- c) 2 ml colocados em tubo contendo fluoreto de sódio, para dosagens de uréia, creatinina e glicemia.
- d) 4 ml para determinação de T3, T4, TSH e insulina.
- e) 3 ml para determinação de anticorpos anti HCHB.

A) Hematologia:

- Hemograma: o número de eritrócitos, hematócrito, hemoglobina corpuscular média e concentração de hemoglobina corpuscular média foram determinados através do contador automático de células da Coulter Counter Modelo SSr (Coulter Electronics, Hialeah, Flórida, EUA). O leucograma foi analisado através da contagem de 100 células em esfregaço de sangue periférico corado pelo May-Grünwald-Giemsa utilizando-se microscópio binocular da marca Olympus CBA - Japão. (10)
- VHS: a velocidade de hemossedimentação foi determinada em pipetas de Westergren na primeira hora. (10)
- Plaquetas: a contagem de plaquetas foi realizada em câmara de Neubauer. (10)

B) Bioquímica:

- Sódio e potássio séricos foram determinados por fotometria de chama em fotômetro Corning 435 da Corning Medical Instruments, Halstead, Essex, England; (17)
- cloro sérico foi dosado pelo método titulométrico de Schales & Schales; (74)
- uréia plasmática foi determinada pelo método de Marsh; (17)
- creatinina plasmática foi determinada pela reação de Jaffé; (17)
- glicemia de jejum foi dosada pelo método de Hoffman modificado. (17)

Essas dosagens foram realizadas em auto analisador bioquímico modelo AA1, da Technicon Instruments Corporation, Tarrytown, New York, 10591.

- Cálcio sérico foi determinado pelo método da Orto Cresolftaleina Complexona; (66)
- fósforo inorgânico sérico foi dosado pelo método de Amador e Urban; (2)
- ácido úrico (14), colesterol (1) e triglicerídeos séricos (15) foram determinados por métodos enzimáticos;
- bilirrubina total e bilirrubina direta séricas foram dosadas pelo método de Sims Horn & Malloy Evelyn. (44) A bilirrubina indireta foi calculada pela diferença entre o valor da bilirrubina total e da bilirrubina direta;
- fosfatase alcalina sérica foi medida pelo método cinético otimizado; (5)
- proteínas totais séricas foram avaliadas pelo método do biureto. (20) A albumina sérica foi dosada pelo método do verde bromocresol (13) e as globulinas séricas foram calculadas pela diferença entre o valor das proteínas totais e o da albumina.

As dosagens acima foram realizadas em auto analisador bioquímico de acesso discreto, marca Technicon, modelo RA 1000 da Technicon Instruments Corporation, Tarrytow, New York, 10591.

- Transaminases séricas foram avaliadas pelo método de Reitman Frankelly. (67)
- Lipídeos totais séricos foram dosados pelo método da

Sulfofosfovanilina - Frings Zöllner. (15)

- Hemoglobina glicosilada sérica foi determinada pelo método de microcromatografia em colunas. (18)

C) Hormônios:

- Triiodotironina (T3) e L-tiroxina (T4) séricas foram determinadas por ensaio radioimunométrico de fase sólida (IRMA) tendo o I 125 como traçador. Utilizou-se o Kit da marca Bridge Monoclonal - Serono Diagnostics, código 14824, distribuído pela Ares Serono Diagnostici S.p.A., Milano, Itália.
- Hormônio tireotrófico sérico (TSH) foi dosado por ensaio radioimunométrico de fase sólida magnética (IRMA), usando-se o I 125 como traçador. Utilizou-se o kit da marca Maia Clone - Serono Diagnostics, código 13731, distribuído pela Ares Serono Diagnostici S.p.A., Milano, Itália.
- Insulina sérica foi dosada por radioimunoensaio por técnica de duplo anticorpo. Utilizou-se o RSL Insulin Kit, produzido pelo Radioassay Systems Laboratories, Inc, Califórnia, EUA. O traçador usado foi o I 125.
- Hormônio de crescimento (HC) foi dosado antes do início do tratamento e após o término do tratamento com HCHB, depois da medicação ter sido suspensa há 5 dias. O teste de estímulo de secreção do HC utilizado foi o da clonidina. Foi realizado entre 8 e 9 horas da manhã, após um período de jejum noturno de pelo menos 10 horas. Para esta coleta utilizou-se um dispositivo para infusão tipo "Butterfly" número 21 fixado em uma veia superficial da

prega anterior do cotovelo e mantido pérvio com solução salina isotônica e heparina. Com uma seringa de plástico descartável de 5ml, sem anticoagulante, colhiam-se 2 ml de sangue para a amostra basal. A seguir, administrava-se clonidina por via oral, na dose de 4 mg/kg e amostras subsequentes de 2 ml de sangue foram colhidas aos 30,60,90 e 120 minutos quando, então, o dispositivo era retirado.

A dosagem do hormônio de crescimento humano sérico foi realizada por técnica de radioimunoensaio com duplo anticorpo em fase líquida. O traçador usado foi o I 125.

Utilizou-se kit da marca RSL I 125 Growth hormone, número de catálogo 122, produzido pela ICN Biomedicals, Inc - Diagnostics Division, California, EUA.

Usou-se o contador de radiação gama, marca Tecnow - Instrumentos Científicos Ltda, Indústria Brasileira, nas dosagens hormonais.

D) Imunologia:

- Anticorpos séricos anti HC foram determinados nas amostras basais e de 12 meses de tratamento pelo Laboratório Kabivitrum. A retração do coágulo ocorreu em temperatura ambiente. Após centrifugação o soro foi imediatamente congelado a uma temperatura de - 70° C. As amostras foram enviadas ao Laboratório Kabivitrum em neve carbônica.

E) Urinálise:

- Parcial de urina: a análise quantitativa de ph, proteínas, leucócitos, sangue, corpos cetônicos, nitrito, glicose, urobilinogênio, bilirrubina e hemoglobina foi realizada

utilizando-se uma fita reagente da marca Combur 9 Test da MB - Bioquímica Ltda. A análise quantitativa de hemácias, leucócitos, cilindros e células epiteliais foi feita em câmara de Neubauer, utilizando-se microscópio binocular da marca Olympus CBA - Japão. As bactérias foram analisadas e quantificadas em extensão corada pelo método de Gram. (36)

F) Parasitologia:

- Parasitológico de fezes: foi realizado segundo os métodos de Rugai, Mattos e Brisola, Faust et al e de Hoffmann, Pons e Jenner. (3)

G) Genética:

- Cariótipo: foi realizado pela técnica de Moorhead (47).

H) Outros exames complementares:

- Idade óssea: Foi realizado no dia do início do tratamento e a cada 6 meses após o início do tratamento por um período de 1 ano. A radiografia das mãos e punhos foi avaliada pelo mesmo médico, desconhecendo a idade cronológica da criança. A avaliação foi feita pelo atlas de Greulich e Pyle (22).
- Ecocardiograma bidimensional e ecografia pélvica: Foram realizados por especialistas em aparelho ultrasson diagnóstico modelo Sonoline SL - 2, Siemens, Germany, número de série KA 70255. O ecocardiograma foi completado em aparelho Ekoline 21 - Smith Kline Instruments, Inc, Modelo n.º 2022, série n.º 339521.

TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS DADOS

Em função do grande número de caracteres observados (objetos de estudo) na nossa amostra, optamos por um modelo de análise simples e abrangente e que possibilitasse ao mesmo tempo uma fácil interpretação.

Assim sendo, procedeu-se a análise da variância adotando-se o delineamento experimental denominado "Blocos Casualizados", onde se considerou a presença de dois tratamentos estatísticos (período pré e pós tratamento) para alguns caracteres, e cinco tratamentos em outros caracteres (0,3,6,9 e 12 meses de tratamento) com onze repetições ou blocos que corresponderiam aos diferentes indivíduos que compõem a nossa amostra. (4,55)

O modelo matemático considerado foi:

$$Y_{ij} = m + t_i + b_j + e_{ij}$$

onde

Y_{ij} = corresponde a observação do tratamento i na repetição ou bloco j .

m = média geral do caracter considerado no experimento.

t_i = corresponde ao efeito do tratamento i .

b_j = corresponde ao efeito da repetição (bloco) j .

e_{ij} = é o erro experimental associado à parcela que contém o tratamento i na repetição (bloco) j .

O quadro da análise da variância, assim como as esperanças matemáticas dos quadrados médios foram determinados da seguinte maneira:

FV	GL	SQ	QM	F	E (QM)
Tratamento	t-1	$\sum_i Y_i^2 / r - C$	Q1	Q1:Q3	$s^2 + r s^2 t$
Bloco	r-1	$\sum_j Y_j^2 / t - C$	Q2	Q2:Q3	$s^2 + t s^2 b$
Erro	(t-1)(r-1)	SQ total - SQ bloco - SQ trat	Q3		s^2
Total	t.r-1	$\sum_{ij} Y_{ij}^2 - C$			

onde $C = (\sum_{ij} Y_{ij})^2 / tr$

FV = fonte de variação

GL = número de graus de liberdade

SQ = soma dos quadrados

QM = quadrados médios

F = teste de F de Snedecor

E[QM] = esperança matemática dos quadrados médios

t = número de tratamento

r = número de blocos (no caso 11)

s^2 = variância devido ao erro experimental correspondente à interação entre tratamento e bloco.

$s^2 t$ = variância entre tratamentos

$s^2 b$ = variância entre blocos (indivíduos)

Os coeficientes de variação (CV) dos caracteres em estudo foram calculados em porcentagem, da seguinte maneira:

$$CV = s \cdot 100 / \bar{x}$$

onde:

s = estimativa do desvio padrão

\bar{x} = estimativa da média geral dos caracteres em estudo.

Sempre que encontramos significância no teste F completamos a

análise utilizando o teste de Tukey para médias que estabelece as diferenças mínimas significativas, obtidas da seguinte maneira:

$$\Delta = q. s / \sqrt{r}$$

onde:

Δ = diferença mínima significativa

q = amplitude total "studentizada"

s = estimativa do desvio padrão residual

r = número de blocos (repetições)

Utilizamos, ainda, a esperança matemática dos quadrados médios para isolar o efeito dos diferentes componentes da variância, ou seja, o efeito devido ao tratamento s^2t (efeito do hormônio), o efeito devido aos diferentes blocos s^2b (indivíduos) e o efeito devido ao erro experimental s^2 . De posse de tais estimativas pudemos determinar um "coeficiente de determinação hormonal" da seguinte maneira:

$$\text{Coeficiente de determinação hormonal} = \frac{s^2t}{s^2t + s^2b + s^2}$$

V - RESULTADOS

RESULTADOS

Os dados gerais sobre identificação das pacientes, anamnese, exame físico, resultados das radiografias e exames laboratoriais encontram-se nos anexos 4 a 9.

Tabela 1 - Idade basal decimal, gestação, parto e apresentação, peso e estatura do nascimento e desenvolvimento psicomotor das pacientes com Síndrome de Turner.

PACIENTE	IDADE BASAL (decimal)	GESTAÇÃO (duração)	PARTO	APRESENTAÇÃO	PESO DE NASCIMENTO (g)	ESTATURA DE NASCIMENTO (cm)	DESENVOLVIMENTO PSICO-MOTOR
01	8.73	9m	cesareana	pélvica	2.900	48.0	normal
02	7.69	9m	normal	cefálica	2.600	46.0	normal
03	12.19	9m	normal	cefálica	2.900	44.0	normal
04	7.49	9m	cesareana	pélvica	2.550	45.0	normal
05	7.58	9m	normal	cefálica	2.800	46.0	normal
06	8.33	9m	normal	cefálica	2.800	47.0	normal
07	9.15	9m	normal	cefálica	2.950	46.0	normal
08	9.67	9m	normal	cefálica	3.100	48.0	normal
09	10.33	9m	normal	cefálica	2.400	46.0	normal
10	7.10	8m	normal	cefálica	2.200	45.0	atrasado
11	9,29	9m	normal	cefálica	2.900	46.0	normal
x	8.87				2.736,36	46,09	
DP	1,50				268,41	1,22	

1. Idade:

A média da idade decimal das pacientes no início do tratamento foi de 8,87 anos e variou de 7,10 a 12,19 anos.

2. Gestaçãõ e parto:

Apenas a paciente 10 é prematura. 9 pacientes (n.º 2,3,5,6, 7,8,9,10,11) nasceram de parto normal e apresentação cefálica e 2 de cesareana (pacientes 1 e 4) por apresentação pélvica.

3. Peso de nascimento:

A média do peso foi de 2.736,36 g variando de 2.200 g a 3.100 g.

4. Estatura de nascimento:

A estatura de nascimento variou de 44 a 48 cm e a média foi de 46,09 cm.

5. Desenvolvimento: psicomotor e escolaridade:

1 paciente apresenta desenvolvimento psicomotor atrasado (paciente 10). Essa paciente tem déficit mental e frequenta escola especial. Nenhuma outra apresenta dificuldade de aprendizado ou problema de relacionamento social.

6. Crescimento:

A forma de crescimento e a idade de início da sintomatologia relacionada com o crescimento está exposta na tabela 2.

Tabela 2 - Frequência das pacientes com relação à forma de crescimento e idade de início da sintomatologia relacionada com o crescimento nas pacientes com Síndrome de Turner.

	Número de Pacientes
Crescimento lento	9
Parada no crescimento	2
Idade de início da sintomatologia: até 1 ano}	9
(de 1 a 3 anos}	1
(de 3 a 5 anos}	1
> 5 anos	0

Esta tabela evidencia que a sintomatologia no grupo iniciou, predominantemente, no primeiro ano de vida e que até 5 anos de idade todas as pacientes já apresentavam alterações no crescimento.

7. História mórbida progressiva:

4 pacientes (n.º 1,3,4 e 6) apresentaram episódios de otite média de repetição. 2 pacientes (n.º 2 e 6) apresentaram quadro de broncopneumonia, 1 (n.º 5) apresentou amigdalites de repetição e 5 (n.º 7,8,9,10,11) não tiveram queixas.

8. Estatura dos progenitores:

A tabela 3 ilustra a estatura dos progenitores e a média dessas estaturas.

Tabela 3 - Estatura do início do tratamento (basal) das pacientes com Síndrome de Turner e de seus progenitores.

Pacientes	Estatura Basal (cm)	Estatura do pai (cm)	Estatura da mãe (cm)
1	117,8	178,0	165,1
2	104,0	172,8	156,3
3	131,4	176,4	163,2
4	104,1	168,5	166,0
5	113,8	185,7	163,5
6	113,5	165,2	163,7
7	110,2	160,0	153,1
8	123,9	179,3	163,8
9	126,0	179,5	161,0
10	103,4	176,4	162,3
11	114,3	175,7	160,9
\bar{x}	114,76	174,32	161,72
DP	9,37	7,28	3,85

A média da estatura dos pais foi de $174,32 \pm 7,28$ cm variando de 160,0 a 185,7 cm. A média da estatura das mães foi de $161,72 \pm 3,85$ cm com variação de 153,1 a 166,0 cm.

9. Sinais clínicos maiores:

A tabela 4 mostra a frequência dos sinais clínicos maiores encontrados nas pacientes com Síndrome de Turner.

Tabela 4 - Frequência dos sinais clínicos maiores encontrados nas pacientes com Síndrome de Turner.

Sinal Clínico	Número de Casos
Olhos	
Epicanto	6
Boca	
Pálato em ogiva	7
Pescoço	
Pescoço curto	4
Pterygium colli	6
Implantação baixa de cabelos	9
Tórax	
Aumento de distância intermamilar	4
Esqueleto	
Baixa estatura	11
Cubitus valgus	8
Relação segmento superior segmento inferior maior que 1	10

O sinal clínico mais comum no grupo foi baixa estatura presente em todas as pacientes e relação segmento superior/seg-

mento inferior maior que 1, ausente apenas na paciente 9. Implantação baixa de cabelos foi encontrada em 9 pacientes (n.º 1,3,4,5,6,7,8,9 e 11), cubitus valgus em 8 pacientes (n.º 1,2,3,5,6,8,9 e 11), pálato em ogiva em 7 pacientes (n.º 1,3,4,5,7,9 e 11), epicanto em 6 pacientes (n.º 1,3,5,7,9 e 11), pterygium colli em 6 pacientes (n.º 1,3,4,5,7 e 11), pescoço curto em 4 pacientes (n.º 2,6,9 e 10) e aumento da distância intermamilar em 4 pacientes (n.º 3,5,9 e 11).

10. Desenvolvimento sexual:

Todas as pacientes eram pré puberes no início do tratamento (M1 P1) segundo a classificação de Tanner (85). Após 1 ano de tratamento, 3 pacientes apresentaram desenvolvimento sexual espontâneo (M2 P1, paciente 8 e M1 P2, pacientes 4 e 9).

11. Cariótipo:

Na tabela 5 observamos que 7 pacientes (n.º 1,3,4,5,7,9 e 10) apresentam cariótipo com monossomia do X (45,X0) e 4 pacientes (n.º 2,6,8 e 11) possuem mosaico (45,X0/46,XX).

12. Estatura:

A tabela 5 e figuras 1 e 2 mostram a estatura das pacientes antes e após o tratamento. Apesar da estatura ter aumentado em todas as pacientes, segundo a curva de Tanner observamos que apenas a paciente 3 afastou-se do 3.º percentil. As outras 10 pacientes aproximaram-se do 3.º percentil ou mesmo aumentaram de percentil.

Tabela 5 - Cariótipo, idade, estatura, velocidade de crescimento (VC) e desvio padrão da média estatural (DPME) no início do tratamento (basal) e após 12 meses de tratamento com HCHB.

PACIENTE	CARIÓTIPO	IDADE	ESTATURA(CM)		VC (cm/ano)		DPME	
			basal	basal	pós tto	basal	pós tto	basal
01	45,X0	8,73	117,8	125,7	4,4	7,9	-1,93	-1,48
02	45,X0/45,XX	7,69	104,0	109,5	3,2	5,5	-3,41	-3,32
03	45,X0	12,19	131,4	136,2	2,4	4,8	-3,29	-3,57
04	45,X0	7,49	104,1	113,3	4,2	9,2	-3,22	-2,49
05	45,X0	7,58	113,8	122,5	4,6	8,7	-1,57	-0,99
06	45,X0/46,XX	8,33	113,5	119,8	3,8	6,3	-2,31	-2,12
07	45,X0	9,15	110,2	116,7	3,6	6,5	-3,60	-3,38
08	45,X0/46,XX	9,67	123,9	132,8	4,2	8,9	-1,73	-1,15
09	45,X0	10,33	126,0	134,7	5,0	8,7	-1,98	-1,56
10	45,X0	7,10	103,4	112,4	4,8	9,0	-3,00	-2,29
11	45,X0/46,XX	9,29	114,3	122,0	4,6	7,7	-3,02	-2,61
x		8,87	114,76	122,33	4,07	7,56	-2,64	-2,27
DP		1,50	9,37	9,22	0,77	1,54	0,75	0,91

A figura 2 mostra as estaturas inicial e final de cada paciente na curva de Naeraa onde se observa que todas as pacientes aumentaram seu percentil.

ESTATURA feminino

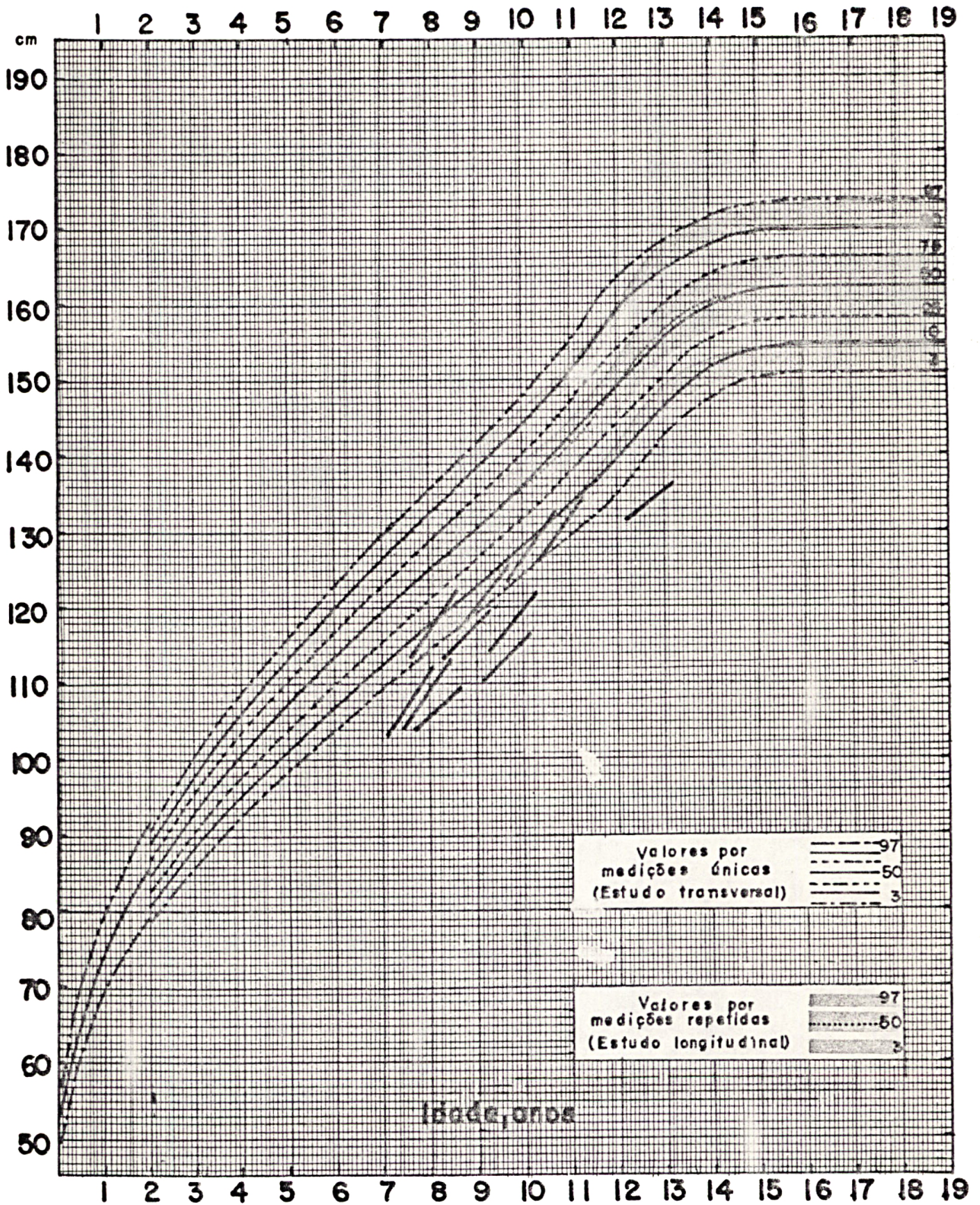


Figura 1. Curva de Crescimento - Tanner

GROWTH IN GIRLS WITH TURNER'S SYNDROME

- Height from Age 2 to Final Height

Name: _____ Date of birth: _____

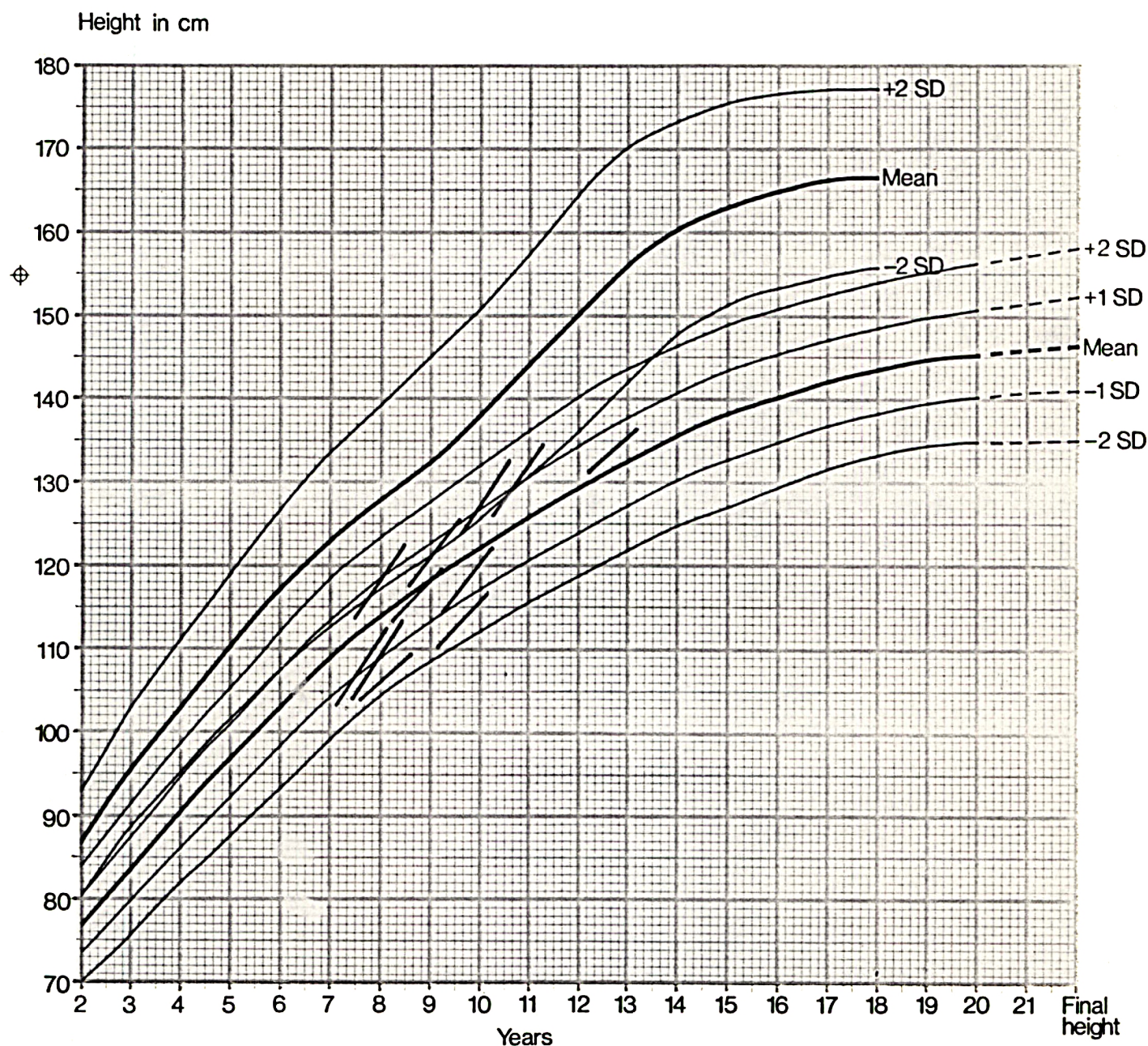


Figura 2. Curva de Crescimento - Naeraa

NORMAL GIRLS —

TURNER GIRLS —

Næraa, R.W., K. Sørensen, I. Sillesen and J. Nielsen: Longitudinal growth of 62 Danish girls with Turner's syndrome from age 7 up to final height. Heights of girls being estrogen treated were included from 18 years of age. The Cytogenetic Laboratory, Aarhus Psychiatric Hospital, DK-8240 Risskov, Denmark.

Andersen, E. et al.: Heights and weights of Danish Children. Ugeskr Læger (1982) 144: 1760-1765.



A média da estatura basal foi de $114,76 \pm 9,37$ cm e aumentou para $122,33 \pm 9,22$ cm pós tratamento.

13. Desvio padrão da média estatural (DPME):

De acordo com a tabela 5 observamos que apenas a paciente 3 aumentou o DPME. A média do DPME basal foi de $-2,64 \pm 0,75$ e diminuiu para $-2,27 \pm 0,91$ pós tratamento.

14. Velocidade de crescimento:

A tabela 5 e figuras 3 e 4 ilustram a velocidade de crescimento das 11 pacientes pré e pós tratamento com HCHB. A velocidade de crescimento média basal foi de $4,07 \pm 0,77$ cm/ano, variando de 2,4 a 5,0 cm/ano e pós tratamento foi de $7,56 \pm 1,54$ cm/ano, variando de 4,8 a 9,2 cm/ano.

Para avaliar diferenças entre a velocidade de crescimento pré e pós tratamento nas 11 pacientes, utilizou-se a análise da variância como mostra a tabela 6.

Tabela 6 - Análise da variância, segundo o delineamento de blocos casualizados, para o caráter velocidade de crescimento (cm/ano), para o efeito do hormônio pré e pós tratamento em 11 repetições (indivíduos).

+ FV	GL	SQ	QM	F	
Hormônio	1	67,0255	67,0255	153,2186	**
Indivíduos	10	25,4328	2,54328	5,8138	**
Resíduo	10	4,3745	0,43745		
Total	21	96,8328			

VELOCIDADE DE CRESCIMENTO (feminino)

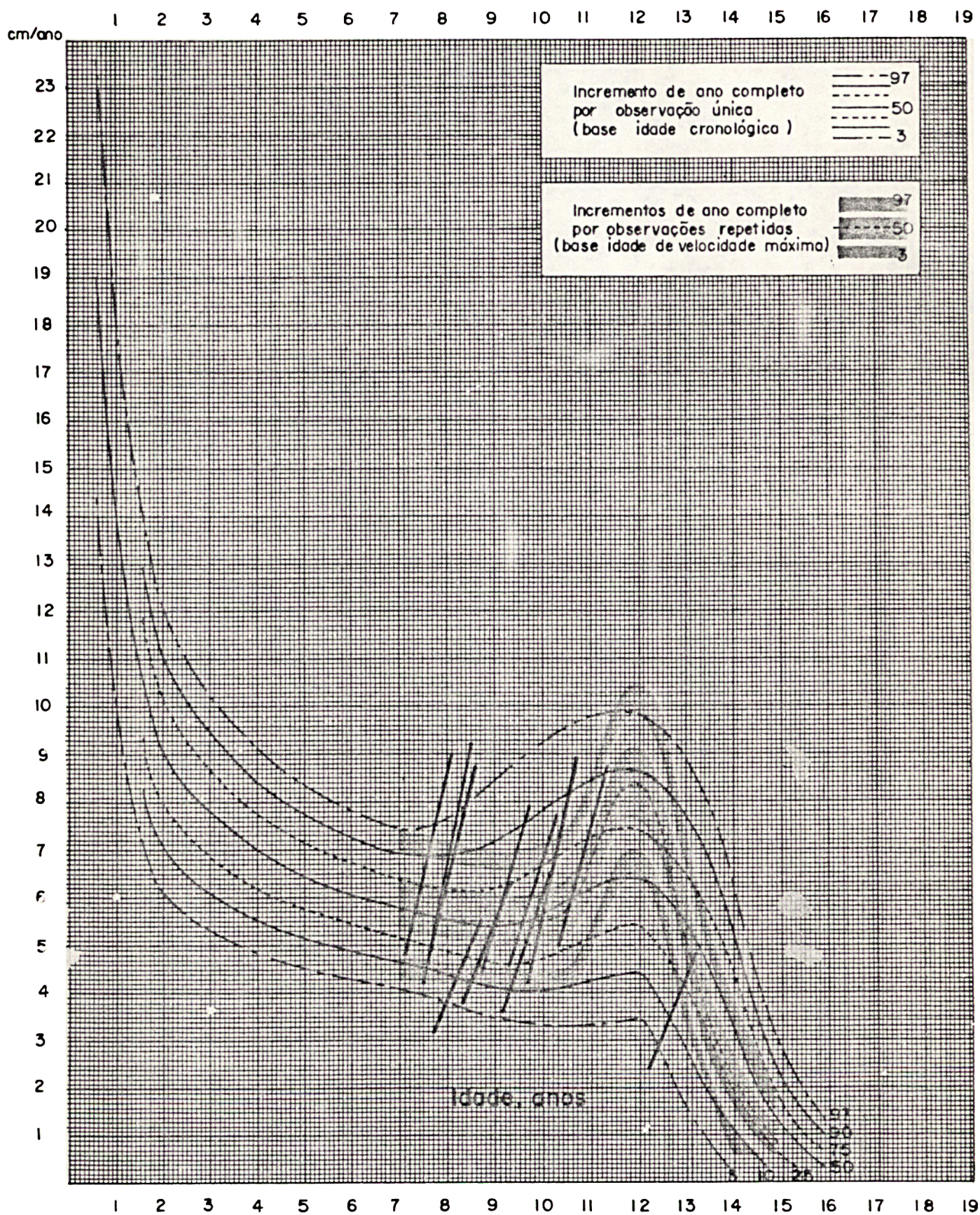


Figura 3. Velocidade de Crescimento - Tanner J.M. Tanner e R. H. Whitehouse

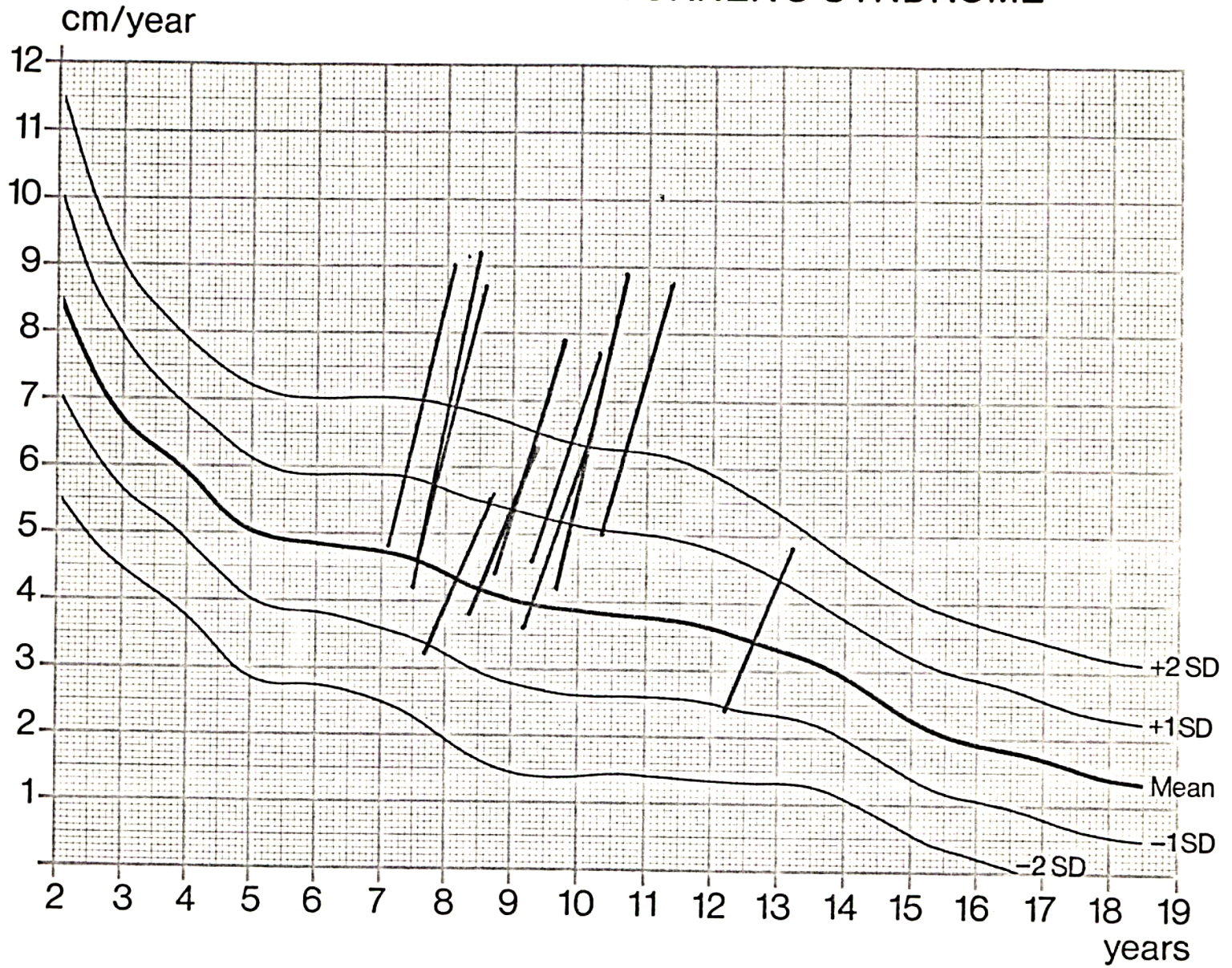


Figura 4. Velocidade de Crescimento - Naeraa

CV = 11,36%

** = significativo a 1%

+ = simbologia encontra-se em material e métodos

Observamos pela análise da variância que existe diferença estatisticamente significativa na velocidade de crescimento pré e pós tratamento e também existe diferença significativa na resposta entre os indivíduos. A fim de detectarmos quais os indivíduos que responderam diferentemente utilizamos o teste de Tukey.

Tabela 7 - Cariótipo e média da velocidade de crescimento das 11 pacientes (indivíduos) que compõem a amostra, assim como o valor de Δ a 5 e 1% de probabilidade do teste de Tukey. Os traços contínuos unem médias que não apresentam diferenças significativas.

Indivíduo	Cariótipo	Média	Δ 5%=2,6752	Δ 1%=3,4422
10	45,X0	6,09		
9	45,X0	6,85		
4	45,X0	6,70		
5	45,X0	6,65		
8	45,X0/46,XX	6,55		
1	45,X0	6,15		
11	45,X0/46,XX	6,15		
6	45,X0/46,XX	5,05		
7	45,X0	5,05		
2	45,X0/46,XX	4,35		
3	45,X0	3,60		

E importante salientar que a menor velocidade de crescimento foi da paciente 3 que possui cariótipo 45,X0, ou seja, o mesmo cariótipo da paciente 4 que apresentou a maior velocidade de crescimento. Observamos, assim, que indivíduos portadores de idêntico cariótipo não se encontram agrupados, sugerindo que a velocidade de crescimento não apresenta diferença quanto ao cariótipo. Tentando investigar melhor essa sugestão foi decomposto o efeito de indivíduos (blocos) como mostra a tabela 8.

Tabela 8 - Análise da variância, segundo o delineamento de blocos casualizados, da variável velocidade de crescimento onde se decompos a fonte da variação indivíduos, segundo o cariótipo.

FV	GL	SQ	QM	F
Hormônio	1	67,0255	67,0255	153,2186 **
Indivíduos	10	25,4328	2,5433	5,8138 **
Monossômicos(X0)	6	18,257	3,0428	6,9558 **
Mosaicos	3	6,095	2,0317	4,6444 *
X0 vs Mosaico	1	1,0806	1,0806	2,4702 n.s.
Resíduo	10	4,3745	0,43745	

** = significativo a 1%

* = significativo a 5%

n.s. = não significativo

+ = simbologia encontra-se em material e métodos

Na tabela 8 podemos observar que existe diferença estatisticamente significativa entre os componentes do grupo mosaico quando comparados entre si, e entre os componentes do grupo monossômico, quando comparados entre si. Contudo não se evidenciou diferença significativa entre mosaicos e monossômicos. Isto vem reforçar a sugestão de que o cariótipo não interferiu na velocidade de crescimento no nosso grupo.

Individualizando-se o efeito do hormônio através da esperança matemática do quadrado médio e estabelecendo-se uma relação entre ele e os demais componentes, conclui-se que 80,24% da variação da resposta da velocidade de crescimento pré e pós tratamento foram devido ao efeito do hormônio. Denominamos esta relação de coeficiente de determinação hormonal.

15. Peso:

A tabela 9 indica que todas as pacientes aumentaram de peso após 1 ano de tratamento com HCHB. A média do peso basal foi de $23,87 \pm 7,68$ Kg e pós tratamento foi de $27,50 \pm 8,47$ kg.

As diferenças entre o peso pré e pós tratamento nas 11 pacientes foram avaliadas utilizando-se a análise da variância, conforme mostra a tabela 10.

Na tabela 10 observamos pela análise da variância que existe diferença estatisticamente significativa no peso pré e pós tratamento, e também existe diferença estatisticamente significativa na resposta entre os indivíduos.

Tabela 9 - Peso, perímetro cefálico (PC), envergadura, segmento inferior e relação segmento superior/segmento inferior no início do tratamento (basal) e após 12 meses de tratamento com HCHB (pós tto).

PACIENTE	PESO (kg)		PC(cm)		ENVERGADURA(cm)		SEG INFERIOR(cm)		SEG SUPERIOR	
	basal	pós tto	basal	pós tto	basal	pós tto	basal	pós tto	SEG INFERIOR	
									basal	pós tto
01	21,60	25,80	50,5	51,0	119,0	128,0	51,6	60,0	1,28	1,09
02	17,00	19,70	49,0	49,0	104,5	110,0	46,0	52,0	1,26	1,10
03	34,25	39,80	53,0	53,5	131,0	136,0	63,0	67,0	1,08	1,03
04	17,10	20,90	51,5	51,5	107,0	116,0	46,0	54,0	1,26	1,09
05	28,80	32,00	52,5	53,5	112,0	121,0	52,0	57,0	1,18	1,14
06	21,00	23,20	54,5	55,0	117,0	123,0	55,0	59,5	1,06	1,01
07	19,30	22,00	50,5	51,5	108,0	115,5	50,0	53,5	1,20	1,18
08	27,00	31,40	55,0	55,6	121,5	130,5	60,5	65,5	1,04	1,02
09	39,80	44,60	54,5	55,0	128,0	136,5	64,0	68,0	0,96	0,98
10	16,70	19,10	52,5	53,0	98,0	106,0	47,5	52,5	1,17	1,14
11	20,00	24,00	50,5	51,0	114,5	122,0	53,0	57,0	1,15	1,14
x	23,87	27,50	52,18	52,69	114,59	122,23	53,51	58,73	1,15	1,08
DP	7,68	8,47	1,97	2,07	10,03	9,97	6,47	5,85	0,10	0,07

Tabela 10 - Análise da variância, segundo o delineamento de blocos casualizados, para o caráter peso (kg), para o efeito do hormônio pré e pós tratamento em 11 repetições (indivíduos).

+ FV	GL	SQ	QM	F	
Hormônio	1	72,5455	72,5455	124,9545	**
Indivíduos	10	1301,49565	130,1496	224,1736	**
Resíduo	10	5,80575	0,580575		
Total	21	1379,8469			

CV = 2,9666%

** = significativo a 1%

+ = simbologia encontra-se em material e métodos

A tabela 11 relativa ao teste de Tukey, mostra o comportamento das médias do peso.

O coeficiente de determinação hormonal foi de 9,09% mostrando que essa porcentagem da variação da medida do peso pode ser atribuída ao hormônio.

Tabela 11 - Média do peso das 11 pacientes (indivíduos) que compõem a amostra, assim como o valor de Δ a 5 e 1% de probabilidade do teste de Tukey. Os traços contínuos unem médias que não apresentam diferenças significativas.

Indivíduo	Média	Δ 5% = 3,0819	Δ 1% = 3,9655
9	42,20		
3	37,03		
5	30,40		
8	29,20		
1	23,70		
11	22,00		
6	21,60		
7	20,65		
4	19,00		
2	18,35		
10	17,90		

16. Perímetro cefálico:

A tabela 9 indica que 10 pacientes aumentaram a medida do perímetro cefálico pós tratamento. Apenas 1 paciente (n.º 2) permaneceu com a mesma medida. A média do perímetro cefálico basal foi de $52,18 \pm 1,97$ cm e pós tratamento foi de $52,69 \pm 2,07$ cm.

As medidas do perímetro cefálico das 11 pacientes estavam dentro dos limites normais (média \pm 2DP) para a idade cronológica no início e final do tratamento.

Tabela 12 - Análise da variância, segundo o delineamento de blocos casualizados, da variável perímetro cefálico, (cm), para o efeito do hormônio pré e pós tratamento em 11 repetições (indivíduos).

+ FV	GL	SQ	QM	F	
Hormônio	1	1,425445	1,425445	28,2518	**
Indivíduos	10	80,8409	8,08409	160,2238	**
Resíduo	10	0,50455	0,050455		
Total	21	82,7709			

CV = 0,4284%

** = significativo a 1%

+ = simbologia encontra-se em material e métodos

Pela análise da variância da tabela 12, observamos que houve diferença estatisticamente significativa no perímetro cefálico pré e pós tratamento, e também existe diferença significativa entre os indivíduos.

O comportamento das médias do perímetro cefálico em relação ao teste de Tukey encontra-se na tabela 13.

Pelo coeficiente de determinação hormonal vemos que apenas 2,97% da variação do perímetro cefálico foram devido ao hormônio.

Tabela 13 - Média do perímetro cefálico das 11 pacientes (indivíduos) que compõem a amostra, e o valor de Δ a 5 e 1% de probabilidade do teste de Tukey. Os traços continuos unem médias que não apresentam diferenças significativas.

Indivíduo	Média	Δ 5% = 5,72	Δ 1% = 7,36
8	55,30		
6	54,75		
9	54,75		
3	53,25		
5	53,00		
10	52,75		
4	51,50		
7	51,00		
1	50,75		
11	50,75		
2	49,00		

17. Envergadura:

Na tabela 9 vemos que todas as pacientes aumentaram a envergadura após 1 ano de tratamento com HCHB. A média da envergadura basal foi de $114,59 \pm 10,03$ cm e pós tratamento foi de $122,23 \pm 9,97$ cm.

A tabela 14 mostra a análise da variância deste parâmetro.

Tabela 14 - Análise da variância, segundo o delineamento de blocos casualizados, da variável envergadura (cm), para o efeito do hormônio pré e pós tratamento em 11 repetições (indivíduos).

+ FV	GL	SQ	QM	F	
Hormônio	1	320,7273	320,7273	284,5168	**
Indivíduos	10	1989,8182	198,98182	176,5166	**
Resíduo	10	11,2727	1,12727		
Total	21	2321,8182			

CV = 0,8966%

** = significativo a 1%

+ = simbologia encontra-se em material e métodos

Pela tabela 14, observamos que a análise da variância mostrou diferença estatisticamente significativa na envergadura pré e pós tratamento, e também diferença significativa entre os indivíduos.

A tabela 15 mostra o comportamento das médias da envergadura em relação ao teste de Tukey, onde podemos observar a grande variação entre os indivíduos.

Tabela 15 - Média da envergadura das 11 pacientes (indivíduos) que compõem a amostra, e o valor de Δ a 5 e 1% de probabilidade do teste de Tukey. Os traços contínuos unem médias que não apresentam diferenças significativas.

Indivíduo	Média	Δ 5% = 4,2944	Δ 1% = 5,5256
3	133,50		
9	132,25		
8	126,00		
1	123,50		
6	120,00		
11	118,25		
5	116,50		
7	111,75		
4	111,50		
2	107,25		
10	102,00		

Pelo coeficiente de determinação hormonal concluímos que 22,50% da variação da envergadura pré e pós tratamento podem ser atribuída ao hormônio.

18. Segmento inferior:

Pela tabela 9 observamos um aumento do segmento inferior pós

tratamento com HCHB. A média do segmento inferior basal foi de $53,51 \pm 6,47$ cm e pós tratamento foi de $58,73 \pm 5,85$ cm.

A análise da variância na tabela 16 permite verificar a existência de diferenças estatisticamente significativas pré e pós tratamento e entre os indivíduos.

Tabela 16 - Análise da variância, segundo o delineamento de blocos casualizados, da variável segmento inferior (cm), para o efeito do hormônio pré e pós tratamento em 11 repetições (indivíduos).

+ FV	GL	SQ	QM	F	
Hormônio	1	149,76182	149,76182	112,8729	**
Indivíduos	10	747,52273	74,752273	56,3395	**
Resíduo	10	13,26818	1,326818		
Total	21	910,55273			

CV = 2,0526%

** = significativo a 1%

+ = simbologia encontra-se em material e métodos

A tabela 17 mostra o comportamento das médias do segmento inferior em relação ao teste de Tukey.

Tabela 17 - Média do segmento inferior das 11 pacientes (indivíduos) que compõem a amostra, e o valor de Δ a 5 e 1% de probabilidade do teste de Tukey. Os traços contínuos unem médias que não apresentam diferenças significativas.

Indivíduo	Média	Δ 5% = 4,6590	Δ 1% = 5,9948
9	66,00		
3	65,00		
8	63,00		
6	57,25		
1	55,80		
11	55,00		
5	54,50		
7	51,75		
4	50,00		
10	50,00		
2	49,00		

Pelo coeficiente de determinação hormonal concluímos que 26,18% da variação do segmento inferior pré e pós tratamento podem ser atribuída ao hormônio.

19. Relação segmento superior/segmento inferior:

A média basal foi de $1,15 \pm 0,10$ e pós tratamento foi de $1,08 \pm 0,07$.

Na tabela 18 vemos que o teste F da análise da variância demonstrou que o efeito do hormônio mostrou-se estatisticamente significativo a nível de 5%, ou seja, que os indivíduos apresentaram essa relação de uma forma diferente antes e após o tratamento.

Tabela 18 - Análise da variância, segundo o delineamento de blocos casualizados, da variável relação entre o segmento superior e inferior, para o efeito do hormônio pré e pós tratamento em 11 repetições (indivíduos).

+ FV	GL	SQ	QM	F	
Hormônio	1	0,0236	0,0236	7,1515	*
Indivíduos	10	0,1222	0,0122	3,6970	*
Resíduo	10	0,0333	0,0033		
Total	21	0,1791			

CV = 5,1456%

* = significativo a 5%

+ = simbologia encontra-se em material e métodos

Pela tabela 18 também podemos observar que houve diferença estatisticamente significativa na resposta dos indivíduos, embora tal diferença não pode ser detectada pelo teste de Tukey a 5%, (tabela 19).

Tabela 19 - Média da relação segmento superior/inferior das 11 pacientes (indivíduos) que compõem a amostra, e o valor de Δ a 5 e 1% de probabilidade do teste de Tukey. O traço continuo une médias que não apresentam diferenças significativas.

Indivíduo	Média	Δ 5% = 0,2323
7	1,190	
1	1,185	
2	1,180	
4	1,175	
5	1,160	
10	1,155	
11	1,145	
3	1,055	
6	1,035	
8	1,030	
9	0,970	

Pelo coeficiente de determinação hormonal concluímos que 19,23% da variação da relação segmento superior/inferior pré e pós tratamento podem ser atribuída ao hormônio.

20. Idade óssea:

Pela tabela 20 podemos observar que a paciente 9 aumentou a idade óssea em 0,17 o que corresponde a 2 meses, durante 1 ano de tratamento. A paciente 3 aumentou a idade óssea em 0,25 que corresponde a 3 meses. O aumento da idade óssea da paciente 10

foi de 0,50 (6 meses), da paciente 7 foi de 0,67 (8 meses) e em 3 pacientes (n.º 2,5,6) o aumento foi de 1,00 (1 ano). 2 pacientes (n.º 1 e 11) aumentaram a idade óssea em 1,50 (1 ano e 6 meses). Na paciente 8 o aumento foi de 1,67 (1 ano e 8 meses) e na paciente 4 foi de 1,75 (1 ano e 9 meses).

Tabela 20 - Idade cronológica, idade óssea e diferença entre idade cronológica e idade óssea (basal) e pós tratamento (pós tto) com HCHE.

PACIENTE	IDADE CRONOLÓGICA		IDADE ÓSSEA		IDADE CRONOLÓGICA - IDADE ÓSSEA	
	basal	pós tto	basal	pós tto	basal	pós tto
01	8,73	9,73	7,00	8,50	1,73	1,23
02	7,69	8,69	7,00	8,00	0,69	0,69
03	12,19	13,19	10,75	11,00	1,44	2,19
04	7,49	8,49	5,75	7,50	1,74	0,99
05	7,58	8,58	7,00	8,00	0,58	0,58
06	8,33	9,33	8,00	9,00	0,33	0,33
07	9,15	10,15	6,83	7,50	2,32	2,65
08	9,67	10,66	8,83	10,50	0,84	0,16
09	10,33	11,33	10,33	10,50	0,00	0,83
10	7,10	8,10	2,50	3,00	4,60	5,10
11	9,29	10,28	8,50	10,00	0,79	0,28
x	8,87	9,87	7,50	8,50	1,37	1,37
DP	1,50	1,50	2,26	2,22	1,28	1,47

A análise da variância na tabela 21 mostra que existe diferença estatisticamente significativa pré e pós tratamento com HCHB, e também existe diferença significativa na resposta dos indivíduos.

Tabela 21 - Análise da variância, segundo o delineamento de blocos casualizados, da variável idade óssea, para o efeito do hormônio pré e pós tratamento em 11 repetições (indivíduos).

+ FV	GL	SQ	QM	F	
Hormônio	1	5,51	5,51	35,2978	**
Indivíduos	10	98,7909	9,8791	63,2870	**
Resíduo	10	1,5608	0,1561		
Tota.	21	105,8617			

CV = 4,9389%

** = significativo a 1%

+ = simbologia encontra-se em material e métodos

A tabela 22 mostra o comportamento das médias da idade óssea em relação ao teste de Tukey, onde podemos observar a grande variação entre os indivíduos.

Tabela 22 - Média da idade óssea das 11 pacientes (indivíduos) que compõem a amostra, e o valor de Δ a 5 e 1% de probabilidade do teste de Tukey. Os traços continuos unem médias que não apresentam diferenças significativas.

Indivíduo	Média	Δ 5% = 1,5980	Δ 1% = 2,0562
3	10,875		
9	10,415		
8	9,665		
11	9,250		
6	8,500		
1	7,750		
2	7,500		
5	7,500		
7	7,165		
4	6,625		
10	2,750		

Pelo coeficiente de determinação hormonal concluímos que 8,84% da variação da idade óssea, pré e pós tratamento pode ser atribuída ao hormônio.

21. Idade cronológica - idade óssea:

Para melhor verificarmos a aceleração da idade óssea, criamos uma nova variável idade cronológica - idade óssea, e testamos se essa diferença pré e pós tratamento podia ser considerada semelhante.

Pela tabela 23 observamos na análise da variância, que não houve diferença estatisticamente significativa entre idade cronológica - idade óssea pré e pós tratamento, ou seja, a diferença entre idade cronológica e idade óssea permaneceu constante. Porém, houve diferença estatisticamente significativa entre os indivíduos, a nível de 1%.

Tabela 23 - Análise da variância, segundo o delineamento de blocos casualizados, da variável idade cronológica - idade óssea, para o efeito do hormônio pré e pós tratamento em 11 repetições (indivíduos).

+ FV	GL	SQ	QM	F	
Hormônio	1	0,00005454	0,00005454	0,000347	n.s.
Indivíduos	10	36,19595	3,619595	23,0181	**
Resíduo	10	1,5725	0,15725		
Total	21	37,76850454			

CV = 28,99%

** = significativo a 1%

n.s.= não significativo

+ = simbologia encontra-se em material e métodos

A tabela 24 mostra o comportamento das médias desse parâmetro em relação ao teste de Tukey, onde podemos observar a grande variação entre os indivíduos.

Tabela 24 - Média da idade cronológica - idade óssea das 11 pacientes (indivíduos) que compõem a amostra, e o valor de Δ a 5 e 1% de probabilidade do teste de Tukey. Os traços contínuos unem médias que não apresentam diferenças significativas.

Indivíduo	Média	Δ 5% = 1,6039	Δ 1% = 2,0638
10	4,850		
7	2,485		
3	1,815		
1	1,480		
4	1,365		
2	0,690		
5	0,580		
11	0,535		
8	0,500		
9	0,415		
6	0,330		

22. Hormônio de crescimento (teste da clonidina):

A tabela 25 mostra o pico de resposta do hormônio de crescimento no teste da clonidina pré e pós tratamento com HCHB. A média dos picos basais foi de $25,64 \pm 13,78$ ng/ml e pós tratamento foi de $20,41 \pm 9,13$ ng/ml.

Tabela 25 - Valores máximos do hormônio de crescimento (ng/ml) no teste da clonidina pré (basal) e pós tratamento com HCHB.

Paciente	Hormônio de crescimento (ng/ml)	
	Basal	Pós tratamento
1	22,70	25,70
2	24,60	26,30
3	52,00	33,20
4	16,60	22,70
5	12,80	18,00
6	20,80	15,00
7	11,83	16,60
8	17,00	8,90
9	18,00	12,10
10	40,70	36,00
11	45,00	10,00
\bar{x}	25,64	20,41
DP	13,78	9,13

Na tabela 25 observamos que todas as pacientes tiveram resposta normal ao teste da clonidina antes do início do tratamento. Após o tratamento, a paciente 8 apresentou resposta menor que 10 ng/ml, considerada resposta insuficiente.

A análise da variância na tabela 26 demonstra que não há diferença estatisticamente significativa na resposta do hormônio de crescimento ao teste da clonidina pré e pós tratamento. Não há, também, diferença significativa na resposta entre os indivíduos.

Tabela 26 - Análise da variância, segundo o delineamento de blocos casualizados, da variável hormônio de crescimento endógeno, para o efeito do hormônio pré e pós tratamento com 11 repetições (indivíduos).

+ FV	GL	SQ	QM	F	
Hormônio	1	150,2841	150,2841	1,9604	n.s.
Indivíduos	10	1968,2136	196,82136	2,5675	n.s.
Resíduo	10	766,6009	76,66009		
Total	21	2885,0986			

CV = 38,03%

n.s.= não significativo

+ = simbologia encontra-se em material e métodos

23. Fosfatase alcalina:

Na tabela 27 observamos que houve aumento nos valores da fosfatase alcalina com o tratamento.

Tabela 27 - Resultados da fosfatase alcalina (U/l) e do fósforo (mg/dl) no início do tratamento (basal), e aos 3,6,9 e 12 meses de tratamento com HCBE.

PACIENTES	FOSFATASE ALCALINA					FÓSFORO				
	basal	3m	6m	9m	12 m	basal	3m	6m	9m	12m
01	210	258	288	317	251	3,8	4,6	5,5	4,8	4,3
02	199	229	226	246	287	3,8	4,2	4,7	4,5	4,7
03	340	384	388	377	362	4,0	4,9	5,2	4,9	5,1
04	361	387	340	402	332	4,4	5,1	5,2	5,3	5,4
05	354	422	450	387	372	4,0	5,7	5,8	5,7	4,6
06	242	317	158	245	270	4,2	4,4	4,2	3,9	3,9
07	254	344	352	313	274	4,1	4,1	4,7	4,8	4,2
08	178	344	401	413	515	3,2	5,3	5,3	4,5	5,3
09	288	434	406	308	379	4,3	5,6	5,7	5,6	6,0
10	238	358	403	404	206	3,2	6,1	5,4	6,4	5,6
11	462	665	536	597	745	3,2	4,3	4,3	4,2	4,1
x	284,18	376,55	358,91	364,45	363,00	3,84	4,94	5,09	4,96	4,84
DP	86,24	114,27	104,83	98,21	151,61	0,45	0,68	0,54	0,73	0,69

Na tabela 28 observamos que a análise da variância demonstrou haver diferença estatisticamente significativa entre os valores da fosfatase alcalina basais e durante o tratamento, e também na resposta dos indivíduos.

Tabela 28 - Análise da variância, segundo o delineamento de blocos casualizados, da variável fosfatase alcalina (U/l), para o efeito do hormônio pré tratamento (0) e aos 3,6,9 e 12 meses de tratamento em 11 repetições (indivíduos).

+ FV	GL	SQ	QM	F	
Hormônio	4	60415,382	15103,8455	4,2313	**
Indivíduos	10	498397,382	49839,7382	13,9626	**
Resíduo	40	142780,618	3569,51545		
Total	54	701593,382			

CV = 17,098%

** = significativo a 1%

+ = simbologia encontra-se em material e métodos

A fim de detectarmos se houve diferença na resposta da fosfatase alcalina nas diferentes etapas de tratamento, utilizamos o teste de Tukey, representado na tabela 29.

Através da observação gráfica da tabela 29 podemos constatar que os valores basais da fosfatase alcalina diferem dos demais a 5%.

Para detectarmos a variação entre os indivíduos utilizamos o teste de Tukey representado na tabela 30, onde podemos observar alguns agrupamentos possíveis entre os indivíduos.

Tabela 29 - Média dos valores da fosfatase alcalina nas diferentes etapas (meses), e o valor de Δ a 5 e 1% de probabilidade do teste de Tukey. Os traços contínuos unem médias que não apresentam diferenças significativas.

Etapas	Média	Δ 5% = 72,77	Δ 1% = 88,81
3	376,54		
9	364,45		
12	363,00		
6	358,91		
0	284,18		

O coeficiente da determinação hormonal foi de 7,55%.

24. Fósforo

Na tabela 27 observamos que houve aumento dos valores do fósforo com o tratamento com HCCHB.

A análise da variância na tabela 31 mostra que existe diferença estatisticamente significativa entre os valores do fósforo basais e durante o tratamento, e também existe diferença estatisticamente significativa na resposta dos indivíduos.

Tabela 30 - Média dos valores da fosfatase alcalina das 11 pacientes (indivíduos) que compõem a amostra, e o valor de Δ a 5 e 1% de probabilidade do teste de Tukey. Os traços continuos unem médias que não apresentam diferenças significativas.

Indivíduo	Média	Δ 5% = 128,78	Δ 1% = 152,03
11	601,0		
5	397,0		
3	370,2		
8	370,2		
4	364,4		
9	363,0		
10	321,8		
7	307,4		
1	264,8		
6	246,4		
2	237,4		

Tabela 31 - Análise da variância, segundo o delineamento de blocos casualizados, da variável fósforo (mg/dl), para o efeito do hormônio pré tratamento (0) e aos 3,6,9 e 12 meses de tratamento em 11 repetições (indivíduos).

+ FV	GL	SQ	QM	F	
Hormônio	4	11,6491	2,9123	14,7086	**
Indivíduos	10	11,4102	1,1410	5,7627	**
Resíduo	40	7,9218	0,1980		
Total	54	30,9811			

CV = 9,40%

** = significativo a 1%

+ = simbologia encontra-se em material e métodos

Para detectarmos se houve diferença na resposta do fósforo nas diferentes etapas de tratamento, utilizamos o teste de Tukey, representado na tabela 32.

Na tabela 32 as médias estão dispostas em ordem decrescente e como podemos observar, os menores valores do fósforo são os basais e os maiores são os de 6 meses de tratamento. É importante salientar que os valores de 3 e 9 meses não apresentam diferenças estatisticamente significativas.

Para detectarmos a variação entre os indivíduos utilizamos o teste de Tukey, representado na tabela 33, onde observamos os vários agrupamentos possíveis entre os indivíduos.

Tabela 32 - Média dos valores do fósforo nas diferentes etapas (meses), e o valor de Δ a 5 e 1% de probabilidade do teste de Tukey. Os traços contínuos unem médias que não apresentam diferenças significativas.

Etapas	Média	Δ 5% = 0,8040	Δ 1% = 0,9811
6	56,0		
9	54,6		
3	54,3		
12	53,2		
0	42,2		

O coeficiente da determinação hormonal foi de 38,96%.

25. Hemoglobina glicosilada:

Pela tabela 34 podemos observar que em todas as dosagens a hemoglobina glicosilada manteve-se nos valores normais, não se alterando com o tratamento.

Tabela 33 - Média dos valores do fósforo das 11 pacientes (indivíduos) que compõem a amostra, e o valor de Δ a 5 e 1% de probabilidade do teste de Tukey. Os traços contínuos unem médias que não apresentam diferenças significativas.

Indivíduo	Média	Δ 5% = 0,6467	Δ 1% = 0,7634
9	5,44		
10	5,34		
5	5,16		
4	5,08		
3	4,82		
8	4,72		
1	4,60		
2	4,38		
7	4,38		
6	4,12		
11	4,02		

Tabela 34 - Resultados da hemoglobina glicosilada (%) e da insulina (mU/l) no início do tratamento (basal) e aos 3, 6, 9 e 12 meses de tratamento com HCHB.

PACIENTES	HEMOGLOBINA GLICOSILADA					INSULINA				
	basal	3m	6m	9m	12m	basal	3m	6m	9m	12m
01	6,9	6,4	7,5	5,9	6,5	10,0	52,0	10,0	24,0	11,0
02	7,0	7,2	6,8	6,6	7,1	23,0	56,0	25,0	31,0	9,0
03	8,0	6,5	8,5	6,3	7,4	26,0	40,0	20,0	23,0	20,0
04	6,5	6,9	7,0	7,4	8,0	26,0	21,0	11,0	14,0	10,0
05	7,0	8,4	7,0	8,1	6,0	10,0	98,0	23,0	13,0	14,0
06	7,3	8,0	6,4	8,0	7,5	18,0	21,0	18,0	15,0	12,0
07	6,8	7,0	8,0	7,2	7,0	15,0	85,0	20,0	9,0	16,0
08	7,5	6,1	6,5	7,0	6,6	10,0	22,0	12,0	11,0	25,0
09	6,5	7,0	7,3	6,5	6,5	12,0	15,0	35,0	15,0	25,0
10	7,0	7,5	7,7	6,0	7,0	24,0	22,0	19,0	8,0	6,0
11	7,5	8,0	7,1	6,8	8,4	19,0	20,0	21,0	18,0	17,0
x	7,09	7,18	7,25	6,89	7,09	17,55	41,09	19,45	16,45	15,00
DP	0,45	0,73	0,63	0,74	0,70	6,52	28,58	7,12	7,02	6,31

A análise da variância na tabela 35 mostrou que não existe diferença estatisticamente significativa entre os valores basais e durante o tratamento e nem entre os indivíduos, o que signifi-

ca que todos os individuos responderam de maneira semelhante.

Tabela 35 - Análise da variância, segundo o delineamento de blocos casualizados, da variável hemoglobina glicosilada (%), para o efeito do hormônio pré tratamento (0) e aos 3,6,9 e 12 meses de tratamento em 11 repetições (individuos).

+ FV	GL	SQ	QM	F	
Hormônio	4	0,8189	0,20472	0,4775	n.s.
Individuos	10	4,6218	0,46218	1,0780	n.s.
Residuo	40	17,1491	0,42873		
Total	54	22,5898			

CV = 9,22%

n.s.= não significativo

+ = simbologia encontra-se em material e métodos

26. Insulina:

Pela tabela 34 observamos a elevação dos valores da insulina com 3 meses de tratamento nas pacientes 1,2,3,5 e 7 os quais voltam a se normalizar aos 6 meses de tratamento. As pacientes 2 e 9 apresentaram aumento discreto aos 9 e 6 meses respectivamente, com normalização posterior.

A análise da variância, na tabela 36, mostra que existe diferença estatisticamente significativa entre os valores basais e durante o tratamento, mas não existe diferença significativa na resposta dos individuos. Os individuos responderam de maneira

semelhante entre si, não havendo diferença significativa entre eles na resposta da insulina ao tratamento com hormônio de crescimento.

Tabela 36 - Análise da variância, segundo o delineamento de blocos casualizados, da variável insulina (mU/l), para o efeito do hormônio pré tratamento (0) e aos 3,6,9 e 12 meses de tratamento em 11 repetições (indivíduos).

+ FV	GL	SQ	QM	F	
Hormônio	4	5175,4546	1293,8636	6,2653	**
Indivíduos	10	1732,5455	173,25455	0,8389	n.s.
Resíduo	40	8260,5453	206,5136		
Total	54	15168,5454			

CV = 65,59%

** = significativo a 1%

n.s.= não significativo

+ = simbologia encontra-se em material e métodos

Para detectarmos se houve diferença na resposta da insulina nos diferentes meses de dosagens, utilizamos o teste de Tukey, representado na tabela 37, onde observamos que a 5% de significância os valores de 3 meses são diferentes dos demais. A 1% vemos que os valores de 3 meses podem se agrupar somente aos de 6 meses.

O uso de HCHB altera os valores da insulina nos primeiros

meses de tratamento, porém com o uso prolongado, os valores voltam ao normal, ficando semelhante aos basais.

Tabela 37 - Média dos valores da insulina nas diferentes etapas (meses) e o valor de Δ a 5 e 1% de probabilidade do teste de Tukey. Os traços continuos unem médias que não apresentam diferenças significativas.

Etapas	Média	Δ 5% = 17,5050	Δ 1% = 21,3614
3	41,0909		
6	19,4545		
0	17,5454		
9	16,4545		
12	15,0000		

27. Ecocardiograma:

O ecocardiograma bidimensional foi normal em todas as pacientes.

28. Ecografia pélvica:

A ecografia pévica foi normal em 3 pacientes (n.º 6,8 e 11), em outras 3 não foram visualizados os ovários (n.º 2,9 e 10) e 5 pacientes apresentaram útero e ovário de dimensões reduzidas (n.º 1,3,4,5, e 7).

29. Anticorpos anti hormônio de crescimento:

Nenhuma paciente desenvolveu anticorpo anti hormônio de

crescimento após o tratamento.

30. Outros exames:

Os resultados dos seguintes exames: hemograma completo, VHS, sódio, potássio, cloro, uréia, creatinina, cálcio, ácido úrico, colesterol, triglicerídeos, lipídeos totais, bilirrubinas totais e frações, proteínas totais e frações, transaminases, T3, T4, TSH e parasitológico de fezes encontram-se dentro dos limites normais para os respectivos métodos.

31. Dados vitais:

Os valores de pressão arterial sistêmica medida nos 4 membros foi normal em todas as pacientes. Durante o tratamento a pressão arterial não se alterou. Pulso e frequência cardíaca foram concordantes em todas as pacientes. A taquicardia apresentada por algumas pacientes foi interpretada como secundária a "stress" da colheita de exames.

32. Efeitos colaterais:

A tolerância ao medicamento foi boa e não houve o aparecimento de qualquer efeito adverso local ou sistêmico com uso do HCHB.

33. Parcial de urina:

Hematúria microscópica estava ausente em todas as pacientes antes do tratamento e foi detectada nas pacientes n.º 3, 4, 7 e 9 com 3 meses de tratamento e nas pacientes n.º 4 e 7 aos 9 meses. Aos 6 e 12 meses de tratamento foi negativa em todas. As

pacientes que desenvolveram hematúria tiveram cultura de urina negativa.

34. Comportamento social:

Não foi realizada avaliação psicológica padronizada nas nossas pacientes. Porém, a cada retorno era perguntado aos pais sobre mudanças do humor e comportamento social. 4 pacientes apresentaram melhora da sociabilidade durante o tratamento com HCHB (pacientes n.º 9,10,11 e 12).

VI - DISCUSSAO

DISCUSSÃO

Estatura de nascimento:

Baixa estatura e infantilismo sexual são as manifestações clínicas mais frequentes nas meninas com Síndrome de Turner. Já ao nascimento a estatura e o peso são menores que os de crianças normais. (8,21,51)

A média da estatura de nosso grupo de estudo foi de 46,09 cm o que é um valor 2,71 cm menor que a média de meninas brasileiras nascidas a termo na região sul do Brasil. (52)

Ranke et al, (59) analisando a estatura de nascimento de 49 pacientes com Síndrome de Turner encontraram um valor médio de 48,3 cm, enquanto que Brook et al, (7) e Lenko et al, encontraram a média de 47,6 cm avaliando 36 crianças e 48,4 cm estudando 30 crianças respectivamente. Foram consideradas apenas gestações com duração de 38 a 42 semanas.

No nosso grupo uma das meninas estudadas era prematura.

Peso de nascimento:

A média do peso de nascimento das 11 pacientes foi de 2.736 g. Esse valor é 542 g menor que o publicado por Nobrega referente a meninas normais nascidas a termo na região sul do Brasil (52). Ranke et al, (59) encontraram uma média de peso de nascimento de 2.828 g e os grupos de Brook et al, e Lenko et al, (7) encontraram 2.810 e 3.160 g respectivamente.

A comparação dos valores da literatura com os encontrados em nossa casuística mostra que os mesmos são semelhantes.

Crescimento:

A queixa baixa estatura já era referida pelos pais desde o primeiro ano de vida em 9 das 11 meninas, e aos 5 anos todas já apresentavam baixa estatura.

De acordo com Ranke et al, e Lippe o crescimento intrauterino é comprometido e após o nascimento ele se processa de forma normal ou quase normal até a idade de 3 anos. (59,38) Trabalho recente de Karlberg (65) mostra que na Síndrome de Turner as meninas ao atingirem 5 anos de idade terão perdido aproximadamente 4,8 cm quando comparadas com crianças normais. Esses dados validam as informações dos pais de que suas filhas eram baixas à idade de 5 anos. Nenhuma das meninas estudadas tinha registro de estatura regularmente obtida por seus pediatras até a ocasião em que foram atendidas na Disciplina de Endocrinologia do Departamento de Pediatria da UFPR.

As causas da perda progressiva de estatura na Síndrome de Turner não estão plenamente estabelecidas. Admite-se que a perda de material genético do cromossomo X, ausente em parte ou no seu todo, acarrete defeitos no processo de osteogênese. Um segundo componente que se superpõe é o da secreção hormonal alterada.

História Mórvida Pgressa:

4 pacientes apresentaram episódios de otite média de repetição. Esse achado está de acordo com os dados de literatura que mostram que na Síndrome de Turner a prevalência de otite média é maior e é uma decorrência de alterações anatômicas do ouvido médio. (38)

Estatura dos progenitores:

A média da estatura dos pais, 174,32 cm, e das mães 161,72 cm correspondem ao 50.^o percentil da curva de Tanner. (83)

De acordo com Ranke a estatura materna é um fator relevante na estatura final das meninas com Síndrome de Turner analisadas até a idade cronológica de 16 anos. Segundo esse mesmo autor não existe correlação entre a estatura das meninas e a estatura dos pais. Por outro lado Massa, analisando 90 pacientes encontrou uma correlação positiva entre a estatura das meninas a partir da idade cronológica de 6 anos e a média da estatura corrigida de ambos os pais. (65)

Cariótipo, estigmas clínicos, desenvolvimento sexual:

Em nosso grupo 7 pacientes apresentavam cariótipo 45,X0 e 4 eram portadoras de mosaicismo.

Trabalhos clássicos (38,63) mostram que 60% das pacientes apresentam cariótipo 45,X0. Todavia o mosaicismo é difícil de ser detectado por métodos convencionais de análise cromossômica. Held (65) empregando análise citogenética de fibroblastos e linfócitos encontrou mosaicismo e alterações estruturais em 79% de 85 meninas estudadas e apenas 21% de monossomia.

Alguns autores têm procurado relacionar o cariótipo com a frequência e a expressão dos sinais clínicos descritos na Síndrome de Turner. A baixa estatura, por exemplo, seria mais acentuada nas portadoras de cariótipo 45,X0. Outros trabalhos (7,23,54) não confirmam esta correlação.

Embora o número de meninas estudadas no presente trabalho seja pequeno, nossos dados mostram que as anormalidades somáticas

não parecem ter relação com o cariótipo. Porém as 3 pacientes que apresentaram ultrassonografia pélvica normal são portadoras de mosaico e uma desenvolveu telarca espontânea.

Meninas portadoras de mosaicismo apresentam padrões ecográficos caracterizados ou por ovários pequenos com cistos diminutos ou mesmo ovários normais para a idade cronológica. (28,45)

Dados relatados por Hibi, citado por Ranke (65), mostram que 21,3% de meninas com Síndrome de Turner desenvolvem tecido mamário espontaneamente a nível M2 de Tanner. (83) Häusler e Massa, citados por Ranke (65), apresentaram dados similares aos encontrados por Hibi.

Häusler estudando a velocidade de crescimento de 141 pacientes, encontrou um pico de crescimento ao redor dos 12 anos e meio nas meninas que tiveram telarca espontânea. Todavia o mesmo fenômeno pode ser observado em pacientes sem sinais puberais, embora menos acentuado. Esse achado parece indicar que outros fatores, além dos esteróides sexuais, contribuem para o estirão puberal do crescimento, ou que exista uma função residual dos ovários na Síndrome de Turner na época da puberdade e que o tecido ósseo seria mais sensível aos estrogênios do que o tecido mamário. Essa hipótese é reforçada pelo fato de que a aceleração do crescimento é, frequentemente, o primeiro sinal de puberdade em meninas normais.

Segundo Brook et al, (7) e Vliet (91) a presença de pubarca não se correlaciona com a velocidade de crescimento. A pubarca na Síndrome de Turner é quase sempre incompleta e o principal hormônio androgênico encontrado nessas pacientes é o S-DHA o qual apresenta propriedades anabolizantes extremamente fracas, sem

repercussão sobre a velocidade de crescimento.

Entretanto, em nossa casuística as 3 pacientes que apresentaram desenvolvimento sexual tiveram, concomitantemente, as maiores velocidades de crescimento.

Estatura e desvio padrão da média estatural:

A média da estatura do grupo pré tratamento foi de 114,76 cm, que corresponde a 2,5 cm abaixo do 50.º percentil na curva de Naeraa (48). Pós tratamento foi de 122,33 cm, aumentando para 1,0 cm acima do 50.º percentil.

Houve um aumento médio da estatura de 7,57 cm com o tratamento.

O desvio padrão da média estatural diminuiu de - 2,64 para - 2,27.

Todas as pacientes aproximaram-se do 3.º percentil ou aumentaram de percentil pela curva de Tanner (83). 4 pacientes encontravam-se entre o 3.º e o 25.º percentil. A paciente 3 aumentou a distância do 3.º percentil pós tratamento. Esta foi também a única paciente que aumentou o desvio padrão da média estatural, embora tenha duplicado sua velocidade de crescimento. Isto se deve ao fato de que, pela sua idade cronológica, deveria estar na fase do estirão puberal.

Velocidade de crescimento:

A história natural do crescimento na Síndrome de Turner é caracterizada por progressiva desaceleração ao longo do tempo.

Até 1985 havia poucos relatos sobre o uso de HC em Síndrome de Turner, pois o tratamento com esta medicação era quase que exclusivo para pacientes com déficit de HC (64).

Almqvist em 1964 relatou alterações metabólicas com o uso agudo de HC em 3 crianças e observou que doses fisiológicas de 40 a 120 ug/kg produziam respostas anabólicas nestas pacientes.

Hutchings em 1965 e Tanner em 1971 trataram 2 e 5 pacientes com Síndrome de Turner por 4 meses e 1 ano respectivamente e observaram aumento médio da velocidade de crescimento de 3,2 para 6,8 cm e de 2,9 para 3,9 cm.

Stahnke em 1984 tratou 8 pacientes com Síndrome de Turner com HC, na dose de 12 UI/semana por 6 meses. A média da velocidade de crescimento basal era de 2,56 cm/ano. Pós tratamento as 2 pacientes mais novas aumentaram a velocidade de crescimento para 6,0 e 8,0 cm/ano. As outras tiveram uma velocidade de crescimento média de 2,2 cm/ano.

Raiti tratou 57 crianças com HC hipofisário na dose de 0,6 UI/kg/sem. 35 delas, tratadas por 6 meses, tiveram velocidade de crescimento aumentada de 3,18 cm/ano para 6,62 cm/ano. 22 foram tratadas por 12 meses e aumentaram a velocidade de crescimento para 5,89 cm/ano. (81)

Nossos resultados permitem concluir que o tratamento com HCHB acelera o crescimento de meninas com Síndrome de Turner. A média da velocidade de crescimento aumentou de 4,07 para 7,56 cm/ano, resultando em um ganho de 3,49 cm/ano. Este aumento foi considerado significativo. Estes resultados são compatíveis com os de Rosenfeld et al (69) que usando HCHB em 65 meninas com Síndrome de Turner, na dose de 0,9 UI/kg/dia, 3 vezes por semana, obtiveram um aumento da velocidade de crescimento no primeiro ano de tratamento de 4,3 para 6,6 cm/ano.

Takano (80) investigou o efeito do HCHB com metionina no

crescimento de 20 pacientes por 6 meses. 16 mostraram crescimento acelerado de 3,7 para 5,7 cm/ano. Anticorpo anti hormônio de crescimento apareceu em 10 pacientes após 6 meses de tratamento, mas 3 já tinham anticorpos após 2 meses. A estatura média dessas pacientes não foi diferente das demais, sugerindo que os anticorpos não interferiram no crescimento durante o tratamento.

Lodeweyckx et al (51), usaram HCHB em 21 meninas com Síndrome de Turner na dose de 1,0 UI/kg/semana durante 1 ano e obtiveram um aumento da velocidade de crescimento de 3,7 para 7,3 cm/ano.

A avaliação da eficácia do HCHB nestas pacientes somente agora tem sido possível, com a grande disponibilidade da droga. O HCHB exclusivo ou em associação com androgênios e/ou estrogênios aumenta a velocidade de crescimento e provavelmente a estatura final. (40,69,80,82)

Os melhores resultados são obtidos com injeções diárias, subcutânea, na dose de 1 UI/kg/sem (40). Quando doses menores são usadas ou a frequência é reduzida, a aceleração da velocidade de crescimento diminui. Com esse regime terapêutico a velocidade de crescimento quase que duplica no primeiro ano de tratamento, resultando em "catch-up" do crescimento. (40) Portanto, a magnitude da resposta do crescimento ao HCHB em Síndrome de Turner parece ser dependente da dose administrada e não parece correlacionar-se com idade óssea, estatura, peso ou cariótipo (20,41,80) embora no nosso grupo as duas maiores velocidades de crescimento ocorreram nas duas crianças mais novas, que também tinham as duas menores idades ósseas.

Pareceria lógico iniciar o tratamento com HCHB em idades mais precoces, já que a normalização da estatura traria,

provavelmente, maior benefício psicológico. Entretanto, mais estudos prospectivos a longo prazo são necessários para determinar a idade ideal para o início do tratamento.

Androgênios e estrogênios não devem ser associados ao tratamento com HCHB em crianças menores. Androgênios podem causar virilização irreversível e estrogênios, mesmo em doses baixas (25 ng/kg/d) podem induzir desenvolvimento mamário e acelerar a maturação óssea, (40) além do que o efeito sobre o crescimento é mínimo. (46,65)

O mecanismo de ação do HCHB não está claro até o momento embora se saiba que o HCHB induz ganho significativo da massa óssea, aumentando tanto a espessura cortical como o diâmetro ósseo (65).

Peso:

Houve um aumento médio de 3,60 kg ao final do tratamento no nosso grupo.

É citado na literatura que pacientes com Síndrome de Turner são mais pesadas que meninas normais, pois o índice peso/altura aumenta com o aumento da idade, alcançando um nível de significância na idade ao redor de 10 anos, quando estas crianças atingem uma média de 120 cm na estatura. Este incremento relativo no peso parece ser por aumento do tecido subcutâneo. A razão para a alteração do índice peso/altura não é conhecida. (59,62)

Segmento superior/segmento inferior:

Crianças normais acima de 7 anos apresentam a relação segmento superior/segmento inferior igual a 1.

Pacientes com Síndrome de Turner geralmente apresentam baixa

estatura desproporcionada com segmento inferior menor que o normal (38), embora isso não seja confirmado por todos os autores (23).

Em nossas pacientes a relação segmento superior/segmento inferior passou de 1,15 para 1,08 pós tratamento, evidenciando, portanto, crescimento mais importante do segmento inferior, o que tornou essas crianças mais proporcionadas em termos de segmentos corporais.

Em crianças normais na fase prépuberal o crescimento dos membros inferiores está relacionado à atuação do HC. Com o progresso do processo puberal a secreção dos esteróides sexuais estimula o crescimento do tronco.

Talvez esse crescimento do segmento inferior das nossas pacientes reflita a ação do HC.

Idade óssea:

A idade óssea é normal ao nascimento em pacientes com Síndrome de Turner, mas começa a se atrasar no primeiro ano de vida. Dos 3 aos 13 anos de idade cronológica a idade óssea progride um ano para cada ano de vida, e a partir daí atrasa novamente, não ocorrendo o fechamento das epifises antes dos 19 anos. (59)

A média da idade óssea basal de nossas pacientes foi de 7,5 anos tendo aumentado 1 ano após 1 ano de tratamento, o que mostra que o ganho de estatura não ocorreu com aceleração da maturação óssea como ocorre com outros regimes de tratamento.

A idade óssea estava atrasada em relação à idade cronológica em 1,37 anos e manteve este atraso após o tratamento.

Os trabalhos publicados também mostram atraso da idade óssea em relação à cronológica (7,54) e não mostram aceleração da idade óssea além da esperada com o tratamento com HCHB a longo prazo. (60,68,80,82)

A média da idade óssea de 7,5 anos, para uma idade cronológica média de 8,87 anos em nosso grupo é compatível com dados da literatura (7,54,59).

4 das 11 pacientes tiveram maturação esquelética maior do que 1 ano, 2 das quais apresentaram desenvolvimento puberal espontâneo em 12 meses de tratamento.

Hormônio de crescimento:

Na Síndrome Turner a resposta do HC a vários estímulos farmacológicos é normal ou mesmo aumentada segundo alguns autores, mas diminuída segundo outros. (51) Como a resposta do HC pode ser inibida em indivíduos obesos é importante ter em mente esse fato ao se interpretar os resultados na Síndrome de Turner que é uma patologia em que a obesidade é mais frequente que na população geral.

Ross et al, analisaram a secreção espontânea de HC durante 24 horas e observaram que o padrão secretório das meninas com Síndrome de Turner foi semelhante ao das meninas normais na faixa etária de 2 a 8 anos (51). Entretanto quando estudos similares foram feitos em pacientes com idades de 9 a 20 anos, constatou-se um declínio tanto na frequência quanto na amplitude dos pulsos secretórios de HC. Ranke et al, (61) publicaram resultados similares ao dosarem os níveis de HC durante o sono. Por outro lado estudos recentes de Massarano et al, citados por Nilsson

(51) estudando a secreção de HC durante 24 horas encontraram um declínio constante da amplitude dos pulsos já a partir da metade da segunda infância. No mesmo estudo não houve diferença da frequência de pulsos em relação às crianças normais e nem se encontrou correlação entre a amplitude dos pulsos e a velocidade de crescimento.

Os estrogênios aumentam a resposta do HC aos testes farmacológicos. Esse achado sugere que a diminuição da secreção de HC poderia ser uma decorrência da deficiência de esteróides gonadais. Mas trabalho publicado por Massarano et al, (46) mostrou que etinil-estradiol não modifica nem a frequência nem a amplitude dos pulsos de HC embora as meninas aumentem suas velocidades de crescimento.

A secreção do HC pré tratamento de nossas pacientes avaliada por um teste não fisiológico (clonidina) mostrou valores normais.

Como não encontramos dados na literatura a respeito da secreção do HC nos testes de estímulo após uso prolongado de HCHB, um dos objetivos do presente trabalho foi o de analisar a resposta do HC endógeno ao estímulo com clonidina após 1 ano de tratamento.

Nossos dados mostram que o uso prolongado de HCHB não modificou a resposta do HC endógeno. Apenas 1 paciente apresentou uma resposta considerada insuficiente após o tratamento. A análise estatística não mostrou diferença significativa entre os valores máximos de HC antes e após 1 ano de tratamento.

Wu et al (95) estudaram a secreção de 24 horas de HC em crianças com baixa estatura idiopática antes e após 12 meses de tratamento com HCHB e não encontraram alterações da secreção

fisiológica do HC endógeno.

Recentemente Vane et al, (94) mostraram que a secreção pulsátil de HC persiste normal mesmo depois da infusão contínua de FLHC por 14 dias. Esses autores concluem que o FLHC endógeno não é desensibilizado após infusão contínua de FLHC exógeno.

Embora nossos dados mostrem que a secreção de HC não se altera depois do uso prolongado de HCHB outros estudos devem ser efetuados para verificar nossos resultados.

Insulina e hemoglobina glicosilada:

Os valores de insulina antes do tratamento foram normais em todas as pacientes. Aos 3 meses, 5 pacientes apresentaram aumento evidente da insulina. No decorrer do tratamento apenas 2 pacientes apresentaram elevações discretas nos níveis de insulina, uma no 6.^o e a outra no 9.^o mês. Estes dados sugerem que o HCHB provoca um aumento da secreção de insulina no início do tratamento embora o mesmo seja observado apenas em algumas pacientes.

Algumas meninas com Síndrome de Turner apresentam diminuição da tolerância à glicose ou Diabetes mellitus. Essas anormalidades podem ser exacerbadas pelo tratamento utilizado para promover um aumento da estatura. O HC promove uma utilização maior dos lipídeos, diminui a oxidação de glicose, diminui a taxa de gliconeogênese e, por conseguinte, preserva a utilização de proteínas. (29)

Wilson et al (93), não encontraram alterações significativas no metabolismo de carboidratos de 71 meninas com Síndrome de Turner tratadas durante 12 meses com HCHB. Porém, as pacientes que receberam terapia combinada, HCHB e oxandrolona (1UI/kg/semana e

0.125 mg/kg/dia respectivamente) ou oxandrolona apenas, tiveram alterações metabólicas traduzidas por aumento da média da concentração integrada de insulina e glicose aos 2 e 12 meses de tratamento.

Raiti (57), Granick (21) e Takano (81), não encontraram alterações dos níveis de glicose no teste de tolerância oral à glicose em meninas com Síndrome de Turner tratadas com HCHB.

Os valores de hemoglobina glicosilada e glicose em nossas pacientes mantiveram-se normais durante o tratamento com HCHB refletindo que o metabolismo de glicose não apresentou alterações significativas durante o tratamento.

Fosfatase alcalina e fósforo:

Por mais de 50 anos a fosfatase alcalina tem sido utilizada como marcador do metabolismo mineral ósseo e tem um papel relevante no diagnóstico e tratamento de certas patologias. Whitehead et al, (16) trataram 14 pacientes adultos portadores de nanismo hipofisário com HCHB e observaram um aumento significativo da fosfatase alcalina. Fósforo, sódio e cálcio não alteraram significativamente.

Esses resultados estão de acordo com os dados publicados por Bierich et al (76).

Em todas as pacientes estudadas neste trabalho encontramos aumento significativo da fosfatase alcalina durante todo o período de tratamento.

A fosfatemia aumentou significativamente durante o uso de HCHB. Os trabalhos publicados sobre o uso de HCHB em Síndrome de Turner não fazem menção ao comportamento do fósforo plasmático.

Na acromegalia as concentrações plasmáticas de fósforo são elevadas (29). É possível que o regime de 1 UI/kg/sem de HCHB administrado as nossas pacientes reproduza uma concentração de HC semelhante à encontrada na acromegalia.

Anticorpos anti HCHB:

Nenhuma das nossas crianças desenvolveu anticorpos anti HC.

Os preparados de HCHB com uma molécula a mais de metionina acarretavam formação de anticorpos já com poucos meses de uso da medicação, embora não interferissem na resposta da velocidade de crescimento. (73,80,84,92)

Os preparados atuais, sem a molécula extra de metionina, não determinam a formação de anticorpos.

Reações adversas:

Nenhuma paciente apresentou reação adversa devido ao uso do HCHB empregado neste trabalho, nem alteração dos outros exames complementares realizados. Nossos achados são semelhantes aos publicados na literatura.

Hematúria:

No nosso estudo 4 pacientes apresentaram hematúria microscópica aos 3 meses de tratamento sendo que 2 apresentaram recorrência aos 9 meses.

Hematúria microscópica isolada foi relatada em 2 de 21 pacientes tratadas com HCHB por Girard e Gourmelen (29), porém uma delas apresentava infecção urinária e outra gastroenterocolite aguda.

Numa revisão de 400 crianças tratadas com HCHB, 9 delas

apresentaram hematúria microscópica isoladamente. (29)

Métodos sensíveis detectam hematúria microscópica em 1 a 2% de meninas normais após exercício.

Não foi estabelecido até o momento uma relação causa-efeito entre a terapêutica com HCHB e hematúria. Novos trabalhos devem ser feitos no sentido de estabelecer a existência ou não de um vínculo entre o uso do hormônio e a hematúria.

VII - CONCLUSOES

CONCLUSÕES

1. O Hormônio de Crescimento Humano Biossintético (HCHB) usado neste trabalho mostrou-se eficaz na aceleração do crescimento linear das meninas com Síndrome de Turner.
2. A relação segmento superior/segmento inferior decresceu significativamente ao final do tratamento, mostrando uma ação maior do HCHB sobre os membros em relação ao tronco.
3. Não houve correlação entre aumento do crescimento linear e cariótipo.
4. O tratamento com HCHB durante 1 ano produziu um aumento médio da idade óssea correspondente a 1 ano.
5. Nenhuma paciente apresentou efeitos colaterais clínicos decorrentes do uso do HCHB.
6. Os parâmetros metabólicos que apresentaram alterações significativas decorrentes ao tratamento com HCHB foram: fosfatase alcalina, insulina e fósforo séricos.
7. Hematúria microscópica foi detectada em 4 pacientes durante o tratamento.
8. A terapêutica prolongada com HCHB em nosso grupo de estudo não modificou a resposta do hormônio do crescimento endógeno ao estímulo com clonidina.
9. Nenhuma paciente desenvolveu anticorpos anti hormônio de crescimento humano.

VIII - REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

01. ALLAIN, C.A.; POON, L.S.; CHAN, C.S.; RICHMOND, W. The relationship between total and free cholesterol in human blood serum. Clin. Chem. 28:284-90, 1982.
02. AMADOR, E. & URBAN, J. Simplified serum phosphorus analysis by continuous flow spectrophotometer. Clin. Chem. 18:601-4, 1972.
03. AMATO NETO, V.; CAMPOS, R.; FERREIRA, C.S. Diagnóstico das parasitoses intestinais pelo exame das fezes. São Paulo, Atheneu, 1961. 122 p.
04. BENNETT, C.A. & FRANKLIN, N.L. Statistical analysis in chemistry and the chemical industry. New York, John Wiley Inc. 1963. 724 p.
05. BERGMAYER, H.U. Methods of enzymatic analysis. Clin. Chem. 18:1305, 1972.
06. BRAZEAU, P.; VALE, W.; BURGUS, R.; et al. Hypothalamic polipeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. Science 178:77-9, 1973.
07. BROOK, C.D.; MURSET, G.; ZACHMANN, M.; PRADER, A. Growth in children with 45,XO Turner's syndrome. Arch.Dis. Child. 49:789-95, 1974.
08. BROOK, C.D. Turner syndrome. Arch. Dis. Child. 61:305-9,

1986.

09. CHERNAUSEK, S.D. & TURNER, H. Attenuation of spontaneous nocturnal growth hormone secretion in children with hypothyroidism and its correlation with plasma insulin - like growth factor I concentrations. J. Pediatr. 114:962-72, 1989.
10. DACIE, J.V. & LEWIS, S.M. Practical Hematology. London, Livingstone, 1984.
11. DEMETRIOU, E.; EMANS, S.J.; CRIGLER, J.J. Final height in estrogen-treated patients with Turner's syndrome. Obstet. Gynecol. 64:459-64, 1984.
12. DIEGUES, C.; PAGE, M.; SCANBON, M.F. Growth hormone neuroregulation and its alterations in diseases states. Clin. Endocrinol. 28:109-43, 1988.
13. DOUMAS, B.J.; WATSON, W.A.; BIGGS, H.G. Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green. Clin. Chem. Acta 31:87-96, 1971.
14. DUNCAN, P.H.; GOCHMAN, N.; COOPER, J.; et al. Determination and distribution of uric acid. Clin. Chem. 28:284-90, 1982.
15. EGGSTEIN, M. & KUHLMANN, E. Methods of enzymatic analysis. New York, Academic Press, 1974. 1830 p.
16. EPSTEIN, S. Serum and urinary markers of bone remodeling:

- assessment of bone turnover. Endocrine Reviews 9:437-49
1988.
17. FRANKEL, S.; REITAMN, S.; SONNENWIRTH, A. eds. Gradwohl's
clinical laboratory methods and diagnosis. 7th ed. Saint
Louis, C.V. Mosby, 1970. 2 v.
18. GABLAY, K.H. Glicosilated hemoglobin and long term blood glu-
cose control in diabetes mellitus. J. Clin. Endocrinol.
Metab. 44:859-64, 1977.
19. GOEDDEL, D.V.; HEYNEKER, J.L.; HOZUMI, J. Direct expres-
sion in Escherichia coli of a DNA sequence coding for human
growth hormone. Nature. 281:544-8, 1979.
20. GORNALL, A.G.; BARDAWILL, C.J.; DAVID, M.M. Determination
of serum proteins by means of the biuret reaction.
J. Biol. Chem. 177:751-66, 1949.
21. GRANICK, C.S.; LEE, P.A.; FOLEY, T.P.; et al. Growth hor-
mone therapy for patients with Turner's syndrome. Hormone
Res. 24:246-50, 1986.
22. GREULICH, W.W. & PYLE, S.J. Radiographic atlas of skeletal
development of the hand and wrist. Stanford, Cal., Stan-
ford University Press, 1959. 256 p.
23. HUGHES, P.C.; RIBEIRO, J.; HUGHES, I.A. Body proportions
in Turner's syndrome. Arch. Dis. Child. 61:506-17, 1986.
24. HUTCHINGS, J.; ESCAMILLA, R.; LI, C.; et al. Human growth

- hormone administration in gonadal dysgenesis. Am. J. Dis. Child. 109:318-21, 1965.
25. IKEDA, U.; HIGURASHI, M.; EGI, S.; et al. An anthropometric study of girls with Ullrich - Turner syndrome. Am. J. Med. Genet. 12:271, 1982.
26. JOSS, E. & ZUPPINGER, K. Oxandrolone in girls with Turner's syndrome. Acta Paediatr. Scand. 73:674-5, 1984.
27. JOST, A. Fetal hormones and fetal growth. Contr. Gynecol. Obstet. 5:1-20, 1979.
28. KALIFA, G.; SELLIER, N.; ROUXEL, A.; et al. Pelvic ultrasonography in Turner syndrome. J. Br. Brt. 70:299-304, 1987.
29. KAPLAN, S.A. Clinical Paediatric and Adolescent Endocrinology. Philadelphia, Saunders, 1990. 470 p.
30. KARLBERG, J. On the modelling of human growth. Stat. Med. 6:185-92, 1987.
31. KARLBERG, J.; ENGSTROM, I.; KARLBERG, P.; et al. Analysis of linear growth using a mathematical model I. From birth to three years. Acta Paediatr. Scand. 76:478-88, 1987.
32. KARLBERG, J.; FRYER, F.G.; ENGSTROM, I.; et al. Analysis of linear growth using a mathematical model II. From 3 to 21 years of age. Acta Paediatr. Scand. (Suppl 337):12-29, 1987.

33. KARLBERG, J. & WILKLAND, A.K. Infancy growth pattern related to growth hormone deficiency. Acta Paediatr. Scand. 77:385-91, 1988.
34. KASTRUP, K.W. Oestrogen therapy in Turner's syndrome. Acta. Paediatr. Scand. 73:674-9, 1984.
35. KING, C.R.; MAGENIS, E.; BENNETT, S. Pregnancy and the Turner syndrome. Obstet. Gynecol. 52:617, 1978.
36. KURTZMAN, N.A. & ROGERS, P.W. A Handbook of Urinalysis and Urinary Sediment. Springfield, Charles C. Tomas, 1974. 103 p.
37. LENKO, H.L.; SODERHOLM, A.; PERHEENTUPA, J. Turner syndrome: Effect of hormone therapies on height velocity and adult height. Acta Paediatr. Scand. 77:699-704, 1988.
38. LIPPE, B. Turner Syndrome: A recognizable cause of adolescent short stature. Semin. Adolesc. Med. 3:241-53, 1987.
39. LIPPE, N.; ROSENFELD, R.G.; HINTZ, R.L. Treatment of Turner's syndrome (Somatrem). Acta Paediatr. Scand. 77 (Suppl 343):47-52, 1988.
40. LODEWEYCKX, M.V. Treatment with human growth hormone: who, how, when and why? Acta Paediatr. Scand. (Suppl 367):23-8, 1989.
41. LODEWEYCKX, M.V.; MASSA, G.; MAES, M.; et al. Growth-promoting effect of growth hormone and low dose ethinyl-estra-

- diol in girls with Turner's syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab. 70:122-6, 1990.
42. LYON, A.J.; PREECE, M.A.; GRANT, D.B. Growth curve for girls with Turner syndrome. Arch. Dis. Child. 60:932-5, 1985.
43. MALES, J.L. & SELY, J.R. Turner's syndrome: Index case after 44 years (a Tribute to Dr. Henry H. Turner). J. Clin. Endocrinol. Metab. 46:163, 1978.
44. MALLOY, H.J. & EVELYN, K.A. The determination of bilirubin with the photoelectric colorimetric. J. Biol. Chem. 119:481, 1937.
45. MASSARANO, A.A.; ADAMS, J.A.; PREECE, M.A.; BROOK, C.G.; et al. Ovarian ultrasound appearances in Turner syndrome. J. Pediatr. 114:568-73, 1989.
46. MASSARANO, A.A.; BROOK, C.G.; HINDMARSH, P.C.; et al. Growth hormone secretion in Turner's syndrome and influence of oxandrolone and ethinyl-oestradiol. Arch. Dis. Child. 64:587-92, 1989.
47. MOORHEAD, P.S. Chromosome preparations of leucocytes cultured from peripheral blood. Exp. Cell. Res. 20:613, 1960.
48. NAERAA, R.W. & NIELSEN, J. Standards for growth and final height in Turner's syndrome. Acta Paediatr. Scand. 79:182-90, 1990.

49. NELLHAUSS, G. Head circumference from birth to eighteen years. Practical composite international and interracial graphs. Pediatr. 41:106-14, 1968.
50. NIELSEN, J. & STRADIOT, M. Transcultural study of Turner's syndrome. Clin. Genetics 32:260-70, 1987.
51. NILSSON, K.O. The swedish somatonorm Turner trial: Two-year results. Abstract. Acta Paediatr. Scand. (Suppl 356):160, 1989.
52. NOBREGA, J.N. Antropometria do Recém-nascido. São Paulo, Serviço de Informações Científica - Nestlé, 1989. 197 p.
53. PAEPE, A.D.; MATTOS, M. Turner's syndrome: Updating on diagnosis and therapy. Endocrine Genetics and Genetics of Growth. 283-300, 1985.
54. PARK, E.; BAILEY, J.D.; COWELL, C.A. Growth and maturation of patients with Turner's syndrome. Pediatr. Res. 17:1-7, 1983.
55. PIMENTEL GOMES, F. Curso de Estatística Experimental. São Paulo, Nobel, 1970. 430 p.
56. PLOTNICK, L.P.; THOMPSON, R.G.; LACERDA, L.; et al. Circadian variation of integrated concentration of growth hormone in children and adults. J. Clin. Endocrinol. Metab. 40:240-7, 1975.
57. RAITI, S.; MOORE, W.V.; VLIET, G.V. Growth - stimulating effects of human growth hormone therapy in patients with

- Turner syndrome. J. Pediatr. 109:944-9, 1986.
58. RAN, A.J.; PREECE, M.A.; GRANT, D.B. Growth curve for girls with Turner syndrome. Arch. Dis. Child. 60:532-5, 1985.
59. RANKE, M.B.; PFLUGER, H.; ROSENDAHL, W.; et al. Turner syndrome: Spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. Eur. J. Pediatr. 141:81-8, 1983.
60. RANKE, M.B.; HANG, F.; BLUM, W.F.; et al. Effect on growth of patients with Turner's syndrome treated with low estrogen doses. Acta Endocrinol. 113 (Suppl 279):153, 1986.
61. ----- Growth hormone, somatomedin levels and growth regulation in Turner's syndrome. Acta Endocrinol. (Copenh.) 116:305-13, 1987.
62. RANKE, M.B.; STUBBE, P.; MAJEWSKI, F. Spontaneous growth in Turner's syndrome. Acta Paediatr. Scand. 77 (Suppl 343):22-30, 1988.
63. RANKE, M.B. An introduction to Turner's syndrome. Oxford, Oxford Clinical Communications, 1989. 42 p.
64. RANKE, M.B. & BLANK, B. Is there an aetiological basis for growth - promoting treatment with human growth hormone in short children? Acta Paediatr. Scand. 79 (Suppl.367):4-10, 1990.
65. RANKE, M.B. & ROSENFELD, R. Coords. Turner's syndrome and growth promoting therapies. In:Highlights from an International workshop held in Frankfurt, May, 1990. Oxford, Ox-

ford Clinical Communications for KabiVitrum, 1990. 4 p.

66. RAY SARKAR, B.L. & CHAREHON, U.P. A simple method for the determination of calcium. Anal. Biochem. 20:155, 1967.
67. REITMAN, S. & FRANKEL, S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. Am. J. Clin. Pathol. 28:56-63, 1957.
68. RONGEN, W.C.; WIT, J.M.; DROP, S.L.; et al. Methyoni human growth hormone in Turner's syndrome. Arch. Dis. Child. 63:1211-7, 1988.
69. ROSENFELD, R.G.; HINTZ, R.L.; JOHANSON, A.; et al. Three - year results of a randomized prospective trial of methionyl human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome. J. Pediatr. 113:393-400, 1988.
70. ROSS, J.; CASSORLA, F.; SKERDA, M.; et al. A preliminary study of the effect of estrogen dose on growth in Turner's syndrome. N. Engl. J. Med. 309:1104-6, 1983.
71. ROSS, J.L.; LONG, L.M.; LORIAUX, D.L.; et al. Growth hormone secretory dynamics in Turner syndrome. J. Pediatr. 106:202-6, 1985.
72. RUDMAN, D.; FELLER, A.G.; NAGRAJ, H.S.; et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. N. Eng. J. Med. 323:1-6, 1990.

73. SATO, J.; MIYAMORI, C.; KAJWARA, S.; et al. Factors attenuating growth-promoting effect of growth hormone therapy for Turner's syndrome. Endocrinol. Japon. 35:725-31, 1988.
74. SCHALES, O & SCHALES, S. A simple and accurate method for the determination of chloride in biological fluids. J. Biol. Chem. 140:879-84, 1941.
75. SKUSE, D. The psychological consequences of being small. J. Child. Psychol. Psychiat. 28:641-50, 1987.
76. SMITH, M.A.; WILSON, J.; PRICE, W.H. Bone demineralization in patients with Turner's syndrome. J. Med. Genet. 19:100, 1982.
77. STANKE, M. Human growth hormone treatment in short children without growth hormone deficiency. N. Engl. J. Med. 310:925-6, 1984.
78. STELLING, M.W. Stepwise evaluation of the short child with comments on the status of growth hormone therapy. Postgrad. Med. 79:195-92, 1986.
79. SYBERT, V.P. Adult height in Turner's syndrome with and without androgen therapy. J. Pediatr. 104:365-9, 1984.
80. TAKANO, K.; HIZUKA, N.; SHIZUME, K. Treatment of Turner's syndrome with methionyl human growth hormone for six months. Acta Endocrinol. 112:130-7, 1986.
81. ----- Growth hormone treatment in Turner's syndrome. Acta Paediatr. Scand. (Suppl 325):58-63, 1986.

82. TAKANO, K.; SHIZUME, K.; HIBI, I.; et al. Turner's syndrome: Treatment of 203 patients with recombinant human growth hormone for one year. A multicentre study. Acta Endocrinol. (Copenh) 120:559-68, 1989.
83. TANNER, J.M.; WHITEHOUSE, R.H.; TAKAISHI, M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children. Arch. Dis. Child. 41:454-71, 613-35, 1966.
84. TANNER, J.M.; WHITEHOUSE, R.H.; HUGLES, P.; et al. Effects of human growth hormone treatment for 1 to 7 years on growth of 100 children with growth hormone deficiency, low birth weight, inherited smallness, Turner's syndrome, and other complaints. Arch. Dis. Child. 46:745-82, 1971.
85. TANNER, J.M. Crecimiento y endocrinología del adolescente. In: Gardner, L.I., ed. Enfermedades Genéticas Y endócrinas de la infancia. Barcelona, Salvat, 1971. p. 21-68.
86. TURNER, H.H. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. Endocrinology 23:566-74, 1938.
87. ULLRICH, O. Turner's syndrome and status Bonnevie - Ullrich. Am. J. Hum. Genet. 1:179, 1949.
88. UNDERWOOD, L.E. & RIESER, P.A. Is it ethical to treat healthy short children with growth hormone? Acta Paediatr. Scand. (Suppl 362):18-23, 1989.

89. VARRELA, J.; VINKKA, H.; ALVESALO, L. The phenotype of 45, XO females: an anthropometric quantification. Ann. Hum. Biol. 11:53, 1984.
90. VILLADOLID, M.C.; TAKANO, D.; HIZUKA, N.; et al. Twenty-four hour plasma Gh, FSH and LH profiles in patients with Turner's syndrome. Endocrinol. Japon. 3:71-81, 1988.
91. VLIET, G.V. Hormonal changes during development in Turner's syndrome. Acta Paediatr. Scand. (Suppl 343):31-7, 1988.
92. WESTERLAKEN, C.R.; WIT, J.M.; DROP, S.L.; et al. Methionyl human growth hormone in Turner's syndrome. Arch. Dis. Child. 63:1211-7, 1988.
93. WILSON D.M.; FRAHE, J.W.; SHERMAN, B.; et al. Carbohydrate and lipid metabolism in Turner syndrome: Effect of therapy with growth hormone, oxandrolone, and a combination of both. J. Pediatr. 112:210-7, 1988.
94. WILTON, P. Growth hormone treatment in girls with Turner's syndrome. Acta Paediatr. Scand. 76:193-200, 1987.
95. WU, R.; LOUIS, Y.; NARDI, J.; et al. Preservation of physiological growth hormone secretion in idiopathic short stature after recombinant GH therapy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 70:1612-5, 1990.

Anexo 1 - Roteiro padrão de anamnese e exame físico

- Nome da paciente
- Número de registro do Hospital de Clínicas
- Número da paciente no protocolo de estudo
- Data de nascimento
- Idade decimal
- Queixa principal
- História da moléstia atual
 - Idade de início dos sintomas
 - Cresce lentamente?
 - Parou de crescer?
 - Outras queixas (sede, distúrbios visuais, cefaléia, etc.)
- História mórbida pregressa
- Antecedentes familiares
 - Mãe: Idade
 - Estatura
 - Menarca
 - Antecedentes Mórbidos
 - Pai: Idade
 - Estatura
 - Puberdade
 - Antecedentes mórbidos
- Consangüinidade
- Irmãos: Sexo
 - Idade
 - Estatura
 - Desenvolvimento sexual
 - Antecedentes mórbidos

- Antecedentes gestacionais e obstétricos

Gestação: Duração

Intercorrência

Medicação

Tipo de parto:

Complicações no período neonatal

Peso de nascimento

Estatura de nascimento

- Desenvolvimento neuropsicomotor (idades)

Sorriso social

Sustentou a cabeça

Sentou

Engatinhou

Andou

Primeiras palavras

Controle esfincteriano: anal

vesical

Escolaridade

- Dentição - início

1.ª Dentição

2.ª Dentição

- Antecedentes alimentares

Alimentação: Materna até

Artificial - Tipo

Alimentos sólidos - início

Alimentação atual

Apetite

- Antecedentes imunológicos

Vacinação

- Condições e hábitos de vida
- Queixas relativas a outros sistemas orgânicos
- Exame físico

Frequência cardíaca

Pulsos: Frequência

Amplitude

Ritmo

Simetria

Frequência respiratória: Membro superior direito

Membro superior esquerdo

Membro inferior direito

Membro inferior esquerdo

Estatura - percentil -

Peso - percentil

Perímetro cefálico - desvio padrão

Envergadura

Segmento inferior

Segmento superior

Relação segmento superior/segmento inferior

Piquismo

Pele

Mucosas

Exame segmentar detalhado

Anexo 2 - Roteiro padrão de anamnese e exame físico para
os retornos

- Nome da paciente
- Número de registro do Hospital de Clínicas
- Número da paciente no protocolo de estudo
- Idade decimal
- Evolução desde a última consulta:

Notou crescimento?

Está administrando corretamente a medicação?

- Dose
- Técnica de diluição
- Técnica de aplicação
- Armazenamento da medicação

Houve mudança no psiquismo?

Houve doenças intercorrentes neste período?

Fez uso de outra medicação?

Apresentou algum tipo de efeito colateral do tipo:

- Prurido
- Edema no local da aplicação
- Urticária
- Polidipsia
- Sonolência
- Pele seca
- Obstipação intestinal
- Dificuldade escolar
- Cefaléia
- Irritabilidade
- Outros

- Exame físico:

Frequência cardíaca

Frequência de pulso

Frequência respiratória

Pressão arterial

Estatura - percentil

Peso - percentil

Perímetro cefálico

Envergadura

Segmento superior

Segmento inferior

Relação segmento superior/segmento inferior

Psiquismo

Pele

Mucosas

Tecido celular subcutâneo

Musculatura

Cabeça

Pescoço

Tórax

Abdome

Genitália (Pubarca, Telarca)

Membros

ANEXO 4 DADOS DE ANAMNESE

Nº	CASO	IDADE	IDADE DE INÍCIO		DESENVOLVIMENTO		GESTAÇÃO		PARTO		INTERCORRÊNCIAS		PESO (g)	ESTATURA (cm)
			INOME	INOME	INOME	INOME	INOME	INOME	INOME	INOME	INOME	INOME		
01	JFA	8,73	desde o nasc.	-	Sim	9 meses	-	Sim	Pélvica	nega	12.900	48		
02	LR	7,69	aos 3 meses	Sim	-	9 meses	Sim	-	Cefálica	nega	12.600	46		
03	CD	12,19	desde o nasc.	Sim	-	9 meses	Sim	-	Cefálica	nega	12.900	44		
04	FSL	7,49	desde o nasc.	Sim	-	9 meses	-	Sim	Pélvica	nega	12.550	45		
05	TAF	7,58	aos 3 meses	Sim	-	9 meses	Sim	-	Cefálica	Demorou p/ cho- rirar.Necessitou de O2 na sala de parto	12.800	46		
06	DS	8,33	aos 3 anos	Sim	-	9 meses	Sim	-	Cefálica	nega	12.800	47		
07	DBT	9,15	aos 5 anos	-	Sim	9 meses	Sim	-	Cefálica	nega	12.950	46		
08	CBS	9,67	desde o nasc.	Sim	-	9 meses	Sim	-	Cefálica	nega	13.100	48		
09	ACP	10,33	desde o nasc.	Sim	-	9 meses	Sim	-	Cefálica	Demorou p/ cho- rirar.Necessitou de O2 na incubat dora	12.400	46		
10	JCH	7,10	desde o nasc.	Sim	-	8 meses	Sim	-	Cefálica	Aspiração de meconio	12.200	45		
11	SAF	9,29	desde o nasc.	Sim	-	9 meses	Sim	-	Cefálica	nega	12.900	46		

ANEXO 04 DADOS DE ANAMNESE (CONTINUAÇÃO)

CASO	DESENVOLVIMENTO ESCOLARIDADE			HISTÓRIA	ESTATURA			
	IP	PSICO-MOTOR	INORMAL I ATRASADO		IN	MOBIDA	PREGRESSA	MÃE
01	JFA	sim	-	2ª série	otite su-	165,1	178,0	
					purada 3x			
02	LR	sim	-	1ª série	8cp	156,3	172,8	
03	CD	sim	-	6ª série	otite mé-	163,2	176,4	
					dia crôni-			
					nica.			
04	FSL	sim	-	2ª série	otite mé-	166,0	168,5	
					dia aguda			
					3x.			
05	TAF	sim	-	2ª série	amidalite	163,5	185,7	
					de repeti-			
					ção			
06	DS	sim	-	2ª série	pnemonia	163,7	165,2	
					otite 4x.			
07	DBT	sim	-	3ª série	nega	153,1	160,0	
08	CBS	sim	-	4ª série	nega	163,8	179,3	
09	ACP	sim	-	3ª série	nega	161,0	179,5	
10	JCM	-	sim	-	nega	162,3	176,4	
11	SAF	sim	-	3ª série	nega	160,9	175,7	

ANEXO 05 DADOS DE EXAME FÍSICO (CONTINUAÇÃO)

Nº	NOME	EPICANTO	PALATO	IMPLANTAÇÃO	PESCOÇO	PTERYGIUM	DISTÂNCIA	CUBITUS	EDEMA	UNHAS
		VER OGIVA	BAIXA DE	OCURTO	COLLI	INTER HAMI-	VALGUS	DE	HIPER-	
		CABELOS				ILAR		IPÉS	CONVEXAS	
01	JFA	Sim	Sim	Sim	-	Sim	-	Sim	Sim	-
02	LR	-	-	-	Sim	-	-	Sim	-	-
03	CD	Sim	Sim	Sim	-	Sim	Sim	Sim	Sim	-
04	FSL	-	Sim	Sim	-	Sim	-	-	Sim	Sim
05	TAF	Sim	Sim	Sim	-	Sim	Sim	Sim	-	-
06	DS	-	-	Sim	Sim	-	-	Sim	-	-
07	DBT	Sim	Sim	Sim	-	Sim	-	-	-	-
08	CBS	-	-	Sim	-	-	-	Sim	-	-
09	ACP	Sim	Sim	Sim	Sim	-	Sim	Sim	-	-
10	JCH	-	-	-	Sim	-	-	-	-	-
11	SAF	Sim	Sim	Sim	-	Sim	Sim	Sim	-	-

ANEXO 05 DADOS DE EXAME FÍSICO (CONTINUAÇÃO)

Nº	INDHE	EPICANTO	PÁLATO	IMPLANTAÇÃO	PESCOÇO	PTERYGIUM	DISTÂNCIA	CUBITUS	EDEMA	UNHAS
		VER	OGIVA	BAIXA DE	CURTO	COLLI	INTER MAMI-	IVALGUS	DE	HIPER-
		CABELOS					ILAR		IPÉS	CONVEXAS
01	JFA	Sim	Sim	Sim	-	Sim	-	Sim	Sim	-
02	LR	-	-	-	Sim	-	-	Sim	-	-
03	CD	Sim	Sim	Sim	-	Sim	Sim	Sim	Sim	-
04	FSL	-	Sim	Sim	-	Sim	-	-	Sim	Sim
05	TAF	Sim	Sim	Sim	-	Sim	Sim	Sim	-	-
06	OS	-	-	Sim	Sim	-	-	Sim	-	-
07	DBT	Sim	Sim	Sim	-	Sim	-	-	-	-
08	CBS	-	-	Sim	-	-	-	Sim	-	-
09	ACP	Sim	Sim	Sim	Sim	-	Sim	Sim	-	-
10	JCH	-	-	-	Sim	-	-	-	-	-
11	SAF	Sim	Sim	Sim	-	Sim	Sim	Sim	-	-

ANEXO 06 EXAMES COMPLEMENTARES

CASO	ID	ECOCARDIO	PARCIAL DE URINA (PARASITOLÓGICO)				HEMOGRAMA	UHS	PLAQUETAS	CARIÓTIPO	ECOGRAFIA PÉLVICA										
			Idex	GRAMA	Ph	Prot						Glic	Hemac.	Hb	Htc	Leucóc.	Eos	Linf	Mon	Bas	Seg
01	JFA	17,0	Normal	16,0	0	0	0	Negativo	13,0	37,0	6.500	13	32	5	0	7	43	14	350.000	45,X0	Útero e ovários de reduzidas dimensões
02	LR	17,0	Normal	15,5	0	0	0	Negativo	13,3	37,2	7.900	0	31	3	0	7	39	80	390.000	45,X0/46,XX	anexos não visualizados útero nl.
03	CD	10,75	Normal	15,5	0	0	0	Negativo	14,1	41,4	9.200	2	21	10	0	5	62	35	280.000	45,X0	útero e ovários de reduzido volume.
04	FSL	15,75	Normal	16,0	0	0	0	Negativo	13,7	39,2	9.000	1	21	3	0	6	59	29	320.000	45,X0	útero e ovários de reduzido volume
05	TAF	17,0	Normal	15,0	0	0	0	Negativo	12,8	39,6	13.600	2	24	4	0	6	64	47	290.000	45,X0	Presença de útero e ovários de dimensões reduzidas
06	OS	18,0	Normal	16,0	0	0	0	Negativo	13,2	38,1	8.600	2	44	5	0	3	46	20	320.000	45,X0/46,XX	útero e ovários de dimensões nl.
07	DGT	16,83	Normal	16,0	0	0	0	Negativo	14,7	41,0	4.600	5	20	7	0	5	55	6	290.000	45,X0	útero e ovários de dimensões reduzidas.
08	CBS	18,83	Normal	16,5	0	0	0	Negativo	13,3	41,8	6.600	1	36	2	0	2	59	10	390.000	45,X0/46,XX	útero e ovários de dimensões normais
09	ACP	19,33	Normal	15,0	0	0	0	Giardia lamblia	13,1	39,9	8.600	7	42	6	0	1	44	16	305.000	45,X0	útero nl Ovários não visualizados.
10	JCM	12,5	Normal	15,5	0	0	0	Negativo	13,8	39,5	8.500	2	32	5	0	3	59	11	370.000	45,X0	Não identificado ovários
11	SAF	18,5	Normal	16,5	0	0	0	Negativo	14,6	44,6	7.400	2	33	2	1	6	56	15	425.000	45,X0/46,XX	presença de útero e ovários de dimensões e morfologia nl.

ANEXO 06 EXAMES COMPLEMENTARES (CONTINUAÇÃO)

CASO	Na	K	Cl	Ca	Pi	U	C	Uric	Urf	Urf	BT	BO	BI	Ac. URICO	PT	g	g/%	g/%	FA	Lip. Tot	COLEST	TRIGL
Nº	mgEq/l	mgEq/l	mgEq/l	mg/%	mg/%	mg/%	mg/%	mg/%	mg/%	mg/%	mg/%	mg/%	mg/%	mg/%	g	g/%	g/%	U/l	mg/%	mg/%	mg/%	mg/%
01	JFA	140	4.0	134.6	9.1	3.8	15.3	0.4	65	17	10	0.25	0.06	0.17	3.2	6.7	4.2	2.5	210	461	135	45
02	LR	142	3.8	134.8	9.5	3.8	14.3	0.4	93.2	10	11	0.35	0.05	0.30	3.4	7.8	4.3	3.5	199	663	192	76
03	CD	142	4.3	135.0	9.7	4.0	32.0	0.5	72.0	13	11	0.23	0.04	0.19	2.8	7.0	4.0	3.0	340	494	147	45
04	FSL	147	4.2	139.0	8.9	4.4	21.0	0.4	70.9	13	10	0.25	0.15	0.20	3.7	6.5	3.5	3.0	361	364	140	72
05	TAF	140	4.1	139.0	9.9	4.0	19.0	0.4	70.0	15	9	0.25	0.05	0.20	4.1	6.9	4.3	2.6	354	405	130	42
06	DS	141	4.0	143.0	8.0	4.2	21.0	0.4	50.0	24	10	0.36	0.11	0.25	3.4	6.6	4.1	2.5	242	427	152	45
07	DBT	138	3.1	106.0	9.6	4.1	17.0	0.4	66.0	25	6	0.40	0.11	0.29	3.1	6.9	4.4	2.5	254	578	210	88
08	CBS	142	3.9	102.0	8.3	3.2	130.0	0.3	71.0	17	9	0.34	0.08	0.26	4.3	7.0	4.5	2.5	178	459	124	110
09	APF	136	3.6	100.0	9.7	4.3	19.0	0.4	72.0	23	10	0.17	0.05	0.12	3.8	6.7	4.2	2.5	280	663	160	179
10	JCH	136	3.7	106.0	8.6	3.2	21.0	0.4	67.0	15	6	0.18	0.06	0.12	3.4	7.0	4.4	2.6	238	210	189	115
11	SAF	144	4.1	102.0	9.1	3.2	26.0	0.5	97.0	14	8	0.39	0.06	0.33	3.4	6.7	4.2	2.5	462	327	133	55

ANEXO 06 EXAMES COMPLEMENTARES (CONTINUAÇÃO)

CASO	Hb A1c	INSULINA	T3	T4	TSH	IAc anti HGH	
Nº	INOME	mU/l	ng/dl	mcg/dl	mIU/ml		
01	JFA	6.9	10.0	105	10.0	1.57	negativo
02	LR	7.0	23.0	159	8.8	3.27	negativo
03	CD	8.0	26.0	151	7.0	4.7	negativo
04	IFSL	6.5	26.0	107	7.0	4.0	negativo
05	ITAF	7.0	10.0	164	11.2	3.6	negativo
06	DS	7.3	18.0	139	10.8	1.85	negativo
07	IBT	6.8	15.0	180	10,8	4.3	negativo
08	CBS	7.5	10.0	182	10.3	1.1	negativo
09	ACPI	6.5	12.0	189	10.0	3.2	negativo
10	JCKI	7.0	24.0	172	8.0	4.8	negativo
11	SAFI	7.5	19.0	199	10.0	3.8	negativo

ANEXO 06 EXAMES COMPLEMENTARES (CONTINUAÇÃO)

CASO	HORMÔNIO DE CRESCIMENTO HUMANO (ng/ml) PRÉ tto					HORMÔNIO DE CRESCIMENTO HUMANO(ng/ml)PÓS tto						
	Nº	INOME	BASAL	30'	60'	90'	120'	BASAL	30'	60'	90'	120'
01	JFL	0,09	0,54	0,95	22,7	11,9	2,7	4,4	25,7	19,0	6,2	
02	LR	24,60	3,76	3,20	1,0	0,72	3,4	11,2	9,7	26,3	23,1	
03	CDI	0,60	30,20	52,0	126,75	112,40	7,6	5,7	10,1	33,2	18,6	
04	FSL	0,10	14,59	10,10	16,60	6,37	3,9	6,7	9,4	22,7	11,3	
05	TAF	1,84	1,95	3,09	12,8	5,46	2,1	2,4	8,0	12,0	18,0	
06	OS	1,49	20,5	14,9	11,8	7,6	4,4	4,4	6,6	15,0	12,0	
07	DUT	0,42	3,26	4,10	6,54	11,83	4,0	2,0	13,5	16,6	3,4	
08	CBS	3,5	2,5	17,0	16,0	13,5	2,1	4,4	8,9	6,3	3,4	
09	ACP	4,76	3,0	0,1	18,0	8,6	0,1	0,8	12,0	12,1	0,8	
10	JCM	14,5	23,3	10,7	16,1	10,5	3,1	4,6	34,0	17,0	7,8	
11	SAP	1,2	6,4	3,3	37,3	145,0	7,0	6,4	10,0	9,0	4,0	

ANEXO 07 DADOS DE ANAMNESE (3 MESES DE TRATAMENTO)

CASO	IDADE	NOTOU	ADMINISTRAÇÃO	ALTERAÇÃO	DOENÇAS	USOU OUTRA	EFEITOS
Nº	INOME	CRESCIMENTO	CORRETA DA	NO	INTERCORRENTES	MEDICAÇÃO	COLATERAIS
			MEDICAÇÃO	PSIQUISMO			
01	JFA	8,97	Sim	Sim	Nega	Nega	Nega
02	LR	7,92	Não	Sim	Nega	Nega	Nega
03	CO	12,42	Não	Sim	Nega	Traqueobron- quite	Bactrin
04	FSL	7,72	Sim	Sim	Nega	Nega	Nega
05	TAF	7,85	Sim	Sim	Nega	Nega	Nega
06	DS	8,57	Sim	Sim	Nega	Nega	Nega
07	DBT	9,39	Sim	Sim	Nega	Nega	Nega
08	CBS	9,91	Sim	Sim	Nega	Nega	Nega
09	ACP	10,57	Sim	Sim	Sim	Nega	Nega
10	JCH	7,35	Sim	Sim	Sim	Nega	Nega
11	SAF	9,52	Não	Sim	Não	Nega	Nega

ANEXO 07 DADOS DE ANAMNESE (6 MESES DE TRATAMENTO)

CASO	IDADE	NOTOU	ADMINISTRAÇÃO	ALTERAÇÃO	DOENÇAS	USOU OUTRA	EFEITOS
Nº	INOME	CRESCIMENTO	CORRETA DA	NO	INTERCORRENTES	MEDICAÇÃO	COLATERAIS
			MEDICAÇÃO	PSICOMOT			
01	JFA	9,21	Sim	Sim	Nega	Nega	Nega
02	LR	8,17	Sim	Sim	Nega	Piodermite	Amoxil
03	CD	12,67	Não	Sim	Nega	Nega	Nega
04	FSL	7,97	Sim	Sim	Nega	Glitte média aguda	Amoxil
05	TAF	8,09	Sim	Sim	Nega	Nega	Nega
06	DS	8,82	Não	Sim	Nega	Nega	Nega
07	DBT	9,64	Não	Sim	Nega	Nega	Nega
08	CBS	10,16	Sim	Sim	Nega	Nega	Nega
09	ACP	10,84	Sim	Sim	Nega	Nega	Nega
10	JCH	7,61	Sim	Sim	Sim	Nega	Nega
11	SAF	9,76	Sim	Sim	Nega	Amigdalite purulenta	Hiconcil

ANEXO 07 DADOS DE ANAMNESE (7 MESES DE TRATAMENTO)

CASO	IDADE	NOTOU	ADMINISTRAÇÃO	ALTERAÇÃO	DOENÇAS	USOU OUTRA	EFEITOS	
Nº	NOME	CRESCIMENTO	CORRETA DA	NO	INTERCORRENTES	MEDICAÇÃO	COLATERAIS	
			MEDICAÇÃO	PSÍQUICO				
01	JFA	9,46	Sim	Sim	Nega	Nega	Nega Nega	
02	LR	8,41	Sim	Sim	Nega	Traqueobronquite catarral	Ampicilina, Naaldecon	Nega
03	CO	12,95	Não	Sim	Nega	Amigdalite	Ilosone	Nega
04	FSL	8,23	Sim	Sim	Nega	Nega	Nega	Nega
05	TAF	8,37	Sim	Sim	Nega	Amigdalite	Ilosone	Nega
06	DS	9,07	Sim	Sim	Nega	Nega	Nega	Nega
07	DBT	9,89	Sim	Sim	Nega	Amigdalite Purulenta.	Ampicilina	Nega
08	CBS	10,48	Sim	Sim	Sim	Nega	Nega	Nega
09	ACP	11,09	Sim	Sim	Sim	Amigdalite purulenta	Amoxil	Nega
10	JCK	7,87	Sim	Sim	Sim	Nega	Nega	Nega
11	SAF	10,02	Sim	Sim	Nega	Amigdalite purulenta	Ilosone	Nega

ANEXO 07 DADOS DE ANAMNESE (12 MESES DE TRATAMENTO)

CASO	IDADE	NOTOU	ADMINISTRAÇÃO	ALTERAÇÃO	DOENÇAS	USOU OUTRA	EFEITOS
Nº	NOME	CRESCIMENTO	CORRETA DA	NO	INTERCORRENTES	MEDICAÇÃO	COLATERAIS
			MEDICAÇÃO	PSIQUISMO			
01	JFA	9,73	Sim	Sim	Nega	Nega	Nega
02	LR	8,69	Sim	Sim	Nega	IVAS Piodermite	Benzetacil Nega
03	CD	13,19	Não	Sim	Nega	Nega	Nega
04	FSL	8,49	Sim	Sim	Nega	Otite média aguda	Hiconcil Nega
05	TAF	8,58	Sim	Sim	Nega	Nega	Nega
06	DS	9,33	Sim	Sim	Nega	Nega	Nega
07	DBT	10,15	Não	Sim	Nega	Nega	Nega
08	CBS	10,66	Sim	Sim	Sim	Nega	Nega
09	ACP	11,33	Sim	Sim	Sim	Faringite	Amplacili- na Nega
10	JCM	8,10	Sim	Sim	Sim	Nega	Nega
11	SAF	10,28	Sim	Sim	Sim	Nega	Nega

ANEXO 07 EXAMES COMPLEMENTARES (3 MESES DE TRATAMENTO)

CASO	PARCIAL DE URINA				PARASITOLÓGICO DE FEZES	HEMOGRAMA										VHS (µl)	PLAQUETAS	Hb (g/dl)	A1c (%)	INSULINA (µU/ml)	T3 (ng/dl)	T4 (µg/ml)	TSH (mIU/ml)
	Nº	INOMEI	pH	PROTIGLICISANGUEI		Hb	Htc	Leuc	eos	infl	mon	bas	bast	seg									
01	JFA	6,5	0	0	0	Giardia Lambliia	13.9	40.0	5.400	7	26	2	0	6	159	28	325.000	6.4	52.0	190	10	14.18	
02	LR	6.0	0	0	0	Negativo	13.6	39.0	6.600	1	45	1	1	3	49	50	390.000	7.2	56.0	184	10.8	13.40	
03	CD	6.0	0	0	+	Negativo	13.0	38.0	14.000	0	15	5	0	10	170	30	260.000	6.5	49.0	95	6.8	12.5	
04	FSL	6.9	0	0	+	Negativo	14.0	39.0	16.900	0	43	7	0	1	149	14	200.000	6.9	21.0	184	8.2	13.26	
05	TAF	5.5	0	0	0	Enterobius vermiculares	14.4	42.6	17.300	1	20	3	1	13	162	13	325.000	8.4	98.0	163	8.2	12.20	
06	DS	5.5	0	0	0	Negativo	13.7	42.0	19.100	1	39	3	0	3	154	12	327.000	8.0	21.0	131	10.5	11.3	
07	DBT	5.5	0	0	+	Ascaris lumbricoides	14.5	40.5	15.200	2	25	4	0	5	144	25	215.000	7.0	85.0	100	10.4	13.3	
08	CBS	5.5	0	0	0	Giardia Lambliia	14.7	40.0	17.900	2	26	4	0	6	162	17	425.000	6.1	22.0	136	8.8	10.9	
09	ACP	5.0	0	0	+	Negativo	14.4	40.7	19.200	4	39	5	0	3	150	18	335.000	7.0	15.0	159	17.86	10.95	
10	JCM	6.0	0	0	0	Negativo	14.4	42.0	18.600	11	46	13	0	3	27	10	235.000	7.5	22.0	153	10.6	13.0	
11	SAF	5.0	0	0	0	Negativo	14.7	43.7	10.000	0	17	7	0	17	159	25	300.000	8.0	20.0	176	10.0	12.0	

ANEXO 9 EXAMES COMPLEMENTARES CONTINUAÇÃO (3 MESES DE TRATAMENTO)

CASO	Na	K	Cl	Ca	Pt	U	C	Ure	Ure	Et	Bd	Bl	Uric	Pt	Alb	Glub	Fa	Lip	Tot	Coles	Trigl
Nº	mgEq/l	mgEq/l	mg%	mg%	mg%	mg%	mg%	mg%	mg%	mg%	mg%	mg%	mg%	mg%	g	g	g	mg%	mg%	mg%	mg%
01	JFA139	3.2	180.0	8.7	4.6	19.0	0.4	63.0	19	6	0.31	0.17	0.64	3.6	6.3	4.1	2.2	258	526	141	46
02	LR143	3.7	194.0	0.8	4.2	15.0	0.3	71.0	20	6	0.25	0.05	0.20	2.9	7.8	4.5	3.3	229	702	207	90
03	CS140	3.7	101.0	7.3	4.9	32.0	0.5	46.0	18	9	0.30	0.01	0.30	4.8	7.4	4.3	3.1	304	359	149	55
04	FSL140	3.9	183.0	8.9	5.1	26.0	0.4	60.0	19	7	0.42	0.09	0.33	3.8	6.9	4.0	2.9	307	598	175	56
05	IAF141	4.0	188.0	9.0	5.7	38.0	0.3	74.0	18	8	0.78	0.14	0.64	5.5	6.2	4.2	2.0	422	527	149	43
06	OS144	3.9	185.0	9.5	4.4	21.0	0.4	70.0	20	9	0.65	0.11	0.34	3.1	6.9	4.8	2.1	317	526	148	60
07	DOT139	4.3	97.0	9.4	4.1	19.0	0.4	81.0	24	8	0.55	0.15	0.40	3.8	6.6	4.3	2.3	344	702	173	85
08	CBS141	4.2	192.0	9.7	5.3	34.0	0.6	74.0	24	5	0.47	0.05	0.42	4.4	7.4	4.5	2.9	344	598	172	113
09	AGF143	4.2	195.0	9.3	5.6	21.0	0.4	68.0	17	5	0.48	0.10	0.35	4.1	6.8	4.4	2.4	434	598	174	153
10	JCA143	4.7	185.0	9.5	6.1	33.0	0.5	56.0	19	6	0.11	0.07	0.04	3.1	7.1	4.2	2.9	356	663	181	118
11	SAP140	4.0	196.0	9.0	4.3	20.0	0.7	79.0	17	6	0.60	0.11	0.57	3.0	7.4	4.4	3.0	665	429	124	45

ANEXO 09 EXAMES COMPLEMENTARES (6 MESES DE TRATAMENTO).

CASO	PARCIAL DE URINA (PARASITOLÓGICO)				HEMOGRAMA										VHS	PLAQUETAS	Hb	Hct	INSULINA	T3	T4	TSH	D	
	Nº	INOMEI	pH	PROTIGLICISANGUEI	Hb	Hct	Leuc	leus	linf	mon	bas	bast	seg	l/hl										lmU/L
01	JFA	16.5	0	0	0	Negativo	13.5	39.9	18.5	0	14	9	0	12	165	125	110.000	7.5	10.0	186	10.0	13.6	17,75	
02	LR	16.5	0	0	0	Negativo	13.2	42.8	16.9	0	1	36	7	0	13	143	114	1450.000	6.8	25.0	131	9.0	13.1	17,33
03	CD	15.0	0	0	0	Negativo	13.5	38.7	9.3	0	0	21	14	0	6	159	112	1240.000	8.5	20.0	177	10.0	11.9	11,0
04	FSL	16.0	0	0	0	Negativo	14.4	39.7	17.1	0	5	30	11	0	4	142	15	1245.000	7.0	11.0	183	10.0	11.8	16,83
05	TAF	15.0	0	0	0	Negativo	13.1	39.0	13.5	0	3	39	7	0	13	138	112	1290.000	7.0	23.0	180	6.0	10.9	17,5
06	DS	16.0	0	0	0	Negativo	13.8	42.2	12.1	0	5	31	5	0	10	149	134	1360.000	6.4	18.0	167	6.7	12.8	18,5
07	DBT	16.0	0	0	0	Negativo	14.4	42.3	14.6	0	5	40	10	0	5	140	15	1250.000	8.0	20.0	188	10.0	13.0	16,83
08	CBS	16.0	0	0	0	Giardia Lambliã	14.5	41.3	16.0	0	2	37	8	0	1	152	112	1425.000	6.5	12.0	166	6.8	12.1	19,5
09	ACP	15.5	0	0	0	Negativo	14.2	40.8	19.3	0	2	38	7	0	1	152	116	1325.000	7.3	35.0	147	10,1	11.6	10,5
10	JCM	15.0	0	0	0	Negativo	13.9	42.3	16.2	0	14	46	6	1	2	131	114	1340.000	7.7	19.0	173	9.6	12.7	12,83
11	SAP	15.5	0	0	0	Negativo	14.5	43.5	18.4	0	1	40	6	0	14	139	113	1390.000	7.1	21.0	165	10.0	13.0	18,83

ANEXO 9 EXAMES COMPLEMENTARES CONTINUAÇÃO (6 MESES DE TRATAMENTO)

CASO	Na	K	Cl	Ca	Pi	U	C	IGlic	ITGO	TGP	BT	BD	BI	Ac.URICO	PT	Alb	Glob	FA	Lip.Tot	COLEST	TRIGL	
Nº	(NOHE)	mEq/l	mEq/l	mEq/l	mg/%	mg/%	mg/%	mg/%	mg/%	URF	URF	mg/%	mg/%	mg/%	mg/%	g	g%	g%	U/l	mg/%	mg/%	mg/%
01	JFA	140	4.2	97	8.9	5.5	20	0.5	68	21	5	0.68	0.30	0.58	4.3	6.3	4.0	2.3	288	462	133	38
02	LR	143	4.6	91	9.5	4.7	23	0.4	82	21	5	0.33	0.05	0.28	2.8	8.1	4.3	3.8	226	509	228	98
03	CO	143	4.2	91	9.2	5.2	26	0.9	70	24	8	0.36	0.07	0.29	3.2	7.0	4.0	3.0	388	598	111	68
04	FSL	141	3.8	95	8.8	5.2	16	0.8	72	17	5	0.34	0.08	0.26	3.4	6.1	3.8	2.3	340	598	154	84
05	TAF	142	4.0	108	9.0	5.8	32	0.4	78	28	8	0.67	0.14	0.53	3.7	7.1	4.7	2.4	450	559	173	46
06	DS	142	3.7	104	9.1	4.2	19	0.3	77	20	6	0.28	0.05	0.23	2.9	7.0	4.1	2.9	158	462	128	101
07	DBT	141	4.1	102	8.9	4.7	23	0.5	80	20	5	0.58	0.07	0.51	4.0	6.6	4.0	2.6	352	462	181	64
08	CBS	143	4.1	99	9.5	5.3	30	0.4	70	20	8	0.56	0.08	0.48	4.3	7.2	4.4	2.8	401	397	133	85
09	ACP	143	3.8	109	9.5	5.7	18	0.5	77	10	5	0.40	0.11	0.29	4.4	7.1	4.4	2.7	406	558	163	149
10	JCM	136	4.0	107	8.6	5.4	26	0.5	66	22	6	0.25	0.06	0.19	2.5	7.0	4.1	2.9	403	208	177	105
11	SAF	141	3.6	100	8.7	4.3	30	0.4	80	24	8	0.25	0.05	0.20	2.1	6.7	4.0	2.7	136	429	138	57

ANEXO 09 EXAMES COMPLEMENTARES (9 MESES DE TRATAMENTO)

CASO	PARCIAL DE URINA (PARASITOLÓGICO)				DE FEZES	HEMOGRAMA								VHS	PLAQUETAS	Hb	Hct	A1c	INSULINA	T3	T4	TSH
	Nº	INONE	pH	PROTIGLICISANGUE		Hb	Hct	Leuc	(eos)	linf	mon	bas	bast									
01	JFA	5.0	0	0	0	Negativo	13.0	38.2	7.700	0	14	2	0	27	157	18	290.000	5.9	24.0	176	7.2	12.6
02	LR	5.5	0	0	0	Negativo	14.0	41.5	10.300	8	27	6	0	8	149	18	360.000	6.6	31.0	183	10.1	13.2
03	CD	6.0	0	0	0	Negativo	19.6	37.8	14.400	3	7	2	1	10	177	20	285.000	6.3	23.0	181	7.9	11.75
04	FSL	5.0	0	0	+	Negativo	13.9	37.8	6.700	2	52	4	0	2	140	2	280.000	7.4	14.0	172	10.6	12.6
05	TAF	5.5	0	0	0	Negativo	13.1	37.1	3.800	5	32	8	0	20	135	10	320.000	8.1	13.0	157	9.7	11.65
06	DS	5.0	0	0	0	Negativo	14.6	42.8	9.300	2	42	3	0	4	149	10	275.000	8.0	15.0	183	8.2	10.55
07	DBT	5.0	0	0	+	Negativo	13.3	41.3	5.000	2	9	3	1	8	177	17	295.000	7.2	9.0	188	10.5	11.55
08	CBS	6.0	0	0	0	Negativo	14.0	40.0	7.800	3	44	1	0	6	146	19	340.000	7.0	11.0	132	6.4	13.0
09	ACP	5.0	0	0	0	Negativo	12.6	39.1	7.500	3	31	3	0	6	157	130	370.000	6.5	15.0	154	6.8	12.0
10	JCM	5.0	0	0	0	Negativo	13.6	40.4	9.500	11	40	1	1	1	146	10	295.000	6.0	8.0	158	7.4	10.66
11	SAF	5.0	0	0	0	Negativo	12.9	39.1	5.300	0	45	9	0	2	144	12	280.000	6.8	18.0	181	9.2	13.2

ANEXO 09 EXAMES COMPLEMENTARES CONTINUAÇÃO (9 MESES DE TRATAMENTO)

CASO	Na	K	Cl	Ca	Pi	U	C	IGlic	IGot	IGot	IGot	BT	90	BI	Ac.URICO	PT	Alb	Glob	FA	Lip.Tot	COLEST	TRIGL
Nº	INOMEI	meq/l	meq/l	meq/l	mg/%	mg/%	mg/%	mg/%	mg/%	mg/%	mg/%	mg/%	mg/%	mg/%	mg/%	g	g/%	g/%	U/l	mg/%	mg/%	mg/%
01	JFA1143	3.3	102.0	8.5	4.8	21.0	0.5	64.0	16	5	0.76	0.27	0.49	3.5	6.4	4.1	2.3	1317	494	115	42	
02	LRI1140	4.0	99.0	8.6	4.5	17.0	0.3	92.0	30	12	0.27	0.05	0.22	3.2	8.1	4.2	3.9	1246	527	169	93	
03	CDI1139	4.1	106.0	9.1	4.9	26.0	0.6	82.0	25	13	0.36	0.05	0.31	3.4	7.2	4.1	3.1	1377	364	106	72	
04	FSL1138	4.1	105.0	8.6	5.3	29.0	0.6	72.0	32	8	0.41	0.05	0.36	3.9	6.4	4.1	2.3	1402	533	139	71	
05	TAFI138	3.8	106.0	8.5	5.7	31.0	0.4	64.0	27	16	0.71	0.15	0.56	2.9	7.2	4.5	2.7	1387	471	152	40	
06	DSI1144	3.6	105.0	8.9	3.9	31.0	0.4	60.0	17	5	0.35	0.07	0.28	2.9	7.3	4.4	2.9	1245	208	135	120	
07	DBT1137	4.4	103.0	9.2	4.8	21.0	0.4	50.0	14	5	0.84	0.12	0.72	4.0	7.2	4.4	2.8	1313	494	221	61	
08	CBSI141	4.2	106.0	8.5	4.5	35.0	0.6	72.0	14	5	0.38	0.06	0.32	3.9	6.9	4.3	2.6	1413	462	152	92	
09	ACPI148	3.5	106.0	9.0	5.6	23.0	0.5	73.0	15	8	0.05	0.01	0.04	3.3	6.8	4.1	2.7	1308	494	151	163	
10	JCM1139	4.6	106.0	8.8	6.4	23.0	0.4	66.0	25	7	0.51	0.09	0.42	3.3	6.6	4.0	2.6	1404	228	169	124	
11	SAFI140	3.6	100.0	8.2	4.2	21.0	0.6	82.0	22	9	0.32	0.05	0.27	4.3	6.5	4.0	2.5	1597	430	107	48	

ANEXO 07 EXAMES COMPLEMENTARES (12 MESES DE TRATAMENTO)

CASO	PARCIAL DE URINA (PARASITOLÓGICO)				HEMOGRAMA								IVHS (Tab)	PLAQUETAS	Hb Alc	INSULINA (mU/l)	T3 (ng/dl)	T4 (mcg/l)	TSH (mIU/IGH)	Ac ANTI (Idc)	II 0 (Idc)			
	Nº	INOME	pH	PROTIGLICISANGUE	Hb	Hct	Leuc	eos	linf	mon	bas	bast										seg		
01	JFA	5.5	0	0	0	Negativo	13.5	39.8	19.7	0	20	4	0	12	156	115	320.000	6.5	11.0	168	9.2	2.6	negativo	10,5
02	LR	5.5	0	0	0	Negativo	13.3	39.2	12.6	0	14	7	0	12	167	135	365.000	7.1	9.0	100	10.0	2.5	negativo	10,0
03	CO	5.0	0	0	0	Negativo	13.1	39.3	7.0	0	23	3	0	13	159	127	215.000	7.4	20.0	153	9.2	3.0	negativo	11,0
04	FSL	6.5	0	0	0	Negativo	14.0	39.0	7.0	1	34	9	0	7	150	111	370.000	8.0	10.0	126	7.4	2.2	negativo	17,5
05	TAF	6.0	0	0	0	Negativo	13.3	37.0	13.9	1	37	1	0	5	156	115	280.000	6.0	14.0	103	7.0	3.2	negativo	10,0
06	DS	5.5	0	0	0	Negativo	13.2	39.8	7.0	3	47	2	1	1	146	122	205.000	7.5	12.0	181	10.5	1.9	negativo	17,0
07	DBT	6.0	0	0	0	Negativo	13.9	40.7	14.1	2	33	8	0	4	153	112	274.000	7.0	16.0	178	8.4	2.5	negativo	17,5
08	CBS	5.5	0	0	0	Negativo	13.9	40.6	16.0	2	30	6	0	4	150	9	350.000	6.6	25.0	160	7.4	2.0	negativo	10,5
09	ACP	5.0	0	0	0	Negativo	13.7	39.8	17.0	3	54	7	0	4	132	113	370.000	6.5	25.0	97	7.0	3.0	negativo	10,5
10	JCM	5.5	0	0	0	Negativo	13.3	41.0	16.2	1	47	7	1	2	142	3	310.000	7.0	6.0	100	7.6	2.7	negativo	13,0
11	DAF	6.0	0	0	0	Negativo	13.4	40.7	15.5	0	34	10	1	9	150	1	200.000	8.4	17.0	150	7.5	3.0	negativo	10,0

ANEXO 09 EXAMES COMPLEMENTARES CONTINUAÇÃO (12 MESES DE TRATAMENTO)

CASO	Na	K	Cl	Ca	Pi	U	C	Glic	TGO	TGP	BT	BD	BI	Ac.URICO	PT	A1b	Glob	FA	Lip.Tot	COLEST	TRIGL	
Nº	(NONE)	mEq/l	mEq/l	mEq/l	mg/%	mg/%	mg/%	mg/%	mg/%	URF	URF	mg/%	mg/%	mg/%	mg/%	g	g%	g/%	U/l	mg/%	mg/%	mg/%
01	JFA	142	3.9	100.0	8.2	4.3	26	0.6	70	18	5	0.96	0.16	0.80	2.6	6.4	4.1	2.3	251	364	125	25
02	LR	138	4.1	100.0	8.3	4.7	25	0.5	79	37	14	0.40	0.08	0.32	3.1	7.3	3.9	3.4	287	559	174	42
03	CD	140	3.8	105.0	9.35	5.1	30	0.7	72	32	13	0.44	0.05	0.39	3.4	7.4	4.3	3.1	362	389	131	45
04	FSL	145	3.7	100.0	8.2	5.4	21	0.5	78	15	6	0.42	0.06	0.36	3.6	6.3	4.0	2.3	332	234	144	58
05	TAF	141	3.7	107.9	8.9	4.6	34	0.5	67	17	7	0.78	0.15	0.63	2.8	7.0	4.4	2.6	372	429	152	44
06	DS	143	3.7	105.0	9.9	3.9	23	0.4	56	18	7	0.23	0.04	0.19	2.8	7.2	3.8	3.4	270	219	124	93
07	DBT	141	4.5	106.0	8.7	4.2	23	0.6	60	19	7	0.36	0.09	0.27	3.8	7.1	4.2	2.9	274	418	194	69
08	CBS	141	4.1	102.0	9.1	5.3	34	0.7	62	17	5	0.36	0.05	0.31	3.3	7.2	4.4	2.8	515	397	147	147
09	ACP	140	4.0	103.0	8.9	6.0	26	0.4	72	10	5	0.35	0.05	0.30	3.0	7.7	5.1	2.6	379	598	206	154
10	JCM	138	4.3	105.0	7.2	5.6	40	0.3	64	15	3	0.51	0.09	0.42	3.3	7.1	4.2	2.9	206	554	164	140
11	SAF	140	3.7	100.0	9.0	4.1	30	0.5	72	17	5	0.40	0.08	0.32	3.5	7.0	4.5	2.5	1745	557	157	128