

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JULIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

DEPARTAMENTO DE ALIMENTOS E NUTRIÇÃO

MESTRADO EM CIÊNCIAS NUTRICIONAIS

**ESTUDO DA MICROARQUITETURA ÓSSEA, DO ESTADO
NUTRICIONAL E DE FATORES FARMACOLÓGICOS NA SÍNDROME
DE TURNER.**

GISELE GUIMARÃES SANTOS

ARARAQUARA

2012

GISELE GUIMARÃES SANTOS

**ESTUDO DA MICROARQUITETURA ÓSSEA, DO ESTADO NUTRICIONAL E DE
FATORES FARMACOLÓGICOS NA SÍNDROME DE TURNER.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista – UNESP, para obtenção do título de Mestre em Ciências Nutricionais.

Orientador: Prof. Dr. Anderson Marliere Navarro.

ARARAQUARA

2012

Ficha Catalográfica

Elaborada Pelo Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP – Campus de Araraquara

- S237e Santos, Gisele Guimarães
Estudo da microarquitetura óssea, do estado nutricional e de fatores farmacológicos na síndrome de Turner / Gisele Guimarães Santos. – Araraquara, 2012
101 f.
- Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista. “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Alimentos e Nutrição
Orientador: Anderson Marliere Navarro
1. Síndrome de Turner. 2. Microarquitetura óssea. 3. Osteoporose. 4. Nutrição. 5. Medicamentos. I. Navarro, Anderson Marliere, orient. II. Título.

GISELE GUIMARÃES SANTOS

**ESTUDO DA MICROARQUITETURA ÓSSEA, DO ESTADO NUTRICIONAL E DE
FATORES FARMACOLÓGICOS NA SÍNDROME DE TURNER.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista – UNESP, para obtenção do título de Mestre em Ciências Nutricionais, conferida pela Banca Examinadora formada pelos professores:

Prof. Dr. Anderson Marliere Navarro

Orientador

Prof. Dr. Alceu Afonso Jordão Júnior

Dra. Vívian Marques Miguel Suen

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho às pessoas que foram as principais responsáveis por mais esta conquista:

À minha mãe Maria da Glória (a quem tenho uma profunda admiração) e minha irmã Aline por estarem sempre ao meu lado, pelo amor e carinho dedicados a mim, e principalmente pelo incentivo em perseguir meus objetivos.

Ao meu namorado Ilson e sua família, pelo carinho, amizade, compreensão e apoio em minhas decisões! E principalmente pelo incentivo em persistir na busca dos meus sonhos sempre com entusiasmo.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Anderson Marliere Navarro, agradeço o carinho, atenção e confiança. E principalmente por contribuir no meu crescimento enquanto pesquisadora.

Ao Prof. Dr. Odilon Iannetta pela amizade, contribuição científica, pelo espírito crítico na pesquisa e principalmente por me ensinar que devemos estar sempre abertos a mudanças.

Ao Prof. Dr. Alceu Jordão Júnior pela disponibilização dos laboratórios do Departamento de Clínica Médica da FMRP-USP.

À técnica Paula Payão, pelo auxílio nas análises, carinho, amizade e incentivo à pesquisa.

Ao Prof. Dr. Francisco José Albuquerque de Paula pela disponibilização do laboratório de endocrinologia do Departamento de Clínica Médica da FMRP-USP.

Ao Prof. Dr. Fernando Barbosa Júnior pela disponibilização do laboratório de Toxicologia e Essencialidades de Metais da FCFRP-USP.

A todos os amigos da pós-graduação, em especial, Camila Komatsu, Fabiana Maciel de Oliveira, Mariana Nobrega e Taila Freitas.

À equipe da Unidade de Pesquisa Clínica do HCFMRP-USP pela disponibilização do local e de funcionárias para a realização das coletas de sangue para a pesquisa.

À comissão examinadora, Prof. Dr. Alceu Afonso Jordão Júnior e Profa. Dra. Vívian Marques Miguel Suen.

Aos professores e funcionários da pós-graduação da FCFAR- UNESP, pelo ensino, auxílio e atenção dispensados.

A todos meus familiares e amigos que sempre me incentivaram na busca por meus objetivos, por me fortalecerem nos momentos mais difíceis e principalmente pelo amor e carinho que sempre me acolheram.

As voluntárias que participaram deste estudo, pela disponibilidade e colaboração, parte essencial do trabalho.

A CAPES, pela bolsa concedida.

Muito Obrigada!!!

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO II

Tabela 1. Dados antropométricos, composição corporal, quantidade (AD-SoS) e qualidade óssea (UBPI) das adolescentes e adultas com síndrome de Turner.....	59
Tabela 2: Ingestão de Energia, Macronutrientes e Vitamina D por adolescentes e adultas com síndrome de Turner e adequação desta dieta em relação às recomendações	60
Tabela 3: Ingestão de Micronutrientes por Adolescentes e Adultas com Síndrome de Turner, Distribuída pela Probabilidade de Adequação e Inadequação.....	61
Tabela 4. Concentrações séricas dos minerais (Ca, Mg, Fe e Zn) e da Vitamina D em adolescentes e adultas com síndrome de Turner.....	62
Tabela 5. Dados da quantidade (AD-SoS) e qualidade ósseas (UBPI) de acordo com a faixa etária na síndrome de Turner.....	63
Tabela 6. Correlação entre variáveis antropométricas, de composição corporal, dietéticas e bioquímicas e a quantidade (AD-SoS) e qualidade ósseas (UBPI) na síndrome de Turner.....	64

CAPÍTULO III

Tabela 1: Características das 56 pacientes com síndrome de Turner.....	86
Tabela 2: Distribuição dos cariótipos na síndrome de Turner	87

Tabela 3: Distribuição das doenças associadas ao cariótipo na síndrome de Turner.....	88
Tabela 4. Média e desvio padrão da quantidade (AD-SoS) e qualidade ósseas (UBPI) de acordo com classes de medicamentos.....	89
Tabela 5. Dados da idade cronológica, altura, IMC, AD-SoS, UBPI, BTT e Tempo de tratamento de acordo com o Tipo de Tratamento.....	90
Tabela 6. Correlação entre variáveis antropométricas, de composição corporal, dietéticas e bioquímicas e a quantidade (AD-SoS) e qualidade óssea (UBPI) na síndrome de Turner.	91

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO III

Figura 1: Dados da quantidade óssea (AD-SoS - m/s) em relação à faixa etária (anos) de 56 pacientes com síndrome de Turner.....92

Figura 2: Dados da quantidade óssea (AD-SoS - m/s) em relação à faixa etária (anos) de 56 pacientes com síndrome de Turner.....93

LISTA DE ABREVIATURAS

AD-SoS – Amplitude Dependent Speed of Sound

CYP 450 – Citocromo P 450

DMO – Densidade Mineral Óssea

GnRH – Hormônio Liberador de Gonadotrofina

ISDC – International Society for Clinical Densitometry

ISRS – Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina

LH – Hormônio Luteinizante

OC – Osteocalcina

OMS – Organização Mundial da Saúde

PTH – Paratormônio

QUS – Quantitative Ultrasound

ST – Síndrome de Turner

TSH – Hormônio Estimulador da Tireóide

UBPI – Ultrasound Bone Profile Index

1,25 (OH)₂D – 1,25 dihidroxi-vitamina D

5-HT – Receptor de Serotonina

5-HTT – Receptor Transportador de Serotonina

RESUMO

A síndrome de Turner (ST) ocorre em indivíduos do sexo feminino, em uma proporção de aproximadamente 1:2000 a 1:3000 nativos e caracteriza-se pela presença de um cromossomo X normal e perda parcial ou total do outro cromossomo sexual. O hipoestrogenismo é um dos principais fatores associado à osteopenia e osteoporose. O objetivo do presente estudo foi avaliar a microarquitetura óssea e a influência do estado nutricional e de algumas classes de medicamentos na saúde óssea de pacientes com ST. Foi realizado um estudo transversal no qual participaram 56 voluntárias com idade média de 24,9 anos (entre 10,1 e 59,8 anos). Para avaliação nutricional, foram realizadas medidas antropométricas, de composição corporal, análises bioquímicas e avaliação do consumo alimentar. A avaliação óssea foi realizada por meio de osteossonografia das falanges. Os resultados obtidos foram analisados em dois diferentes estudos, os quais foram escritos na forma de artigo científico, sendo que o primeiro artigo abordou o efeito do estado nutricional na saúde óssea de pacientes com ST e o segundo artigo abordou o efeito de medicamentos sobre o metabolismo ósseo, bem como da TRH e do GH na saúde óssea das pacientes com ST. Ao analisar a microarquitetura óssea, foi possível observar que 59% das participantes com quantidade óssea normal ($AD-SoS > 2054 \text{ m/s}$) estavam com qualidade óssea inadequada ($0,69 \text{ uL} \geq UBPI \geq 0,44 \text{ uL}$), apresentando aumento do risco para osteoporose. Não houve correlação entre os parâmetros nutricionais com a quantidade e a qualidade ósseas. O uso de medicamentos com efeito sobre o metabolismo ósseo, bem como a TRH e o GH não apresentaram influência sobre a quantidade ($AD-SoS$) e a qualidade ósseas ($UBPI$).

Palavras-chave: síndrome de Turner, microarquitetura óssea, osteoporose, nutrição, medicamentos.

ABSTRACT

Turner syndrome (TS) occurs in females in a ratio of approximately 1:2000 to 1:3000 live births and is characterized by the presence of a normal X chromosome and partial or complete loss of the other sex chromosome. The hypoestrogenism is one of the main factors associated with osteopenia and osteoporosis. The aim of this study was to assess bone microarchitecture and the influence of nutritional status and some classes of drugs on bone health of patients with TS. We conducted a cross-sectional study in which 56 volunteers participated with a mean age of 24.9 years (between 10.1 and 59.8 years). For nutritional assessment were conducted anthropometric measurements, body composition, biochemical and food intake assessment. A bone assessment was evaluate by phalangeal quantitative osteosonography. The results were analyzed in two different studies which were written in the form of a scientific paper, and the first article evaluated effect of nutritional status on bone health of patients with TS and the second article evaluated the effect of medication on bone metabolism as well as TRH and GH in bone health of patients with TS. When we analyze the bone microarchitecture of patients, we observed that 59% of patients were with normal bone quantity ($AD\text{-}SoS > 2054 \text{ m/s}$) had inadequate bone quality ($0,69 \text{ uL} \geq UBPI \geq 0,44 \text{ uL}$), presenting increased risk for osteoporosis. There was no correlation between nutritional parameters with the quantity and quality of bone. The use of drugs with effects on bone metabolism, as well as TRH and GH had no influence on the amount ($AD\text{-}SoS$) and bone quality ($UBPI$).

Key-words: Turner syndrome, bone microarchitecture, osteoporosis, nutrition, medications.

SUMÁRIO

CAPÍTULO I

1. INTRODUÇÃO GERAL.....	17
2. OBJETIVOS.....	19
2.1. Objetivo Geral	19
2.2. Objetivos Específicos.....	19
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	20
3.1. Classificação da síndrome de Turner.....	20
3.2. Metabolismo Ósseo.....	22
3.2.1. Tecido Ósseo.....	22
3.2.2. Osteoporose.....	23
3.2.3. Medicamentos com Ação no Metabolismo Ósseo.....	26
3.3. Avaliação Nutricional	28
3.3.1. Nutrientes Relacionados com a Saúde Óssea.....	28
3.3.2. Avaliação das Proporções Corporais.....	29
3.3.3. Avaliação do Consumo alimentar.....	30
4. REFERÊNCIAS.....	31

CAPÍTULO II- Avaliação da Microarquitetura Óssea por meio da Osteossonografia das Falanges e Influência do Estado Nutricional em Pacientes com síndrome de Turner.....

RESUMO.....	39
1. INTRODUÇÃO.....	40
2. CASUÍSTICA e MÉTODOS.....	41

2.1. População de Estudo.....	41
2.2. Avaliação Nutricional.....	41
2.2.1. Avaliação Antropométrica e Composição Corporal.....	41
2.2.2. Avaliação do Consumo Alimentar.....	42
2.2.3. Avaliação Bioquímica.....	43
2.3. Avaliação da Microarquitetura Óssea.....	44
2.4. Análise Estatística.....	45
3. RESULTADOS	45
4. DISCUSSÃO.....	48
5. CONCLUSÃO.....	53
Lista de Abreviações utilizadas.....	53
6. REFERÊNCIAS.....	54
TABELAS.....	59

CAPÍTULO III- Avaliação da Microarquitetura Óssea por meio do Ultrassom Quantitativo (QUS) das Falanges na síndrome de Turner: Aspectos Clínicos e Farmacológicos.....

RESUMO.....	67
1. INTRODUÇÃO.....	68
2. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	69
2.1. Classificação do Cariótipo.....	70
2.2. Avaliação Antropométrica e Composição Corporal.....	70
2.3. Questionário Sobre Uso de Medicamentos.....	70
2.4. Avaliação da Microarquitetura Óssea.....	71
2.5. Análise Estatística.....	72

3. RESULTADOS	72
4. DISCUSSÃO.....	75
5. CONCLUSÃO.....	79
Lista de Abreviações utilizadas.....	79
6. REFERÊNCIAS.....	81
TABELAS.....	86
FIGURAS.....	92

APÊNDICES

Apêndice A– Protocolo Comitê de Ética em Pesquisa/HCFMRP-USP.....	95
Apêndice B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Crianças.....	96
Apêndice C- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Adultos.....	98
Apêndice D- Relatório de Registro Alimentar.....	100
Apêndice E- Questionário sobre uso de Medicamentos.....	101

CAPÍTULO I

1. INTRODUÇÃO GERAL

A síndrome de Turner (ST) descrita por Henry H Turner em 1938, ocorre em indivíduos do sexo feminino, em uma proporção de aproximadamente 1:2000 a 1:3000 nativos e caracteriza-se pela presença de um cromossomo X normal e perda parcial ou total do outro cromossomo sexual (MORGAN, 2007; KESLER, 2007; COLLETT-SOLBERG et al., 2011).

Entre as características fenotípicas mais importantes são baixa estatura, disgenesia gonadal, hipogonadismo, amenorréia primária, atraso no desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e infertilidade (DJORDJEVIĆ et al., 2010).

O hipogonadismo ou falência ovariana gera uma deficiência estrogênica, semelhante ao que ocorre com as mulheres pós-menopausadas, levando a um quadro de osteopenia e osteoporose (KREIPE, 1992; COSTA et al., 2002; IANNETTA, R. et al., 2008).

A osteoporose é uma doença sistêmica caracterizada por perda de massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, com um consequente aumento da fragilidade óssea e da suscetibilidade a fratura, diminuindo a qualidade de vida e aumentando a mortalidade (KREIDER & GOLDSTEIN, 2009).

Por meio do Quantitative Ultrasound (QUS), conhecido também como ultrassonografia das falanges, é possível criar curvas inócuas para estudo, em curto prazo, tanto da fase de formação quanto da fase de reabsorção ósseas. A osteossonografia permite a avaliação do valor quantitativo, representado pelo AD-SoS (amplitude dependente da velocidade do som) e dos valores qualitativos como a elasticidade, homogeneidade e distribuição dos ossos endostal,

trabecular e cortical, representados pelo índice de ultrassom ósseo UBPI (índice de ultrassom ósseo) (WUSTER et al., 2000; IANNETTA et al., 2006; GIOLO et al., 2012).

A detecção precoce da perda de integridade óssea seria permitir a aplicação de regimes de tratamento que podem melhorar substancialmente os resultados e evitar a morbidade e os custos que seguem o advento de uma fratura (KREIDER & GOLDSTEIN, 2009).

O hipoestrogenismo, o estado nutricional deficiente e algumas classes de medicamentos têm mostrado efeitos deletérios sobre a densidade mineral óssea (DMO), porém não há estudos que avaliem a microarquitetura (qualidade óssea) na ST. Diante disso há necessidade da realização de estudos que avaliem a qualidade óssea nesta síndrome, a fim de estabelecer precocemente o grau de deterioração da matriz mesenquimal protéica. O presente estudo buscou investigar a qualidade e quantidade ósseas, por meio da osteossonografia das falanges e verificar a influência do estado nutricional e de algumas classes de medicamento na saúde óssea de pacientes com ST.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar a qualidade e a quantidade ósseas, por meio da ultrassonografia das falanges, o estado nutricional e o uso de algumas classes de medicamentos que podem interferir no metabolismo ósseo, a fim de estabelecer precocemente o grau de deterioração da matriz mesenquimal protéica (microarquitetura óssea).

2.2. Objetivos Específicos

1) Classificar as voluntárias pelo cariótipo obtido por meio da avaliação do prontuário médico;

2) Avaliar medidas antropométricas peso e altura para estimativa do IMC e pregas cutâneas para obter a composição corporal;

3) Avaliar consumo alimentar por meio do Registro Alimentar de 3 dias e verificar se a ingestão de macro (energia, carboidrato, proteína e lipídeos) e micronutrientes (cálcio, fósforo, magnésio, ferro, zinco e vitamina D) está adequada ou não;

4) Avaliar concentrações séricas dos minerais cálcio, magnésio, ferro, zinco e da vitamina D;

5) Avaliar a influência de medicamentos que interferem no metabolismo ósseo e o tratamento com reposição hormonal (THR) e hormônio do crescimento (GH) na saúde óssea das pacientes com ST;

6) Correlacionar medidas antropométricas, composição corporal, adequação dietética e uso de medicamentos com quantidade (AD-SoS) e qualidade ósseas (UBPI).

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Classificação da síndrome de Turner

A síndrome de Turner (ST) descrita por Henry H Turner em 1938, ocorre em indivíduos do sexo feminino, em uma proporção de aproximadamente 1:2000 a 1:3000 nativos e caracteriza-se pela presença de um cromossomo X normal e perda parcial ou total do outro cromossomo sexual (MORGAN, 2007; KESLER, 2007; COLLETT-SOLBERG et al., 2011).

O diagnóstico deve ser confirmado pelos cariótipos, que são classificados em “*monossomia*” (45XO), quando há perda de um cromossomo sexual, “*mosaico*” quando há o padrão 45XO e outra linhagem concomitante como 46Xi (representando perda de parte de outro cromossomo X) e “*alteração estrutural do X*”, quando há um cromossomo X normal e perda parcial do outro sendo representado como 46Xi, onde i:Xq representa perda do braço longo, Xp perda do braço curto do cromossomo X ou Xr em anel (GUIMARÃES, CORDEIRO, 2007; HJERRILD, MORTENSEN, GRAVHOLT, 2008).

Em 2009, Barros e colaboradores estudaram o cariótipo de 260 pacientes com ST e relataram a presença de mosaicismo com cromossomo Y. Os resultados mostraram que o cariótipo 45, X (monossomia) foi o mais frequente (108), seguido de mosaicismos com aberração estrutural (88), mosaicismo sem aberração estrutural (58) e mosaicismo com Y íntegro (6) (BARROS et al., 2009).

O cromossomo Y está relacionado ao aumento do risco de desenvolver tumores gonadais, sendo a gonadoblastoma e a digerminoma os tumores mais comuns. Por esse motivo, a gonadectomia profilática tem sido indicada para

indivíduos com síndrome de Turner classificados em mosaicismo do cromossomo Y (DUARTE, IANNETTA, FERRARI, 1992; KOTA et al., 2012).

As manifestações clínicas mais importantes na ST são a baixa estatura, disgenesia gonadal, hipogonadismo, amenorréia primária, atraso no desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e infertilidade (KESLER, 2007; DJORDJEVIC et al., 2010).

Também pode vir acompanhada de estigmas diversos como pescoço curto e alado, ptose palpebral, estrabismo, pregas epicânticas, hipertelorismo ocular e mamário, sobrancelhas espessas, orelhas proeminentes, boca de peixe, palato em ogiva, alterações dentárias, implantação baixa, micrognátia, tórax em escudo, escoliose e cifose, cúbito e geno valgo, encurtamento do quarto metacarpo, linfodema de mãos e pés, displasias ungueais e nevus pigmentares (SELOW et al., 2006; DJORDJEVIĆ et al., 2010).

Esta síndrome também está associada a diversas morbidades, como doenças cardiovasculares (DCV), renais, tireoidianas, obesidade, resistência insulínica, diabetes melitus, hipertensão, otite média, hipercolesterolemia e osteoporose, podendo levar a uma diminuição da expectativa de vidas destas pacientes (GRAVOLT, JUUL, NAERAA, 1998; KESLER, 2007).

O hipogonadismo ou falência ovariana decorrentes da síndrome gera uma deficiência estrogênica, semelhante ao que ocorre com as mulheres pós-menopausadas, com diminuição da densidade mineral óssea (DMO), levando a um quadro de osteopenia e osteoporose (COSTA et al., 2002; IANNETTA, R. et al., 2008).

3.2. Metabolismo Ósseo

3.2.1. Tecido Ósseo

O tecido ósseo é metabolicamente ativo e sofre um processo contínuo de renovação e remodelação. Esta atividade é realizada por dois principais tipos celulares, os osteoblastos e os osteoclastos. O remodelamento ósseo se desenvolve pelo acoplamento de processos antagônicos: a formação e a reabsorção ósseas (turnover do esqueleto), essencial para manter a força óssea, a regulação da homeostase do cálcio e reparar microlesões decorrentes de atividades normais e do peso (VIEIRA, 1999; NAMS, 2006; CLIFFORD, 2008).

A síntese e o metabolismo ósseo envolvem diversos componentes como o cálcio, a vitamina D (fundamental para a homeostase do cálcio, do fósforo e para a saúde musculoesquelética) e o hormônio da paratireóide (PTH). A homeostase do cálcio é mantida pela interação entre vitamina D e PTH. A forma ativa da vitamina D, calcitriol ou 1,25-dihidroxi-vitamina D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$), estimula a absorção intestinal e a reabsorção renal de cálcio; atua sobre a mineralização óssea e regula a síntese e secreção PTH. Qualquer alteração que ocorra neste sistema regulatório pode ser responsável por um comprometimento da qualidade óssea, associando-se a um maior risco de fraturas (PRENTICE et al., 2003; NAMS, 2006; SARAIVA et al., 2007; PINHEIRO et al., 2009).

A substância mineral óssea (tecido ósseo) tem duas funções principais: a biomecânica (estabilidade do esqueleto) e a metabólica (reservatório de muitos íons e controle da homeostase mineral). O tecido ósseo maduro é composto de 60-70% de substâncias minerais e 30-40% de matriz orgânica, da qual (85-90%) são representadas por fibrilas de colágeno tipo I que compõem a microarquitetura óssea. (BOIVIN & MEUNIER, 2003).

A infância e a adolescência são períodos importantes para aquisição óssea, sendo seu pico alcançado na fase adulta jovem. Diversas variáveis como idade, herança genética, sexo, raça, atividade endócrina, nutrição, atividade física, doenças ósteo-metabólicas e algumas classes de medicamentos podem alterar o equilíbrio entre o processo de formação e reabsorção ósseas, impedindo a adequada aquisição óssea na fase adulta e consequentemente o risco de desenvolvimento da osteoporose (IANNETTA, O. et al. 2006; COSTA et al., 2002, RIBEIRO, GUERRA-JR, BARROS-FILHO, 2009).

3.2.2. Osteoporose

A osteoporose é uma doença sistêmica caracterizada por perda de massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, com um consequente aumento da fragilidade óssea e da suscetibilidade a fratura, advento que diminui a qualidade de vida e aumenta a mortalidade (KREIDER & GOLDSTEIN, 2009).

Considerada um dos maiores problemas de saúde pública, a osteoporose atinge milhões de pessoas no mundo. Segundo dados da Fundação Nacional de Osteoporose (NOF), 10 milhões de americanos são afetados com osteoporose e 34 milhões com osteopenia e estima-se que a osteoporose aumente quase 50% até 2020. Na Grã-Bretanha, ocorrem anualmente 90.000 fraturas de quadril, decorrentes da osteoporose com estimativa que esse número aumente para 120.000 até 2020 (TORGERSON & BELL-SYER, 2001).

No Brasil, dados do ministério da saúde apontam que há cerca de 10 milhões de pessoas com osteoporose, sendo que 1,6 milhão de fraturas decorrentes desta enfermidade acarretam custos para o Sistema Único de Saúde (SUS). Em 2009, foram gastos R\$ 57,61 milhões com internações e R\$ 24,77 milhões com medicamentos para tratamento da osteoporose (DATA SUS, 2012).

Tradicionalmente, a osteoporose é reconhecida como uma doença multifatorial, sendo 70% desses fatores não modificáveis, isto é, definidos pela carga genética, e 30% potencialmente modificáveis e, assim, envolvidos com os aspectos ambientais. Dessa forma, um único fator de risco não é capaz de identificar indivíduos com fratura (PINHEIRO et al., 2009; CARVALHO et al., 2011).

A partir de 1991, o Projeto Genoma teve como objetivo fazer o mapeamento genético, bem como o sequenciamento de todo genoma humano, importante para o tratamento de doenças decorrentes de alterações genéticas. Neste projeto, foram introduzidos novos conceitos sobre a importância da matriz mesenquimal protéica, que compõe a microarquitetura óssea, na gênese da osteoporose (YAGER, NICKERSON, HOOD, 1991; IANNETTA, O. et al., 2006; URANO, 2011).

Em 1994, um painel de especialistas convocados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu os critérios operacionais para as medidas da massa óssea baseado no desvio-padrão em relação ao adulto jovem. Este critério baseado no T-score, classifica como normal aquele indivíduo cuja densidade mineral óssea (DMO) desvio-padrão de até -1 desvio-padrão (T-score de 0 a -1), como osteopenia uma DMO entre -1 e -2,5 desvios-padrão (T-score entre -1 e -2,5), como osteoporose uma DMO inferior a -2,5 desvios-padrão e como osteoporose severa ou estabelecida uma DMO inferior a -2,5 desvios-padrão com presença de fraturas (ROUX, 2001; WATTS, 2006).

A Sociedade Internacional de Densitometria Clínica publicou em 2005, a recomendação do T-score apenas para mulheres após a menopausa e para homens com idade igual ou superior a 50 anos. Já em mulheres antes da

menopausa e homens com menos de 50 anos, recomendou a utilização do Z-score, com as seguintes classificações: Z-score $\leq -2,0$ (abaixo do estimado para a faixa etária) e Z-score $>-2,0$ (dentro do estimado para a faixa etária) (ISCD, 2005).

A DMO de adolescentes e adultas jovens com ST, tem se mostrado diminuída, já em mulheres de meia idade, há presença de osteopenia. A osteoporose e a presença de fratura são diagnósticos frequentes para esta população, devido à ausência ou à baixa produção de estrogênio. No entanto, o tratamento com estrogênios tem mostrado efeitos benéficos sobre aquisição óssea (GRAVHOLT et al., 2002).

Desde 1998, verificou-se que a densidade mineral óssea (DMO), considerada por muitos autores como um fator determinante para a osteoporose (COSTA et al., 2002), não contempla a análise das propriedades mecânicas ósseas. Por essa razão, é importante avaliar a idade, geometria, tamanho do esqueleto, arquitetura (resistência tênsil), turnover ósseo e risco de queda (CRAWFORD & ROSEN, 2000).

Com base no conceito “A nova biologia óssea”, definiu-se que a osteoporose está ligada não somente à “densidade mineral” óssea (DMO), mas também à deterioração da matriz mesenquimal protéica óssea. A matriz mesenquimal protéica é composta principalmente pelo colágeno tipo I que ao ter sua tripla-hélice deteriorada, acarreta maior suscetibilidade às fraturas, devido à fragilidade óssea ocasionar redução na resistência tênsil do tecido ósseo (COHEN, 2006).

Por meio do Quantitative Ultrasound (QUS), conhecido também como ultrassonografia das falanges, é possível criar curvas inócuas para estudo, em curto prazo, tanto da fase de formação quanto da fase de reabsorção ósseas. A

osteossonografia permite a avaliação do valor quantitativo, representado pelo AD-SoS (amplitude dependente da velocidade do som) e dos valores qualitativos como a elasticidade, homogeneidade e distribuição dos ossos endostal, trabecular e cortical, representados pelo índice de ultrassom ósseo UBPI (índice de ultrassom ósseo) (WUSTER et al., 2000; WUSTER, 2002).

O principal objetivo do tratamento da osteoporose, para evitar fraturas, é dependente de métodos precisos e eficazes para a caracterização da integridade óssea e do risco de fratura associada ao indivíduo. A detecção precoce da perda de integridade óssea seria permitir a aplicação de regimes de tratamento que podem melhorar substancialmente os resultados e evitar a morbidade e os custos que seguem o advento de uma fratura (KREIDER & GOLDSTEIN, 2009).

3.2.3. Medicamentos com Ação no Metabolismo Ósseo

Sabe-se que algumas classes de medicamento como corticosteróides, diuréticos, anticonvulsivantes, antidepressivos, sedativos, tranqüilizantes, hormônios tireoidianos, quimioterápicos, methotrexate e anticoagulantes interferem no metabolismo ósseo, ao diminuir o processo de formação e aumentar a reabsorção óssea, sendo considerados fatores de risco para a osteoporose (IANNETTA, O. et al., 2006; PINTO & ZERBINI, 2010).

➤ Principais classes de medicamentos com ação no metabolismo ósseo:

- Glicocorticóides: Atuam aumentando o processo de reabsorção óssea, porém a diminuição da formação óssea parece ser muito mais importante, já que diminuem a atividade dos osteoblastos e reprimem os genes para a formação do colágeno tipo I, principal componente da matriz óssea. Há mais perda do osso trabecular do que do osso cortical, e depois de um longo tempo de administração

também diminui a rigidez óssea, aumentando o risco de fratura (WUSTER, 2002; CEPOLLARO et al., 2005; PINTO & ZERBINI, 2010).

- Diuréticos: Atuam inibindo o co-transporte de cloreto de cálcio e cloreto de potássio na alça de Henle, ao passo que aumentam a excreção de cálcio urinário, conduzindo a perda de massa óssea (LIM et al., 2008).
- Hormônios Tireoidianos: São utilizados para suprimir total ou parcialmente o hormônio estimulador da tireóide (TSH), devido à ocorrência de cancro da tireóide, bócio, ou nódulos. Estes hormônios parecem ter um efeito adverso principalmente sobre o osso cortical, diminuindo a massa óssea (GREENSPAN & GREENSPAN, 1999).
- Anticonvulsivantes: Bloqueiam o receptor central de Dopamina 2 (D2), aumentando os níveis sanguíneos de prolactina, esta por sua vez suprime a secreção do hormônio de liberação das gonadotrofinas (GnRH) e do hormônio luteinizante (LH) no hipotálamo, levando à inibição de efeitos positivos dos níveis de estradiol sobre a secreção de LH, resultando em hipogonadismo e consequentemente da perda óssea (GUIMARÃES et al, 2006). Outro mecanismo de ação é por indução hepática do citocromo P450 (CYP450), que promove um aumento do catabolismo da vitamina D, diminuição da absorção de cálcio e hiperparatireoidismo secundário (PINTO & ZERBINI, 2010).
- Anticoagulantes: A vitamina K age como co-factor na carboxilação de várias proteínas da matriz óssea, como a osteocalcina (OC) importante na incorporação do cálcio no osso e na formação óssea. O uso de antagonistas de vitamina K (anticoagulantes) aumenta os níveis séricos de osteocalcina não

carboxilada, esta proteína não permite a incorporação do cálcio no osso, aumentando o risco de fratura (FRANCUCCI et al., 2009).

- Antidepressivos: Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) aumentam os níveis de 5-HT extracelulares, apresentando efeitos deletérios sobre o esqueleto. O sistema serotoninérgico esquelético consiste em receptores para serotonina (5-HT) e receptores transportadores de serotonina (5-HTT) para osteoblastos e osteócitos. O 5-HTT é uma proteína transmembranar alvo de ISRSs, já o 5-HT restringe a atividade osteoblástica, conduzindo assim a perda óssea (BAB & YRMIYA, 2010).

3.3. Avaliação Nutricional

3.3.1. Nutrientes Relacionados com a Saúde Óssea

Em circunstâncias adversas, o estado nutricional pode ser afetado por alterações na ingestão, na absorção, transporte, utilização, excreção e reserva dos nutrientes, resultando em desequilíbrio nutricional. Frequentemente, verificam-se distúrbios em mais de um destes fatores e assim alterações que, de acordo com a sua intensidade e duração, provocarão maiores ou menores sintomas e sinais clínicos (VANNUCCHI, UNAMUNO, MARCHINI, 1996).

O Cálcio, fósforo, magnésio e zinco são minerais primários na formação óssea. No entanto, o adequado abastecimento destes minerais, dos aminoácidos necessários para a formação da matriz do colágeno e outros nutrientes como a vitamina D envolvidos na produção óssea, no metabolismo do esqueleto e na homeostase mineral, são importantes para o crescimento, manutenção do esqueleto e prevenção de fraturas (PRENTICE et al., 2003; PINHEIRO et al., 2009).

Na avaliação do estado nutricional, as determinações bioquímicas são usadas como complemento dos dados de história, exame físico e antropométrico e a disponibilidade de vitaminas e minerais pelo organismo, também é avaliada por determinações bioquímicas. Um grande número de minerais são reconhecidos como essenciais para manter a vida, sendo os oligoelementos encontrados em quantidade menores que 100 mg/kg de peso corpóreo total (Fe, Zn, Cu, Mn, Cr, Mo, Se, F, I). (VANNUCCHI, UNAMUNO, MARCHINI, 1996).

3.3.2. Avaliação das Proporções Corporais

As medidas antropométricas mais empregadas na avaliação do estado nutricional são: peso, altura, circunferências (braço e cintura), comprimento do braço e pregas cutâneas (tríceps, bíceps, subescapular, suprailíaca). Através da combinação destas medidas é possível calcular as relações peso/altura² (O Índice de Quelelet ou Índice de Massa Corporal-IMC, com a massa corporal expressa em quilogramas e a estatura em metros²) e a porcentagem de gordura corporal (SIGULEM, DEVINCENZI, LESSA, 2000).

Estudos que avaliam as proporções corporais na ST são escassos e muitas vezes preocupam-se somente com a altura final. Dentre os estudos que avaliaram outras variáveis antropométricas, destacam-se, principalmente, Gravholt e Naeraa (1997), estudo dinamarquês que definiu valores de referência para as proporções e composição corporal de mulheres dinamarquesas adultas com ST (acima de 20 anos de idade, sem uso prévio de hormônio de crescimento) e Baldin et al. (2005), primeiro estudo brasileiro com objetivo de avaliar as proporções corporais de pacientes com ST não tratadas com hormônio de crescimento. Estes estudos mostraram que em geral há um

comprometimento do eixo longitudinal, inclusive da estatura final destas pacientes.

Em um estudo transversal, Baldin et al. (2010) mostraram que não houve diferença entre variáveis antropométricas de pacientes com ST tratadas ou não com hormônio do crescimento, exceto para comprimento da mão e estatura final que foram maiores no grupo tratado. Ainda neste estudo, mostraram que todas as variáveis antropométricas, exceto circunferência da cabeça, foram diferentes, comparando pacientes com ST (tratadas ou não) e mulheres saudáveis pareadas pela idade.

3.3.3. Avaliação do Consumo Alimentar

Apesar da complexidade da avaliação da dieta, tendo em vista a imperfeição reconhecida dos métodos de inquérito alimentar, esta deve fazer parte da avaliação nutricional e pode fornecer dados imprescindíveis ao estabelecimento da conduta dietética ou dietoterápica. A avaliação do consumo alimentar é realizada para fornecer subsídios para o desenvolvimento e implantação de planos nutricionais, cujo objetivo deve ser o de estimar se a ingestão de alimentos está adequada ou inadequada (FISBERG, MARCHIONI, COLUCCI, 2009).

O conhecimento sobre os nutrientes específicos existentes nos alimentos apresenta-se como fator importante na formação dos grupos alimentares e na associação entre a alimentação e a etiologia da saúde óssea na população e grupo de indivíduos (NEW, 2002). Dados sobre avaliação do Consumo Alimentar na ST são escassos, um levantamento feito no pubmed mostrou um único estudo que avaliou a ingestão de nutrientes na ST (BLISSELT, HARRIS, KIRK, 2000).

4. REFERÊNCIAS

BAB, I.; YIRMIYA, R. Depression, selective serotonin reuptake inhibitors, and osteoporosis. **Curr Osteoporos Rep.** 8(4):185-91, 2010.

BALDIN, A. D.; ARMANI, M.C.A.; MORCILLO, A. M.; LEMOS-MARINI, S.H.V.; BAPTISTA, M.T.M.; MACIEL-GUERRA, A.T.; GUERRA, G. Jr. Proporções Corporais em um Grupo de Pacientes Brasileiras Com Síndrome de Turner. **Arq Bras Endocrinol Metab.** vol 49, nº 4, Agosto 2005.

BALDIN, A. D.; FABBRI, T.; SIVIERO-MIACHON, A. A.; SPINOLA-CASTRO, A. M.; LEMOS-MARINI, S. H.; BAPTISTA, M. T.; D'SOUZA-LI, L. F.; MACIEL-GUERRA, A. T.; GUERRA, G. JR. Effects of growth hormone on body proportions in Turner syndrome compared with non-treated patients and normal women. **J Endocrinol Invest.** Nov; 33(10):691-5. 2010.

BARROS, B. A.; MACIEL-GUERRA, A.T.; MELLO, M. P.; COELI, F.B.; DE CARVALHO, A. B.; VIGUETTI-CAMPOS, N.; ASSUMPÇÃO, J. G.; MARQUES-DE-FARIA, A. P.; LEMOS-MARINI, S. H. V.; GUERRA, G. Jr. The Inclusion of New Techniques of Chromosome Analysis Has Improved The Cytogenetic Profile of Turner Syndrome. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 53/9; 2009.

BLISSELT, J.; HARRIS, G.; KIRK, J. Effect of growth hormone therapy on feeding problems and food intake in children with growth disorders. **Acta Paediatr.** Jun:59 (6):644-9, 2000.

BOIVIN, G.; MEUNIER, P.J. The mineralization of bone tissue: a forgotten dimension in osteoporosis research. **Osteoporos Int,** 14 (Suppl 3): S19–S24, 2003.

CARVALHO, W.R.G.; GONÇALVES, E.M.; RIBEIRO, R. R.; FARIAS, E.S., DE CARVALHO, S. S. P.; GUERRA, G. Jr. Influência da composição corporal sobre a massa óssea em crianças e adolescentes. **Rev Assoc Med Bras,** 57(6):662-667; 2011.

CEPOLLARO, C.; GONNELLI, S.; ROTTOLI, P.; MONTAGNANI, A.; CAFFARELLI, C.; BRUNI, D.; NIKIFORAKIS, N.; FOSSI, A.; ROSSI, S.; NUTI, R. Bone ultrasonography in glucocorticoid-induced osteoporosis. **Osteoporos Int** 16: 743-748, 2005.

CLIFFORD, R. J. Bone Remodeling, Energy Metabolism and the Molecular Clock. **Cell Metabolism** 7, January 2008.

COHEN, M.M. JR. The new bone biology: pathologic, molecular, and clinical correlates. **Am J Med Genet A**. Dec 1;140(23):2646-706; 2006.

COSTA, A.M.G.; LEMOS-MARINI, S. H. V.; BAPTISTA, M. T. M.; MORCILLO, A.M.; MACIEL-GUERRA, A.T.; GUERRA-JÚNIOR, G. Bone mineralization in Turner syndrome: a transverse study of the determinant factor in 58 patients. **J Bone Miner** 20:294-297, 2002.

COLLETT-SOLBERG, P. F.; GALLICCHIO, C. T.; COELHO, S.C.; SIQUEIRA R.A.; ALVES, S.T.; GUIMARÃES, M. M. Endocrine diseases, perspectives and care in Turner syndrome. **Arq Bras Endocrinol Metab** 55/8, 2011.

CRAWFORD, G. C.; ROSEN, C. J. Bone density in the management of Turner's syndrome. In: Saenger P, Pasquino AM editors. Optimizing health care for Turner's syndrome in 21ST century. **Amsterdam: Elsevier Science**; p. 263-265, 2000.

DATASUS [Acesso em 02 de novembro de 2012]. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=33674&janela=1.

DJORDJEVIC, V. A.; JOVANOVIC, J. V.; PAVKOVIC-LUCIC, S. B.; DRAKULIC, D. D.; DJUROVIC, M. M.; GOTIC, M.D. Cytogenetic findings in Serbian patients with Turner's syndrome stigmata. **Genet Mol Res** 9 (4): 2213-2221, 2010.

DUARTE, M. H. O.; RAMOS, E. S.; IANNETTA, O.; FERRARI, I. Ullrich-Turner Syndrome, chromosome mosaicism and Prophylactic gonadectomy. **Brazil J. Genetics**. 15, 1, 161-167, 1992.

FISBERG, R.M.; MARCHIONI, D.M.L.; COLUCCI, A.C.A. Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica. **Arq Bras Endocrinol Metab**.53/5, 2009.

FRANCUCCI, C.M.; CECCOLI, L.; RILLI, S.; FISCALETTI, P.; CAUDARELLA, R.; BOSCARO, M. Skeletal effects of oral anticoagulants. **J Endocrinol Invest**. 32(4 Suppl):27-31, 2009.

GIOLO DE CARVALHO, F.; DE SOUZA R. S.; IANNETTA, R.; MARQUES MIGUEL SUEN, V.; NAVARRO, A. M.; NONINO, C. B. B.; MARCHINI, J.S.; IANNETTA, O. Analysis of bone microarchitecture related to anthropometry in climateric women. **Nutr Hosp**. Apr;27(2):612-6, 2012.

GRAVHOLT, C.H; NAERAA, R.W. Reference values for body proportions and body composition in adult women with Ullrich-Turner's syndrome. **Am J Med Genet** 1. 72:403-8, 1997.

GRAVHOLT, C. H.; JUUL, S.; NAERAA, R. W. Morbidity in turner Syndrome. **J Epidemiol** 51: 147-58, 1998.

GRAVHOLT, C. H.; LAURIDSEN, A. L.; BRIXEN, K.; MOSEKILDE, L.; HEICKENDORFF, L.; CHRISTIANSEN, J. S. Marked Disproportionality in Bone Size and Mineral, and Distinct Abnormalities in Bone Markers and Calcitropic Hormones in Adult Turner Syndrome: A Cross-Sectional Study. **J Clin Endocrinol Metab**, June. 87(6):2798–2808, 2002.

GREENSPAN, S.L.; GREENSPAN, F.S. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. **Ann Intern Med**. 4;130(9):750-8, 1999.

GUIMARÃES, L.R.; LEITÃO-AZEVEDO, C. L.; ABREU, M. G. B.; GAMA, C. S.; LOBATO, M. I.; BELMONTE-DE-ABREU, P. O impacto dos agentes antipsicóticos na densidade mineral óssea de pacientes esquizofrênicos. **Rev Psiquiatr RS** 28(3):342-4, 2006.

GUIMARÃES, M. M.; CORDEIRO, J. G. H. Na Síndrome de Turner a função tireoidiana não deve ser esquecida. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 51, n. 3, São Paulo, apr., 2007.

HJERRILD, B.E.; MORTENSEN, K.H.; GRAVHOLT, C.H. Turner syndrome and clinical treatment. **British Medical Bulletin**, 86: 77–93, 2008.

IANNETTA, O.; SUEN,V.; MARCHINI, J.S.; GUERRA - JR, G. LIVRO: Osteoporose uma ex-enfermidade silenciosa. **Editora Tecmedd**, 2006.

IANNETTA, R.; LIMA, S.M.R.R.; ALDRIGHI, J.M.; AOKI, T. Estudo descritivo da massa óssea e fatores de risco cardiovasculares em mulheres com Síndrome de Turner. **Femina** 36(6):363-366, 2008.

ISCD - International Society for Clinical Densitometry. The ISCDs official positions. Washington: ISCD, 2005.

KESLER, S. R. Turner Syndrome. **Child Adolesc Psychiatr Clin N Am**. V.16 709–722, 2007.

KOTA, S. K.; GAYATRI, K.; PANI, J. P.; KOTA, S. K.; MEHER, L. K.; MODI, K. D.; Dysgerminoma in a female with turner syndrome and Y chromosome material: A case-based review of literature. **Indian J endocrinol Metab**. Vol 16, May-Jun, 2012.

KREIDER, J.M.; GOLDSTEIN, A.S. Trabecular Bone Mechanical Properties in Patients with Fragility Fractures. **Clin Orthop Relat Res** 467:1955–1963, 2009.

KREIPE, R. E. Bones of today, bones tomorrow. **Am J Dis Child**, 146: 22-5, 1992.

LIM, L.S.; LIM, L. S.; FINK, H. A.; KUSKOWSKI, M. A.; TAYLOR, B. C.; SCHOUSBOE, J. T.; ENSRUD, K. E. Loop Diuretic Use and Increased Rates of Hip Bone Loss in Older Men The Osteoporotic. **Arch Intern Med**, vol 168 (No. 7), APR 14, 2008.

MORGAN, T. Turner Syndrome: Diagnosis and Management. **Am Fam Physician**. Vol 76, 3:405-410, 2007.

[NAMS] Position Statement: Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. Menopause: **Menopause**. Vol. 13, No. 3, p. 340 – 367, 2006.

NEW SA. Food Groups and Bone Health. **Clin Rev Bone Miner Metab.** vol. 1, nº ¾, 209-218, 2002.

PINHEIRO, M.M.; SCHUCH, N.J. GENARO OS, CICONELLI RM, FERRAZ MB, MARTINI LA. Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women – The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). **Nutr J.** Jan 29; 8: 6, 2009.

PINTO, A.S; ZERBINI, C.A.F. Osteoporosis induced by drugs. **RBM.** Vol 67, n 3, 2010.

PRENTICE, A.; BONJOUR, J. P.; BRANCA, F.; COOPER, C.; FLYNN A.; GARABEDIAN, M.; MÜLLER, D.; PANNEMANS, D.; WEBER, P. PASSCLAIM - Bone health and osteoporosis. **Eur J Nutr.** 42 Suppl, 128–49, 2003.

RIBEIRO, R.R.; GUERRA-JÚNIOR, G.; BARROS-FILHO, A. DE A. Bone Mass in Schoolchildren in Brazil: The Effect of Racial Miscegenation, Puberal Stage and Socioeconomic Differences. **J Bone Minera Metab.** 27(4): 497-501, 2009.

ROUX, C. Can practitioners use the WHO definition for osteoporosis? **Joint Bone Spine.** 68: 10-1, 2001.

SARAIVA GL, CENDOROGLO MS, RAMOS LR, ARAÚJO LMQ, VIEIRA JGH, MAEDA SS et al. Prevalência da deficiência, insuficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo secundário em idosos institucionalizados e moradores na comunidade da cidade de São Paulo, Brasil. **Arq Bras Endocrinol Metab** 51/3: 437 – 442, 2007.

SELOW, M. L. C.; VIEIRA, I.; FIGUEIREDO, A. M.; MIYAKI, M. R. A Síndrome de Turner em Odontologia. **RD.** v.14, n.2, p.13-15, novembro/ abril, 2006.

SINGULEM, D.M; DEVINCENZI, M.U; LESSA, A.C. Diagnosis of the nutritional status of children and adolescents. **J Ped.** Vol. 76, Supl.3, 2000.

TORGERSON, D.J.; BELL-SYER, S.E. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. **JAMA.** 285:2891–2897, 2001.

URANO, T. Genetics of osteoporosis. **Nihon Rinsho;** 69(7):1315-21; jul/2011.

VANNUCCHI, H.; UNAMUNO, M.R.DL.; MARCHINI, J.S. Avaliação do Estado Nutricional. **Medicina Ribeirão Preto**, 29: 5-18, jan./mar. 1996.

VIEIRA, J.G.H. Considerações sobre os marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo e sua utilidade prática. **Arq Bras Endocrinol Metab.** vol 43 nº 6 Dezembro,1999.

WATTS, N. B. What is osteopenia and what should be done about it? **Cleve Clin J Med.** v. 73, n1, 2006.

WÜSTER, C.; ALBANESE, C.; DE ALOYSIO, D.; DUBOEUF, F.; GAMBACCIANI, M.; GONNELLI, S.; GLÜER, C. C.; HANS, D.; JOLY, J.; REGINSTER, J. Y.; DE TERLIZZI, F.; CADOSSO, R. Phalangeal osteosonogrammetry study: age-related changes, diagnostic sensitivity, and discrimination power. **J Bone Miner Res.** v. 15, p 1603-1614, 2000.

WÜSTER, C. The Use of Quantitative Ultrasonometry in Patients with Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. **Horm Basel**, v 30, p20-36, 2002.

YAGER, T. D.; NICKERSON, D. A.; HOOD, L. E. The Human Genome Project: creating an infrastructure for biology and medicine. **Trends Biochem Sci.** 16 (12): 454-458, 1991.

AVALIAÇÃO DA MICROARQUITETURA ÓSSEA E INFLUÊNCIA DO ESTADO NUTRICIONAL EM PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER.

Microarquitetura Óssea e Estado Nutricional na síndrome de Turner

Gisele Guimarães Santos¹, Francisco José Albuquerque de Paula², Fernando Barbosa Júnior³, Odilon Iannetta⁴, Anderson Marliere Navarro²

¹ Departamento de Alimentos e Nutrição, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade do Estado de São Paulo – UNESP.

² Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – FMRP/USP.

³ Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – FCFRP/USP.

⁴ Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – FMRP/USP.

Autor Correspondente: Gisele Guimarães Santos. Endereço: Rua XV de Novembro, 914. Centro, 13630-140. Pirassununga, São Paulo, Brasil. Telefone: (55) (19) 3562 3611 ou (55) (19) 9783 1722. giguis@hotmail.com

Artigo submetido à: *Clinical Nutrition*

Qualis: A1

RESUMO

Objetivos: A síndrome de Turner está associada à deficiência estrogênica e consequentemente à redução da massa óssea, aumentando o risco de desenvolver osteoporose. Sabe-se que fatores nutricionais estão envolvidos com o metabolismo ósseo. Diante disso, o objetivo do presente estudo foi avaliar a microarquitetura óssea e verificar a influência do estado nutricional na saúde óssea destas pacientes.

Métodos: Participaram deste estudo 56 voluntárias com ST as quais foram submetidas à avaliação antropométrica, composição corporal, dietética, bioquímica e à avaliação da qualidade (*Ultrasound Bone Profile Index*, UBPI) e quantidade ósseas (*Amplitude-dependent Speed Sound*, AD-SoS) por meio da osteossonografia quantitativa das falanges (DBM Sonic BP).

Resultados: Em relação à AD-SoS, 62% das participantes adultas apresentaram quantidade de massa óssea normal, 27% osteopenia e 11% osteoporose, já para o UBPI, 59% apresentaram qualidade óssea inadequada, 22% limítrofe, 14% adequada e 5% deteriorada.

Conclusão: Nossos resultados mostraram que a maioria das participantes apresentou quantidade óssea normal, porém com qualidade óssea inadequada e elevado risco para osteoporose. Também foi possível concluir que com exceção da idade, nenhum parâmetro nutricional apresentou correlação com a quantidade (AD-SoS) e a qualidade ósseas (UBPI).

Palavras-chave: síndrome de Turner, osteoporose, microarquitetura óssea, osteossonografia, avaliação nutricional.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Turner (ST) é uma das aneuploidias cromossômicas mais comuns, está presente em 1:2000 a 1:3000 nativos do sexo feminino e caracteriza-se pela presença de um cromossomo X normal e perda parcial ou total do outro cromossomo sexual.^{1,2} Entre as manifestações clínicas mais comuns estão a baixa estatura, hipogonadismo hipergonadotrófico, amenorréia primária, atraso no desenvolvimento das características sexuais secundárias, e infertilidade.^{2,3} O hipogonadismo gera uma deficiência estrogênica e consequentemente a diminuição da massa óssea, provocando quadros de osteopenia e osteoporose.⁴

Anteriormente, a osteoporose era definida como uma doença associada à diminuição da massa óssea em idosos.⁵ No entanto, a nova biologia óssea a define como uma doença sistêmica caracterizada por perda de massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, com um consequente aumento da fragilidade óssea e da suscetibilidade a fratura, advento que diminui a qualidade de vida e aumenta a mortalidade.⁶

Para tanto, faz-se necessário aplicar uma técnica que identifique indivíduos com risco de fratura. Particularmente importante está a osteossonografia quantitativa das falanges, por meio da qual é possível criar curvas inócuas para estudo, em curto prazo, tanto da fase de formação quanto da fase de reabsorção ósseas.⁷⁻⁹

Sabe-se que a infância e a adolescência são períodos importantes para aquisição óssea, sendo seu pico alcançado na fase adulta jovem⁴. Entre os diversos fatores que podem alterar o equilíbrio entre o processo de formação e reabsorção ósseas, impedindo a adequada aquisição óssea no início da fase

adulta estão a idade, herança genética, sexo, raça, atividade física e aspectos nutricionais.^{10,11} Estudos que avaliam o estado nutricional na ST são escassos e em geral, se preocupam com avaliação das medidas antropométricas.¹²⁻¹³

O objetivo do presente estudo foi avaliar a microarquitetura óssea por meio da osteossonografia quantitativa das falanges e verificar a influência do estado nutricional na saúde óssea de pacientes com síndrome de Turner.

2. CASUÍSTICA E MÉTODOS

2.1. População de Estudo

O estudo realizado foi do tipo transversal, onde inicialmente, foram selecionadas todas as pacientes diagnosticadas com ST (n=80) e idade entre 6 e 60 anos. Porém participaram da pesquisa 56 voluntárias com idade entre 10 e 59 anos, sendo divididas em dois grupos, adolescentes (entre 10 e 19 anos de idade) e adultas (entre 20 e 59 anos de idade).

A coleta de dados assim como o recrutamento das voluntárias com diagnóstico de síndrome de Turner foi realizada no Ambulatório Multidisciplinar do Climatério (ACLIM) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) e por análise retrospectiva do prontuário médico, após ter sido aprovado pelo Comitê de Ética local (processo nº 3150/2011) e todas as participantes ou responsáveis legais terem sido informados sobre o estudo e assinado termo de consentimento.

2.2. Avaliação Nutricional

2.2.1. Avaliação Antropométrica e Composição Corporal

Para avaliação do estado nutricional e da composição corporal foram mensuradas as seguintes medidas corporais: peso (kg), estatura (m) e pregas

cutâneas (tricipital, biceptal, subescapular e suprailíaca). Todas as medidas foram realizadas pela autora deste trabalho, utilizando-se técnica padronizada.

As pregas cutâneas foram realizadas de acordo com métodos padronizados¹⁴ e somadas para a estimativa da porcentagem de gordura corporal (% GC) para adolescentes¹⁵ e adultos.¹⁶

O IMC das participantes foi classificado de acordo com a recomendação da organização Mundial da Saúde para adolescentes¹⁷ e adultos¹⁸, já a porcentagem de gordura corporal (%GC), foi classificada de acordo com os critérios de Heyward.¹⁹

2.2.2. Avaliação do Consumo Alimentar

A avaliação do consumo alimentar foi realizada por meio de aplicação de registro alimentar de 3 dias (dois dias da semana e um dia do fim de semana). Nas situações em que as participantes tinham impossibilidade de preencher o registro, os pais ou os responsáveis foram orientados a preencher os formulários.

A partir dos dados dietéticos obtidos, foi calculada a composição nutricional do registro alimentar em termos de: energia (kcal), carboidratos, proteínas, gordura, minerais (cálcio, fósforo, ferro, zinco e magnésio), utilizando o Software Nut Win[®].²⁰ Para a vitamina D foi utilizado o USDA- National Nutrient database for Standard Reference.²¹

A ingestão de energia e de macronutrientes pelas participantes, foi comparada as recomendações da Ingestão Dietética de Referência (DRI) para cada faixa etária. O método de abordagem de probabilidade foi utilizado para avaliar a prevalência de inadequação da ingestão dos minerais cálcio, fósforo, ferro, zinco, magnésio e da vitamina D. A adequação de energia foi comparada à

EER (Necessidade Energética Estimada) para cada faixa etária, segundo a recomendação da DRI.²²

2.2.3. Avaliação Bioquímica

Para as análises bioquímicas dos minerais (cálcio, fósforo, ferro, zinco e magnésio) e da vitamina D, foram realizadas coletas de sangue periférico em tubos “livres de metais”, SST II Advance da marca BD Vacutainer® de 5 mL, após 12 horas de jejum, no período da manhã. As coletas ocorreram na Unidade de Pesquisa clínica do HC-FMRP.

Após a coleta, as amostras de sangue foram centrifugadas utilizando o aparelho de centrifuga Universal 320 Hettich® por 10 minutos, a 23 °C e a 3500 rotações/minuto (rpm). Os soros e urinas obtidos foram armazenados em freezer a -80 °C e -20 °C respectivamente até a realização das análises.

A determinação da concentração dos minerais, no soro e na urina, foi realizada por meio do Espectrômetro de massas com plasma indutivamente acoplado, equipado com uma célula de reação (DRC-ICP modelo ELAN DRC II, PERKIN ELMER Sciex, Norwalk, CT, EUA), operando com argônio de alta pureza (99,999%, Praxaair, Brasil). Cada amostra foi diluída em tubos Falcon® de polipropileno de 15 mL (Becton Dickison) na proporção de 1: 20 com uma solução contendo Triton X-100 0,01% (v/v), HNO₃ 0,5% (v/v) e 10 µg/L⁻¹ Rh do padrão interno Rh. Os padrões de calibração analíticos foram preparados numa concentração variando entre 0 e 20 µg/L, no mesmo diluente.

O controle de qualidade para as análises foi assegurado por meio da análise de materiais de referência do Instituto nacional de Saúde Pública do Quebec, Canadá. Estas análises foram realizadas no Laboratório de Toxicologia

e Essencialidade de Metais da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo.

A determinação sérica de vitamina D (25(OH)D), foi realizada pelo método de quimioluminescência (CLIA), utilizando o teste LIASON[®] 25(OH)D no analisador da DIASORIN[®] the 400th Series. Esta determinação foi realizada no Laboratório de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Para a interpretação dos resultados de minerais, foram utilizados os valores de referência publicados por Yong ²³ e para vitamina D, foram usadas as faixas de referência de acordo com o Kit da LIASON[®].

2.3. Avaliação da Microarquitetura Óssea

Para avaliar a microarquitetura óssea, as participantes foram submetidas à osteossonografia por meio do aparelho de ultrassom DBM Sonic BP da IGEA s.r.l., Carpi, Italy, modelo de 3^a geração, que avalia simultaneamente a qualidade (*Ultrasound Bone Profile Index*, UBPI) e a quantidade (*Amplitude-dependent Speed Sound*, AD-SoS) ósseas. Este aparelho possui transdutores que foram posicionados na região da metáfise óssea das quatro falanges proximais da mão não dominante, considerada como a região possuidora de maior atividade metabólica ao longo do crescimento ósseo, nos dedos II a IV da mão não dominante.

Os parâmetros qualitativos e quantitativos avaliados pelo DBM Sonic BP foram baseados nos seguintes valores de referência:

- Para UBPI: qualidade óssea adequada ($1\text{uL} \geq \text{UBPI} \geq 0,84\text{uL}$);
qualidade óssea limítrofe ($0,83\text{ uL} \geq \text{UBPI} \geq 0,70\text{ uL}$); qualidade óssea

inadequada ($0,69 \text{ uL} \geq \text{UBPI} \geq 0,44\text{uL}$); qualidade óssea deteriorada ($< 0,44 \text{ uL}$).

- Para AD-SoS: quantidade óssea normal ($>2054 \text{ m/s}$); osteopenia ($2054\text{m/s} \geq \text{AD-SoS} \geq 1949 \text{ m/s}$); osteoporose ($\text{AD-SoS} < 1949 \text{ m/s}$).

Todos os exames de osteossonografia foram realizados pela pesquisadora deste trabalho, a qual foi previamente treinada.

2.4. Análise Estatística

A análise descritiva em termos de média e desvio-padrão em relação às variáveis (idade, peso, altura, IMC, porcentagem de gordura corporal, ingestão macro e micronutrientes, concentrações séricas de minerais e vitamina D, AD-SoS e UBPI) foi realizada com o auxílio software SAS[®] 9.0.

Para associar as variáveis qualitativas foi proposto o teste de associação Qui-Quadrado. Para comparação entre as faixas etárias com as variáveis AD-SoS e UBPI, foi proposta a análise de variância (ANOVA). Para correlação das variáveis antropométricas e de composição corporal, dietéticas e bioquímicas com AD-SoS e UBPI, foi proposta a correlação de Spearman. O nível de significância adotado neste estudo foi $p < 0,05$.

3. RESULTADOS

Os dados antropométricos (idade, altura, peso, IMC), composição corporal (porcentagem de gordura corporal), quantidade (AD-SoS) e qualidade ósseas (UBPI) das participantes do estudo, estão detalhados na Tabela 1.

O estado nutricional avaliado por meio do IMC mostrou que a maioria das participantes adultas ($n=20$; 55%) estava com excesso de peso, sendo ($n=15$; 41%) classificadas em sobrepeso e ($n=5$; 14%) em obesas, no entanto, o grupo

adulto foi o único classificado com baixo peso (n=4; 11%). A maioria das adolescentes (n=10; 53%) estava eutrófica, seguida de sobrepeso (n=7; 37%) e obesidade (n=2; 11%).

Em relação à gordura corporal total das adolescentes (n=1; 5%) estavam com valores abaixo do recomendado e (n=18; 95%) com valores eutróficos. Para as adultas (n=6; 16%) se encontravam com valores abaixo do recomendado, (n=25; 68%) eutróficos e (n=6; 16%) obesos.

A análise do registro alimentar indicou ingestão de energia acima das necessidades para a maioria das adolescentes (42%) e abaixo das necessidades para a maioria das participantes adultas (33%), embora nesse grupo, a presença de excesso de peso tenha sido detectada. Em geral, a ingestão adequada de proteína, carboidrato e lipídeo ocorreram com maior frequência tanto para as adolescentes quanto para as adultas. Em relação à vitamina D, a probabilidade da ingestão estar inadequada é 90% para o grupo adolescente e 81% para o grupo adulto. Foi possível observar que não houve associação ($p>0,05$) entre a adequação da ingestão de macronutrientes e da vitamina D com os grupos adolescente e adulto (Tabela 2).

A avaliação dietética dos minerais mostrou que a ingestão adequada de Cálcio foi observada somente em 5% e 8% das adolescentes e adultas, respectivamente. Já a ingestão adequada de Ferro, Zinco e Magnésio foram maiores no grupo adolescente (68%, 63% e 43%) quando comparado ao grupo adulto (54%, 45% 30%). Para o fósforo, a ingestão foi adequada na maioria das adolescentes e adultas (54% e 73%, respectivamente) (Tabela 3).

Quanto às concentrações séricas de cálcio, a maioria das participantes (69% adolescentes e 68% adultas) apresentou níveis séricos acima do intervalo

recomendado e a maioria (53% adolescentes e 62% adultas) apresentou níveis séricos normais de Mg. Os níveis séricos de Fe e Zn estavam acima dos intervalos recomendados para 100% das adultas e 95% das adolescentes, sendo que não foi possível fazer a coleta de sangue para a dosagem dos minerais em 1 adolescente (5%) (Tabela 4).

Em relação aos níveis séricos de vitamina D, a maioria das adolescentes (58%) apresentou insuficiência (10 – 30 ng/dL), enquanto que a maioria das adultas (54%) apresentou suficiência (30 – 100 ng/dL) de vitamina D. Não houve associação ($p>0,05$) entre a adequação dos níveis séricos de cálcio, magnésio, ferro, zinco e 25 (OH) D (vitamina D) com os grupos adolescente e adulto (Tabela 4).

Das 56 participantes deste estudo, 25 estavam recebendo suplementação de cálcio e vitamina D, sendo 2 adolescentes e 23 adultas. Das 2 adolescentes suplementadas 1 apresentou níveis séricos de Ca acima das recomendações e suficiência de vitamina D e 1 apresentou níveis séricos normais de Ca e insuficiência de vitamina D. Das participantes adultas suplementadas com Ca, ($n=2$; 9%) apresentaram níveis séricos de Ca abaixo do intervalo recomendado, ($n=5$; 22%) apresentaram níveis séricos normais e ($n=16$; 69%) apresentaram níveis séricos acima dos intervalo recomendado de Ca. Entre as 23 pacientes suplementadas com vitamina D, ($n=10$; 44%) apresentaram insuficiência sérica de vitamina D.

Os valores médios de AD-SoS e UBPI aumentaram de acordo com as faixas etárias de 10 a 14,9 anos e 15 a 19,9 anos que corresponde ao grupo adolescente, já para as demais faixas etárias, houve uma oscilação destes valores. O AD-SoS, mostrou aumento significativo ($p<0,01$) da faixa etária

compreendida dos 10 aos 14,9 anos, com as demais faixas etárias. Já para o UBPI não houve diferença estatística significativa ($p=0,37$) entre nenhuma faixa etária. A faixa etária compreendida entre 30 e 39,9 anos foi a única que apresentou qualidade óssea limítrofe ($0,83 \text{ uL} \geq \text{UBPI} \geq 0,70 \text{ uL}$), no entanto, em relação à quantidade óssea, apresentou osteopenia ($\text{AD-SoS} < 2054 \text{ m/s}$) (Tabela 5).

A análise da microarquitetura óssea das participantes adultas ($n=37$; 100%) mostrou que ($n=5$; 13%) apresentaram qualidade óssea adequada ($1 \text{ uL} \geq \text{UBPI} \geq 0,84 \text{ uL}$), ($n=8$; 22%) qualidade óssea limítrofe ($0,83 \text{ uL} \geq \text{UBPI} \geq 0,70 \text{ uL}$), ($n=22$; 59%) qualidade óssea inadequada ($0,69 \text{ uL} \geq \text{UBPI} \geq 0,44 \text{ uL}$) e ($n=2$; 5%) qualidade óssea deteriorada ($0,44 < \text{UBPI} \text{ uL}$). Em relação à AD-SoS, ($n=23$; 62%) apresentaram quantidade de massa óssea normal ($\text{AD-SoS} > 2054 \text{ m/s}$), ($n=10$, 27%) osteopenia ($2054 \text{ m/s} \geq \text{AD-SoS} \geq 1949 \text{ m/s}$) e ($n=4$; 11%) osteoporose ($\text{AD-SoS} < 2054 \text{ m/s}$).

Todas as variáveis analisadas na Tabela 6, com exceção da idade ($p < 0,01$), não apresentaram correlação significativa com a quantidade (AD-SoS) e a qualidade ósseas (UBPI).

4. DISCUSSÃO

Em nosso meio, trata-se do primeiro estudo que avalia a microarquitetura óssea aplicando a osteossonografia quantitativa das falanges na ST, que disponibiliza informações a respeito da qualidade (UBPI) e quantidade ósseas (AD-SoS) permitindo correlacionar suas ferramentas com parâmetros nutricionais.

Vários estudos têm relatado a associação positiva entre o adequado estado nutricional, avaliado seja por meio da composição corporal e/ou da ingestão de nutrientes com a mineralização óssea.^{4,24,25}

Neste estudo, a avaliação do estado nutricional por meio do índice de massa corporal (IMC), mostrou prevalência de adolescentes eutróficas (53%) e adultas com excesso de peso (52%). Os resultados da média dos parâmetros antropométricos observados nas 37 participantes adultas deste estudo, são semelhantes aos das 15 adultas brasileiras observadas por Baldin et al.¹² e das 79 adultas holandesas estudadas por Gravholt & Naeraa.¹³ Com destaque para a estatura final e o IMC (estatura = $147,0 \pm 0,09$; IMC = $24,7 \pm 4,5$), semelhantes à Gravholt & Naeraa (estatura = $146,8 \pm 6,7$; IMC = $26,3 \pm 5,3$) e Baldin et al. ($145,5 \pm 6,7$; $22,9 \pm 5,2$). Em relação à composição corporal, as participantes adultas apresentaram em média 28% GC, já no estudo realizado por Guedes et al.²⁶ a média foi 33%.

A avaliação dietética é o primeiro parâmetro a ser considerado na avaliação do estado nutricional, visto que resultados de uma dieta inadequada muitas vezes não são detectados por parâmetros bioquímicos e/ou fisiológicos.²² É importante ressaltar que a análise individual da ingestão de macro e micronutrientes foi feita a fim de minimizar erros devido a variação intrapessoal e por 3 dias poderem ser pouco tempo para avaliar hábitos alimentares.

A avaliação do consumo de energia mostrou que 63% das adolescentes e 55% das adultas não atenderam as recomendações da DRI²², enquanto todas as participantes apresentaram consumo de proteína de acordo com as recomendações. A ingestão adequada de proteína está diretamente ligada aquisição de massa óssea,²⁷ enquanto, a ingestão de proteína em excesso leva

ao aumento da excreção de cálcio, importante na mineralização óssea e a ingestão deficiente estimula a secreção do paratormônio (PTH) e a reabsorção óssea interferindo de forma negativa no metabolismo ósseo.¹⁰

Quanto à ingestão de micronutrientes, chamou atenção o fato da maioria das participantes estarem com inadequação da ingestão de cálcio (79% e 70% das adolescentes e adultas, respectivamente) e vitamina D (90% e 81% das adolescentes e adultas, respectivamente). Vários estudos têm relatado que a ingestão de vitamina D dificilmente é adequada, devido às fontes alimentares desse nutriente serem escassas, no entanto, a ingestão torna-se especialmente importante diante do comportamento atual de evitar exposição solar a fim de prevenir o câncer de pele.^{24,28,29} De acordo com Pinheiro et al.²⁴ a ingestão inadequada de nutrientes, especialmente de cálcio e vitamina D está diretamente ligada a uma menor densidade mineral óssea e aumento do risco de fraturas.

O cálcio, fósforo, magnésio e o zinco são considerados primários no processo de formação óssea e o adequado fornecimento destes minerais, assim como de aminoácidos e vitamina D é importante para a formação da matriz do colágeno ósseo e para a homeostase óssea.³⁰

O fato da maioria das participantes adultas estarem com níveis séricos de cálcio acima dos valores recomendados e com suficiência de vitamina D, apesar de terem apresentado ingestão inadequada, pode ter ocorrido devido à maioria das participantes ter recebido suplementação desses nutrientes. No grupo adolescente a maioria das participantes estava com níveis séricos de cálcio acima dos valores recomendados, no entanto, com insuficiência de vitamina D. A insuficiência de vitamina D no grupo adolescente pode ter ocorrido pela baixa ingestão e pela maioria das participantes não terem sido suplementadas como o

grupo adulto. No entanto, vários estudos têm mostrado que a principal fonte de vitamina D é a exposição à luz solar, que depende de outros fatores como estação do ano, cor da pele, sexo, idade e uso de protetor solar.^{24, 28-30}

Em relação à avaliação óssea, uma alternativa ao DXA, considerado “padrão ouro” é o uso da osteossonografia quantitativa das falanges, método que permite a avaliação não apenas da densidade mineral óssea (DMO) como no DXA, mas também de parâmetros capazes de detectar anormalidades no colágeno e na microarquitetura óssea e predizer indivíduos com risco de fratura desde a infância.^{7,9}

Vários estudos têm mostrado que os parâmetros avaliados pela osteossonografia apresentam correlação moderada, porém significativa com a DMO de vários sítios do esqueleto avaliados por DXA e que estes parâmetros em especial o UBPI são capazes de discriminar indivíduos fraturados de não fraturados.^{31, 32}

Neste estudo, chamou atenção o fato da maioria das participantes adultas (n=23; 62%) terem apresentado quantidade óssea normal (AD-SoS > 2054 m/s) não apresentando risco de desenvolver osteoporose, quando avaliadas somente pelo AD-SoS. No entanto, quando a qualidade óssea foi avaliada, verificou-se que a maioria (n= 22; 59%) apresentou qualidade óssea inadequada ($0,69 \text{ uL} \geq \text{UBPI} \geq 0,44 \text{ uL}$) e as participantes passaram a ter elevado risco de desenvolver osteoporose. Esses resultados contribuem com diversos estudos que tem mostrado a importância da avaliação da microarquitetura óssea (qualidade) concomitantemente à avaliação da quantidade de massa óssea.^{7, 8, 29, 30}

Embora a influência do estado nutricional, avaliado por meio de parâmetros antropométricos, de composição corporal, dietéticos e bioquímicos sobre o

metabolismo e a saúde óssea seja conhecida e discutida por vários autores.^{24,29,30}

No presente estudo, com exceção da idade, não houve correlação entre nenhum parâmetro nutricional com a quantidade (AD-SoS) e a qualidade ósseas (UBPI). Um estudo realizado por Ribeiro et al. observou correlação entre idade, altura e parâmetros osteossonográficos em um grupos de escolares do sexo feminino e masculino. Já Mann et al. observaram correlação entre peso, IMC com parâmetros osteossonográficos em um grupo de mulheres com falência ovariana prematura (FOP).

Estudos recentes sugerem que a redução da DMO na ST não são explicados pela deficiência hormonal (hipoestrogenismo), problemas endócrinos ou a aspectos nutricionais, mas sim a fatores genéticos como a haploinsuficiência do gene do cromossomo X e Y, conhecido por SHOX (gene pseudoautosômico envolvido na osteogênese).^{25,33} Entretanto, maiores informações sobre o efeito desse gene no metabolismo ósseo de pacientes com ST devem ser investigados.

Contudo, no presente estudo, apesar de não ter havido correlação entre os parâmetros nutricionais com a quantidade e qualidade ósseas, foi possível observar que a maioria das participantes com quantidade de massa óssea normal, apresentou qualidade óssea inadequada, refletindo a importância desta técnica que avalia simultaneamente a quantidade e a qualidade ósseas. No entanto, o uso de uma técnica pouco explorada e ainda não utilizada na ST, bem como a grande variabilidade da população estudada (ampla faixa etária e vários níveis de maturação biológica) e a falta de um grupo controle são limitações deste estudo.

CONCLUSÃO

Nossos resultados mostraram que a maioria das participantes avaliadas pela técnica de osteossonografia das falanges apresentou quantidade óssea normal, porém com qualidade óssea inadequada e elevado risco para osteoporose. Também foi possível concluir que com exceção da idade, nenhum parâmetro nutricional apresentou correlação com a quantidade (AD-SoS) e a qualidade ósseas (UBPI).

Lista de Abreviações utilizadas

ST – Síndrome de Turner, QUS – Ultrassom Quantitativo, AD-SOS – Amplitude-dependente da Velocidade do Som, UBPI – Índice de Ultrassom Ósseo, ACLIM – Ambulatório Multidisciplinar do Climatério, HCFMRP – USP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto de São Paulo, IMC – Índice de massa corporal, %GC – Porcentagem de gordura corporal, USDA – National Nutrient Database for Standard Reference, DRI – Ingestão Dietética de Referência, EER – Necessidade Energética Estimada, DMO – Densidade mineral óssea, RDA – Cota Dietética Recomendada, DXA – Dupla absorção de raio X, PTH - Paratormônio.

REFERÊNCIAS

1. Morgan, T. Turner Syndrome: Diagnosis and Management. *American Family Physician* 2007; 76:405-410.
2. Kesler S R. Turner Syndrome. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am* 2007; 16: 709–722.
3. Djordjević VA, Jovanović JV, Pavković-lučić SB, Drakulić DD, Djurović MM, Gotić1MD. Cytogenetic findings in Serbian patients with Turner's syndrome stigmata. *Genetics and Molecular Research* 2010; 9(4): 2213-2221.
4. Costa AMG, Lemos-Marini SHV, Baptista MTM, Morcillo AM, Maciel-Guerra AT, Guerra-Júnior G. Bone mineralization in Turner syndrome: a transverse study of the determinant factor in 58 patients. *J Bone Miner* 2002; 20:294-297.
5. Borchelt M, Steinhagen-Thiessen E. Diagnosis, prevention and therapy f osteoporosis. *Ther Umsch* 1991 May; 48(5):316-21.
6. Cohen MM Jr. The new bone biology: pathologic, molecular, and clinical correlates. *Am J Med Genet A* 2006; 140(23):2646-706.
7. Wuster C, Albanese C, De Aloysio D, Duboeuf F, Gambacciani M, Gonnelli S, Gluer CC, Hans D, Joly J, Reginster JY, De Terlizzi F, Cadossi R. Phalangeal osteossonogrammetry study: age-related changes, diagnostic sensitivity, and discrimination power. *J Bone Miner Res* 2000, 15:1603-1614.
8. Giolo FC, Deh Souza RS, Iannetta R, Suen VMM, Navarro AM, Nonino CB, Marchini JS, Iannetta O. Analysis of bone microarchitecture related to anthropometry in climateric women. *Nutr Hosp* 2012, 27(2):612-6.

9. Halaba ZP. Quantitative Ultrasound Measurements at Hands Phalanges in Children and Adolescents: A Longitudinal Study. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34: 1547-1553.
10. Iannetta O; Suen VMM, Marchini JS, Guerra- Jr G. LIVRO: Osteoporose uma ex-enfermidade silenciosa. Editora Tecmedd, 2006.
11. Ribeiro RR, Guerra-Jr G, Barros-Filho AA. Bone Mass in Schoolchildren in Brazil: The Effect of Racial Miscegenation, Puberal Stage and Socioeconomic Differences. *J Bone Miner Metab* 2009; 27(4): 497-501.
12. Baldin AD, Armani MCA, Morcillo AM, Lemos-Marini SHV, Baptista MTM, Maciel-Guerra AT, Guerra-Jr G. Effects of growth hormone on body proportions in Turner syndrome compared with non-treated patients and normal women. *J Endocrinol Invest* 2010, 33(10):691-5.
13. Gravholt CH, NAERAA RW. Reference values for body proportions and body composition in adult women with Ullrich-Turner's syndrome. *Am J Med Genet* 1997;72:403-8.
14. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric Standardization Reference Manual. Human Kinetics Books 1988, p.177.
15. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, Horswill CA, Stillman RJ, Van Loan MD, Bembien DA. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol* 1988, 60: 709-23.
16. Durnin, JVGA, Womersley I. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurement on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974, 32: 77-97.

17. WHO - Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weightfor-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva, 2007.
18. WHO, World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 1998.
19. Heyward VH, Wagner DR. Applied body composition assessment. 2º ed. Champaign, Human Kinetics, 2004.
20. Programa de Apoio a Nutrição – NutWin [software]. Departamento de Informática em Saúde. Universidade Federal de São Paulo; 2005.
21. USDA National Nutrient Database for Standard Reference. [Acess in September 15st, 2012]. Available in <<http://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/list>>
22. DRI. Summary Tables Dietary reference Intakes 2012. [Acess in September 15st, 2012]. Available in <http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=13050>
23. Yong DS. Implementation of SI Units for Clinical Laboratory Data: Style Specifications and Conversion Tables (1987), Annals of Internal Medicine vol. 106; n1.
24. Pinheiro MM, Schuch NJ, Genaro OS, Ciconelli RM, Ferraz MB, Martini LA. Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women – The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). Nutrition Journal 2009, 8:6.
25. Gravholt CH, Lauridsen AL, Brixen K, Mosekilde L, Heickendorff L, Christiansen JS. Marked Disproportionality in Bone Size and Mineral, and Distinct Abnormalities in Bone Markers and Calcitropic Hormones in Adult Turner

Syndrome: A Cross-Sectional Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(6):2798–2808.

26. Guedes AD, Bianco B, Lipay MVN, Callou EQ, Castro ML, Verreschi ITN. A specific bioelectrical impedance equation to predict body composition in Turner's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010, 54/1.

27. Diamanti A, Bizzarri C, Gambarara M, Calce A, Montecchi F, Cappa M, Bianco G, Castro M. Bone mineral density in adolescent girls with early onset of anorexia nervosa. *Clinical Nutrition* 2007; 26, 329–334.

28. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.

29. Grant WB, Holick MF. Benefits and Requirements of Vitamin D for Optimal Health: A Review. *Alternative Medicine Review* 2005; Vol.10, N.2, 94-111.

30. Prentice A, Bonjour JP, Branca F, Cooper C, Flynn A, Garabedian M, Müller D, Pannemans D, Weber P. PASSCLAIM - Bone health and osteoporosis. *Eur J Nutr*. 2003; Mar, 42 Suppl 1:128-49.

31. Alexandersen P, Terlizzi F, Tankó LB, Bagger YZ, Christiansen C. Comparison of quantitative ultrasound of the phalanges with conventional bone densitometry in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1071-1078.

32. Mann TS, McGregor AH, Patel R. The correlation between phalangeal quantitative ultrasonography and dual x-ray absorptiometry in women with premature ovarian failure. *McGill J Med* 2008; 11: 132-40.

33. Bakalov VK, Axelrod L, Baron J, Hanton L, Nelson LM, Reynolds JC, Hill S, Troendle J, Bondy CA. Selective reduction in cortical bone mineral density in turner syndrome independent of ovarian hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; Dec; 88(12):5717-22.

Tabela 1. Dados antropométricos, composição corporal, quantidade (AD-SoS) e qualidade óssea (UBPI) das adolescentes e adultas com síndrome de Turner.

	Adolescente				Adulto			
	N	M (DP)	LI ^e	LS ^f	N	M (DP)	LI	LS
Idade (anos)	19	15,4 (3,0)	10,1	19,8	37	29,7 (9,7)	20,1	59,0
Altura (m)	19	1,42 (0,07)	1,25	1,53	37	1,47 (0,09)	1,32	1,70
Peso (kg)	19	46,6 (10,7)	29,1	64,5	37	53,6 (12,2)	28,0	75,2
IMC (P/A^2) ^a	19	23,0 (4,1)	17,7	31,0	37	24,7 (4,5)	15,0	32,1
% GC ^b	19	19,6 (5,5)	10,6	30,4	37	28,1 (7,8)	12,3	39,9
AD-SoS (m/s) ^c	19	1989 (88)	1801	2146	37	2065 (65)	1931	2200
UBPI (uL) ^d	19	0,62 (0,16)	0,38	0,86	37	0,66 (0,14)	0,37	0,92

^a Índice de massa corporal.

^b Porcentagem de gordura corporal.

^c Amplitude-dependent Speed Sound.

^d Ultrasound Bone Profile Index.

^e Limite inferior.

^f Limite superior.

Tabela 2. Ingestão de Energia, Macronutrientes e Vitamina D por adolescentes e adultas com síndrome de Turner e adequação desta dieta em relação às recomendações.

	Grupos	Ingestão habitual	Recomendações	Adequação da ingestão em relação à referência n (%)			
		Media (DP)		Abaixo	Adequada	Acima	ND ^d
Energia	A1 ^a	1723 (516)	1492 ± 132 (EER) ^c	4 (21)	6 (32)	8 (42)	1 (5)
(kcal)	A2 ^b	1594 (382)	1758 ± 127 (EER)	12 (33)	10 (27)	9 (24)	6 (16)
Carboidrato	A1	48 (7)	45-65% (DRI)	3 (16)	15 (79)	-	1 (5)
(kcal)	A2	49 (6)	45-65% (DRI)	9 (24)	22 (60)	-	6 (16)
Proteína	A1	20 (5)	10-30% (DRI)	-	18 (95)	-	1 (5)
(kcal)	A2	19 (4)	10-35% (DRI)	-	31 (84)	-	6 (16)
Lipídeo	A1	32 (6)	25-35% (DRI)	2 (11)	11 (58)	5 (26)	1 (5)
(kcal)	A2	32 (5)	20-35% (DRI)	-	23 (62)	8 (22)	6 (16)
				Probabilidade de Adequação n (%)			
				Inadequada	Adequada	ND*	
Vitamina D	A1	9 (4)	15 µg (RDA)	17 (90)	1 (5)	1 (5)	
	A2	7 (4)	15 µg (RDA)	30 (81)	1 (3)	6 (16)	

Nota: Teste Qui-Quadrado (p<0,05).

^a (A1) representa o grupo adolescente.

^b (A2) representa o grupo adulto.

^c EER (Necessidades Energéticas Estimadas), calculadas de acordo com as necessidades individuais.

^d Não disponível: as pacientes (n=7) não preencheram o registro alimentar, impossibilitando o cálculo da ingestão de energia, macronutrientes e vitamina D.

Tabela 3. Ingestão de Micronutrientes por Adolescentes e Adultas com Síndrome de Turner, Distribuída pela Probabilidade de Adequação e Inadequação.

Micronutrientes	Grupo	Inadequada (%)				Região de Incerteza (%)				Adequada (%)				ND
		98 (%)	95 (%)	93 (%)	85 (%)	70 (%)	50 (%)	70 (%)	85 (%)	93 (%)	95 (%)	98 (%)		
Cálcio mg/d	A1 ^a	-	4 (21)	2 (11)	8 (42)	1(5)	2 (11)	1 (5)	-	-	-	-	1 (5)	
	A2 ^b	8 (22)	9 (24)	3 (8)	3 (8)	3 (8)	2 (5)	2 (5)	-	-	-	1 (3)	6 (16)	
Fósforo mg/d	A1 ^a	-	-	3 (16)	1 (5)	-	4 (21)	2 (11)	2 (11)	2 (11)	3 (16)	1 (5)	1 (5)	
	A2 ^b	-	-	-	1 (3)	-	3 (8)	3 (8)	6 (16)	2 (5)	1 (3)	15 (41)	6 (16)	
Ferro mg/d	A1 ^a	-	-	-	-	2 (11)	3 (16)	2 (11)	2 (11)	1 (5)	1 (5)	7 (36)	1 (5)	
	A2 ^b	-	-	-	1 (3)	4 (11)	6 (16)	3 (8)	7 (19)	-	3 (8)	7 (19)	6 (16)	
Zinco mg/d	A1 ^a	-	-	-	-	3 (16)	3 (16)	5 (26)	3 (16)	-	1 (5)	3 (16)	1 (5)	
	A2 ^b	-	-	1 (3)	1 (3)	6 (16)	6 (16)	5 (14)	6 (16)	2 (5)	2 (5)	2 (5)	6 (16)	
Magnésio mg/d	A1 ^a	1 (5)	-	5 (26)	1 (5)	2 (11)	1 (5)	2 (11)	-	1 (5)	3 (16)	2 (11)	1 (5)	
	A2 ^b	2 (5)	1 (3)	3 (8)	4 (11)	6 (16)	4 (11)	4 (11)	4 (11)	1 (3)	2 (5)	-	6 (16)	

^a A1(Grupo Adolescente).

^b A2 (Grupo Adulto).

Tabela 4. Concentrações séricas dos minerais (Ca, Mg, Fe e Zn) e da Vitamina D em adolescentes e adultas com síndrome de Turner.

	Grupos	Soro		Adequação dos níveis séricos em relação às recomendações			
		Media (DP)	Recomendações	n (%)			
				Abaixo	Normal	Acima	ND ^c
Cálcio (mg/dL)	A1 ^a	11,2 (1,6)	8,8-10,0	-	5 (26)	13 (69)	1 (5)
	A2 ^b	10,7 (1,7)	8,8-10,0	5 (13)	7 (19)	25 (68)	-
Magnésio (mg/dL)	A1	1,8 (0,3)	1,8-3,0	8 (42)	10 (53)	-	1 (5)
	A2	1,8 (0,3)	1,8-3,0	14 (38)	23 (62)	-	-
Ferro (µg /dL)	A1	328 (62)	60-160	-	-	18 (95)	1 (5)
	A2	334 (95)	60-160	-	-	37 (100)	-
Zinco (µg /dL)	A1	218 (39)	75-120	-	-	18 (95)	1 (5)
	A2	216 (43)	75-120	-	-	37 (100)	-
Concentração sérica de vitamina D n (%)							
				Insuficiência (10-30ng/mL)	Suficiência (31-100ng/mL)	ND	
25(OH)D (ng/mL)	A1	29,4 (5,2)	11 (58)	7 (37)	1 (5)		
	A2	33,8 (13,8)	17 (46)	20 (54)	-		

Nota: Teste Qui-Quadrado (p<0,05).

^a (A1) representa o grupo adolescente.

^b (A2) representa o grupo adulto.

^c Não disponível: Não foi possível coletar o sangue para análise dos minerais e da vitamina D.

Tabela 5. Dados da quantidade (AD-SoS) e qualidade ósseas (UBPI) de acordo com a faixa etária na síndrome de Turner.

Idade*		AD-SoS (m/s)		UBPI (uL)
(anos)	n (%)	Média (DP)		Média (DP)
10 15	9 (16)	1939 (78) ^a		0,54 (0,15)
15 20	10 (18)	2035 (72) ^b		0,69 (0,14)
20 25	15 (27)	2060 (77) ^b		0,65 (0,11)
25 30	8 (14)	2082 (56) ^b		0,63 (0,14)
30 40	8 (14)	2046 (31) ^b		0,73 (0,17)
40 60	6 (11)	2079 (82) ^b		0,61 (0,17)

Anova: AD-SoS: $p < 0,01$ e UBPI: $p = 0,37$. Letras iguais não tem diferença estatística significativa.

Tabela 6. Correlação entre variáveis antropométricas, de composição corporal, dietéticas e bioquímicas e a quantidade (AD-SoS) e qualidade óssea (UBPI) na síndrome de Turner.

	AD-SoS (m/s)	Valor p	UBPI (uL)	Valor p
Idade (anos)	0,48	< 0,01	0,14	0,30
Peso (kg)	- 0,15	0,25	-0,09	0,50
Altura (m)	0,08	0,52	-0,11	0,43
IMC (P/A^2)	-0,26	0,05	-0,10	0,48
% GC	0,13	0,32	0,01	0,94
Cálcio dieta (mg/d)	0,21	0,15	0,15	0,31
Cálcio sérico (mg/dL)	-0,22	0,10	0,00	0,98
Magnésio dieta (mg/d)	0,15	0,30	0,03	0,79
Magnésio sérico (mg/dL)	-0,06	0,65	-0,02	0,89
Ferro dieta (mg/d)	0,13	0,39	-0,05	0,75
Ferro sérico (μ g/dL)	-0,04	0,74	0,07	0,63
Zinco dieta (μ g/dL)	0,19	0,19	0,19	0,20
Zinco sérico (μ g/dL)	-0,11	0,43	0,15	0,28
Vitamina D dieta (μ g/d)	-0,14	0,31	0,24	0,10
25 (OH)D sérica (ng/mL)	0,15	0,26	0,18	0,18

Nota: Correlação de Spearman ($p < 0,05$).

AVALIAÇÃO DA MICROARQUITETURA ÓSSEA NA SÍNDROME DE TURNER: ASPECTOS CLÍNICOS E FARMACOLÓGICOS.

Microarquitetura Óssea e Aspectos Farmacológicos na síndrome de Turner

Gisele Guimarães Santos¹, Anderson Marliere Navarro², Odilon Iannetta.³

¹ Departamento de Alimentos e Nutrição, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo – UNESP.

² Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – FMRP/USP.

³ Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – FMRP/USP.

Autor Correspondente: Gisele Guimarães Santos. Endereço: Rua XV de Novembro, 914. Centro, 13630-140. Pirassununga, São Paulo, Brasil. Telefone: (55) (19) 3562 3611 ou (55) (19) 9783 1722. giguis@hotmail.com

Artigo submetido à: *Journal of Bone and Mineral Metabolism*

Qualis: *B1*

Resumo: O presente estudo teve como objetivo, avaliar a microarquitetura óssea por meio da osteossonografia das falanges nas pacientes com ST e verificar a influência do uso de algumas classes de medicamentos, bem como da terapia de reposição hormonal (TRH) e do hormônio do crescimento (GH) na saúde óssea destas pacientes. Trata-se de um estudo transversal, onde foram incluídas 56 participantes com idade média de 24,9 anos (entre 10,1 e 59,8 anos). Os parâmetros antropométricos avaliados foram peso, altura, IMC e %GC; foi aplicado um questionário com informações sobre o uso de medicamentos, já a avaliação dos parâmetros osteossonográficos (UBPI, *ultrasound bone profile index*, AD-SoS; *amplitude dependent speed sound* e BTT, bone transmission time) foi realizada por meio da osteossonografia das falanges (DBM Sonic BP). Os resultados para o AD-SoS mostraram que 62% das participantes adultas apresentaram quantidade de massa óssea normal, 27% osteopenia e 11% osteoporose, já para o UBPI, 59% apresentaram qualidade óssea inadequada, 22% limítrofe, 14% adequada e 5% deteriorada. O presente estudo mostrou que a maioria (61%) das participantes com quantidade óssea normal, apresentou qualidade óssea inadequada. O uso de medicamentos com efeito deletério sobre a massa óssea parece não ter sido fator determinante para a diminuição da quantidade e da qualidade ósseas, assim como o tratamento com TRH, GH e a associação destes medicamentos não mostraram influência sobre a quantidade (AD-SoS) e a qualidade ósseas (UBPI).

Palavras-chave: síndrome de Turner, microarquitetura óssea, osteoporose, osteossonografia, TRH, GH.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Turner (ST) é uma das aneuploidias cromossômicas mais comuns, está presente em 1:2000 a 1:3000 nativos do sexo feminino e caracteriza-se pela presença de um cromossomo X normal e perda parcial ou total do outro cromossomo sexual [1,2]. Entre as manifestações clínicas mais comuns estão a baixa estatura, hipogonadismo hipergonadotrófico, amenorréia primária, atraso no desenvolvimento puberal, infertilidade e podem vir acompanhada de vários estigmas [2,3]. O hipogonadismo ou falência ovariana gera uma deficiência estrogênica e consequentemente há diminuição massa, provocando quadros de osteopenia e osteoporose [4].

Esta síndrome também está associada a diversas morbidades, como doenças cardiovasculares (DCV), renais, tireoidianas, obesidade, diabetes melitus, hipertensão e hipercolesterolemia [2,5]. Devido à ocorrência destas doenças, muitas vezes as pacientes necessitam fazer uso de medicamentos, que por sua vez, apresentam efeitos deletérios sobre a aquisição óssea, contribuindo ainda mais para o desenvolvimento da osteoporose [6,7].

Entre os diversos fatores que podem interferir no processo de formação óssea [4] estão presentes algumas classes de medicamentos como glicocorticóides, antidepressivos, anticonvulsivantes que podem impedir a adequada aquisição óssea no início da fase adulta predispondo a osteoporose [7-9].

O tratamento com estrogênio tem sido crucial na indução do pico de formação óssea em adolescentes e adultas jovens com ST e no desenvolvimento das características sexuais secundárias, ao passo que o tratamento com hormônio do crescimento (GH) tem demonstrado aumento da

densidade mineral óssea (DMO), mas principalmente da estatura final destas pacientes [10,11].

Por meio da osteossonografia das falanges, também conhecida como Quantitative Ultrasound of Phalanges (QUS), é possível criar curvas inócuas para estudo, em curto prazo, tanto da fase de formação quanto da fase de reabsorção ósseas, permitindo a avaliação simultânea da microarquitetura óssea, representada pela quantidade (AD-SoS) e qualidade ósseas (UBPI) [8,9].

O presente estudo teve como objetivo, avaliar a microarquitetura óssea por meio da osteossonografia das falanges das pacientes com ST e verificar a influência do uso de algumas classes de medicamentos, da terapia de reposição hormonal (TRH) e do tratamento com hormônio do crescimento (GH) na saúde óssea destas pacientes.

2. CASUÍSTICA E MÉTODOS

O estudo realizado foi do tipo transversal, onde inicialmente, foram selecionadas todas as pacientes diagnosticadas com ST (n=80) e idade entre 6 e 60 anos. Porém, participaram da pesquisa 56 voluntárias com idade média de 24,9 anos (entre 10,1 e 59,8 anos).

A coleta de dados e o recrutamento das voluntárias com diagnóstico de síndrome de Turner foram realizados no Ambulatório Multidisciplinar do Climatério (ACLIM) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) e por análise retrospectiva do prontuário médico, após ter sido aprovado pelo Comitê de Ética local (processo nº 3150/2011) e todas as participantes ou responsáveis legais terem sido informadas sobre o estudo e assinado termo de consentimento.

2.1. Classificação do Cariótipo

O cariótipo de cada voluntária foi obtido pela análise dos prontuários médicos e classificado de acordo com a constituição cromossômica em *monossomia*; *mosaico sem aberração estrutural do X*, *mosaicos com aberração estrutural do X* e *mosaicismo com cromossomo Y* [12]. O cariótipo foi associado à presença de doenças.

2.2. Avaliação Antropométrica e de Composição Corporal.

Para avaliação do estado nutricional e da composição corporal foram mensuradas as seguintes medidas corporais: peso (kg), altura (m) e pregas cutâneas (tricipital, biceptal, subescapular e suprailíaca). O peso e a altura foram utilizados para o cálculo do IMC (P/A^2). As pregas foram realizadas de acordo com métodos padronizados por [13] e somadas para a estimativa da porcentagem de gordura corporal (%GC) de acordo com [14] para adolescentes e [15] para adultos. Todas as medidas foram tomadas pela autora deste trabalho, utilizando-se técnica padronizada.

2.3. Questionário Sobre Uso de Medicamentos.

Foi aplicado um questionário onde foram levantadas, através da prescrição médica, as seguintes classes de medicamentos em uso no momento da avaliação: glicocorticóides, hormônios tireoidianos, anticonvulsivantes e antidepressivos [16-18]. Neste questionário também foi informado se a participante estava fazendo terapia de reposição hormonal (TRH) e tratamento com hormônio do crescimento (GH), bem como o tempo de tratamento.

2.4. Avaliação da Microarquitetura Óssea

Para avaliar a microarquitetura óssea, as participantes foram submetidas à osteossonografia por meio do aparelho de ultrassom DBM Sonic BP da IGEA s.r.l., Carpi, Italy, modelo de 3ª geração, que avalia simultaneamente a qualidade (*ultrasound bone profile index*, UBPI), a quantidade (*amplitude dependent speed sound*, AD-SoS) e o (*bone transmission time*, BTT). Este aparelho possui transdutores que foram posicionados na região da metáfise óssea das quatro falanges proximais da mão não dominante, considerada como a região possuidora de maior atividade metabólica ao longo do crescimento ósseo, nos dedos II a IV da mão não dominante.

Os parâmetros qualitativos e quantitativos avaliados pelo DBM Sonic BP foram baseados nos seguintes valores de referência:

- Para UBPI: $1\text{uL} \geq \text{UBPI} \geq 0,84\text{uL}$ (qualidade óssea adequada); $0,83\text{uL} \geq \text{UBPI} \geq 0,70\text{uL}$ (qualidade óssea limítrofe); $0,69\text{uL} \geq \text{UBPI} \geq 0,44\text{uL}$ (qualidade óssea inadequada); $< 0,44\text{uL}$ (qualidade óssea deteriorada).
- Para AD-SoS: quantidade óssea normal ($>2054\text{ m/s}$); osteopenia ($2054\text{m/s} \geq \text{AD-SoS} \geq 1949\text{ m/s}$); osteoporose ($\text{AD-SoS} < 1949\text{ m/s}$).

Os valores de UBPI, AD-SoS e BTT foram relacionados à faixa etária, ao cariótipo, ao uso de medicamentos, à terapia de reposição hormonal (TRH) e ao tratamento com hormônio do crescimento (GH). Todos os exames de osteossonografia foram realizados pela pesquisadora, a qual foi previamente treinada.

2.5. Análise Estatística

A análise descritiva em termos de média e desvio-padrão em relação às variáveis (idade, peso, altura, IMC, %GC, AD-SoS e UBPI) foi realizada com o auxílio software SAS[®] 9.0, utilizando a *PROC MEANS*.

Para comparar o uso de medicamentos (Hormônios Tireoidianos, Anticonvulsivantes e Antidepressivos) em relação às variáveis ADSOS e UBPI foi aplicado o teste t-Student. Para comparação entre as faixas etárias, grupos em tratamento com TRH e GH com as variáveis AD-SoS e UBPI, foi proposta a análise de variância (ANOVA). O tempo de tratamento entre os grupos em tratamento com TRH e GH foi ajustado pela idade, utilizando o método de Análise de Covariância (ANCOVA). O nível de significância adotado neste estudo foi de $\alpha = 0,05$.

3. RESULTADOS

Os dados antropométricos (idade, altura, peso, IMC), composição corporal (porcentagem de gordura corporal), quantidade (AD-SoS) e qualidade ósseas (UBPI) das 56 pacientes com síndrome de Turner, estão detalhados na Tabela 1.

De acordo com a classificação do cariótipo, a monossomia 45,X (n=20; 35,7%) ocorreu com maior frequência na maioria das pacientes, seguidas pelo mosaicismo sem aberração estrutural (n=16; 28,6%), pelas aberrações estruturais com ou sem mosaicismo (n=15; 26,8%) e mosaico com Y íntegro (n=3; 5,3%) (Tabela 2).

Entre as doenças associadas a ST, o hipotireoidismo foi a doença que ocorreu com maior frequência (24%), seguido de obesidade (13%) e na mesma frequência (5%) para cardiopatia, nefropatia e epilepsia. As participantes

classificadas em monossomia apresentaram todas as doenças descritas na Tabela 3. Já as participantes classificadas em mosaico com Y íntegro apresentaram somente obesidade (66,7%). No entanto, nenhuma doença apresentou associação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) com o cariótipo (Tabela 3).

A quantidade de massa óssea (AD-SoS) aumentou de acordo com a faixa etária, porém este aumento foi significativo ($p < 0,05$) somente entre os 10-14,9 anos e as demais faixas etárias. A faixa etária compreendida entre 25-29,9 anos apresentou o maior valor médio de AD-SoS, enquanto que o menor valor médio foi observado na faixa etária entre 10-14,9 anos (Fig. 1).

A análise da distribuição dos dados referentes à qualidade óssea (UBPI) foi bastante heterogênea. Apesar dos valores médios de UBPI terem aumentado entre as faixas etárias dos 10-14,9 anos e 15-19,9 e oscilado bastante para as demais faixas etárias, não houve diferença estatística significativa ($p = 0,37$) entre nenhuma faixa etária. A faixa etária compreendida entre 30-39,9 anos foi a que apresentou o maior valor médio de UBPI (Fig. 2).

A análise da microarquitetura óssea das participantes adultas ($n = 37$; 100%) mostrou que em relação ao UBPI, ($n = 5$; 13%) estavam com qualidade óssea adequada, ($n = 8$; 22%) limítrofe, ($n = 22$; 59%) inadequada e ($n = 2$; 5%) deteriorada. Em relação à AD-SoS, ($n = 23$; 62%) apresentaram quantidade de massa óssea normal, ($n = 10$, 27%) osteopenia e ($n = 4$; 11%) osteoporose. No entanto, 61% das participantes com quantidade óssea normal, apresentaram qualidade óssea inadequada.

É possível observar que a qualidade óssea (UBPI) de todas as participantes que fazem uso de hormônios tireoidianos, anticonvulsivantes e antidepressivos

está inadequada ($0,44 < \text{UBPI} \leq 0,69$). Em relação à quantidade óssea (AD-SoS), as participantes que fazem uso de anticonvulsivantes e antidepressivos apresentaram quantidade óssea normal ($\text{AD-SoS} > 2054 \text{ m/s}$), já as participantes que fazem uso de hormônios tireoidianos apresentaram osteopenia ($2054 \text{ m/s} \geq \text{AD-SoS} \geq 1949 \text{ m/s}$). Apesar dos grupos que fazem uso de anticonvulsivantes e antidepressivos apresentarem quantidade óssea normal ($\text{AD-SoS} > 2054 \text{ m/s}$), ambos apresentaram qualidade óssea inadequada ($0,44 \text{ uL} < \text{UBPI} \leq 0,69 \text{ uL}$) (Tabela 4).

As participantes que não fizeram uso de medicamentos também apresentaram qualidade óssea inadequada ($0,44 \text{ uL} < \text{UBPI} \leq 0,69 \text{ uL}$). No entanto, todas as participantes que não fizeram uso de medicamentos apresentaram valores médios de UBPI maiores em relação as que fizeram uso de alguma classe de medicamento, porém, sem diferença estatística significativa (Tabela 4).

Ao comparar os grupos em tratamento somente com TRH, somente com GH e associação entre TRH e GH, foi possível observar que houve diferença estatística significativa para as variáveis idade ($p < 0,01$) e altura ($p=0,02$). O grupo tratado só com hormônio do crescimento (GH) apresentou valores menores para todas as variáveis analisadas, com exceção do tempo de tratamento, no entanto, sem diferença estatística significativa. Já o grupo que fez TRH e tratamento com GH apresentou aumento estatisticamente significativo da altura ($p=0,02$) em relação ao grupo que só fez tratamento com GH. As participantes que só fizeram terapia de reposição hormonal (TRH) apresentaram valores médios de AD-SoS, UBPI e BTT maiores do que os outros grupos, porém sem diferença estatística significativa (Tabela 5).

Em relação aos dados antropométricos e de composição corporal, a única variável que apresentou correlação significativa com AD-SoS foi a idade ($r=0,48$; $p<0,01$); porém não apresentou correlação com UBPI (Idade: UBPI, $r = 0,14$; $p=0,30$) (Tabela 6).

4. DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo que avaliou microarquitetura óssea por meio da osteossonografia quantitativa das falanges disponibilizam informações a respeito da qualidade (UBPI) e quantidade ósseas (AD-SoS) permitindo correlacionar suas ferramentas com variáveis antropométricas, uso de medicamentos com ação no metabolismo ósseo, terapia de reposição hormonal (TRH) e tratamento com hormônio do crescimento (GH).

Neste estudo a monossomia 45,X foi o cariótipo que ocorreu com maior frequência, corroborando com revisões da literatura que relatam maior ocorrência da monossomia.[2] Em relação às doenças associadas, o hipotireoidismo ocorreu com maior frequência. Embora a associação entre o hipotireoidismo e a diminuição da DMO seja bem conhecida, não há estudos que demonstrem que o hipotireoidismo seja um fator de risco para a osteoporose na ST. [4]

Em relação à avaliação óssea, o uso da osteossonografia das falanges, é uma alternativa à Dupla absorção de raio X (DXA), pois permite a avaliação não apenas da DMO como no DXA, mas também de parâmetros capazes de detectar anormalidades no colágeno e na microarquitetura óssea (qualidade óssea) e prever indivíduos com risco de fratura [8,9,19-21]. Esta técnica é considerada um método não invasivo por ser livre de radiação ionizante, fácil de usar e

transportar e pode ser utilizada para avaliar as propriedades físicas do osso desde a infância [9].

Pluskiewicz et al [22] mostraram que a ultrassonografia das falanges assim como a densitometria periférica podem ser recomendadas para avaliação óssea em pacientes com doenças genéticas, embora as medições das falanges pareçam ser mais sensíveis à alterações relacionadas com a idade óssea.

Neste estudo, chamou atenção o fato da maioria das participantes adultas (61%) com quantidade óssea normal ($AD-SoS > 2054 \text{ m/s}$) terem apresentado qualidade óssea inadequada ($0,69 \text{ uL} \geq UBPI \geq 0,44 \text{ uL}$), ou seja, ao avaliar somente a quantidade óssea ($AD-SoS$) as participantes não apresentavam risco para osteoporose, no entanto, quando avaliou-se a qualidade óssea, as participantes passaram a ter elevado risco para osteoporose. Esses resultados contribuem com diversos estudos que têm mostrado a importância da avaliação da quantidade de massa óssea concomitantemente à avaliação da qualidade óssea. [9,19,20]

Quanto ao uso de medicamentos com ação no metabolismo ósseo, não foi possível observar diferença estatística significativa da quantidade ($AD-SoS$) e da qualidade ósseas ($UBPI$) entre os grupos que fizeram ou não uso de medicamentos. Esses resultados sugerem que o uso de medicamentos que interferem de forma negativa no metabolismo ósseo não parece ter sido fator determinante para a redução da quantidade óssea ($AD-SoS$) e da qualidade óssea inadequada ($UBPI$) nas participantes deste estudo. É importante ressaltar que no presente estudo, foi investigado o uso de glicocorticóides, no entanto devido ao ($n=2$), não foi possível fazer uma inferência estatística. Segundo Cepollaro et al.(2005) os glicocorticóides apresentam um importante efeito sobre

o remodelamento ósseo, o que resulta em rápida perda óssea e induz o desenvolvimento da osteoporose secundária.

As participantes que fizeram tratamento com associação de TRH e GH apresentaram aumento significativo da altura ($p = 0,02$) quando comparadas ao grupo tratado somente com GH, porém essa diferença pode ter ocorrido em função idade (fator limitante) e não devido a TRH, visto que o aumento da estatura ocorre durante a infância e adolescência, ainda que de forma inadequada na ST, sendo que as participantes em uso somente de GH apresentaram média de idade (13,5 anos) inferior ao grupo tratado somente com TRH (34,8 anos) e o grupo tratado com TRH e GH (20,2 anos). No entanto, Fonteles et al.(2011) com objetivo de avaliar a altura final de 76 pacientes com ST, observou que o GH em associação com a oxandrolona apresentou aumento significativo da estatura final (ganho de 8 cm) comparado aos grupos que fizeram tratamento com estrogênios conjugados e tratamento com oxandrolona, segundo Fonteles os resultados observados em seu estudo foram semelhantes ao de Massa et al. (2003) que avaliaram pacientes que utilizaram somente GH.

Analisando os grupos em tratamento somente com TRH, somente com GH ou em associação de TRH e GH, verificou-se que não houve diferença significativa em relação aos parâmetros de AD-SOS, UBPI e BTT. O fato das participantes que só fizeram TRH terem apresentado valores médios de AD-SoS, UBPI e BTT maiores do que o grupo que fez tratamento somente com GH e o grupo que fez associação de TRH e GH, embora sem diferença estatística significativa, contribui com resultados de outros estudos [25,26] que sugerem efeito negativo do GH na DMO. No entanto, os efeitos do GH na DMO de pacientes com ST ainda são controversos, enquanto alguns autores sugerem que

o GH aumenta a DMO [27], outros sugerem que não tem efeito sobre a DMO [28], ou ainda que diminui a DMO [25,26].

Em relação aos dados antropométricos e de composição corporal, a única variável que apresentou correlação significativa com AD-SoS foi a idade, porém não apresentou correlação significativa com UBPI. Ao contrário dos resultados obtidos no presente estudo, Ribeiro et al. (2009), observaram que todas as variáveis antropométricas se correlacionaram significativamente com o AD-SoS e UBPI, no entanto este estudo foi realizado em crianças saudáveis. Costa et al. (2002) também observaram uma correlação significativa entre peso, IMC com a DMO de pacientes com ST, embora neste caso as pacientes tenham sido avaliadas por DXA.

Pelos resultados obtidos, é possível perceber que a diminuição da quantidade de massa óssea ($AD-SoS < 2054m/s$) e a alteração da qualidade óssea ($UBPI \leq 0,69 uL$) não parece estar ligada somente à deficiência hormonal, de GH ou ao uso de medicamentos com ação sobre o metabolismo ósseo. Diversas linhas de pesquisa [10,11,25] tem sugerido que a redução da DMO na ST não é explicada pela deficiência hormonal, de GH, a problemas endócrinos e aspectos nutricionais, mas sim a fatores genéticos do cromossomo X, implicando em defeitos esqueléticos. Muitos desses defeitos são atribuídos à haploinsuficiência do gene do cromossomo X e Y, conhecido por SHOX (gene pseudoautossômico envolvido na osteogênese), no entanto, maiores informações sobre o efeito desse gene no metabolismo ósseo de pacientes com ST devem ser investigados.

Contudo, no presente estudo, apesar de não ter havido diferença significativa da quantidade e qualidade ósseas das participantes que fizeram ou não uso de medicamentos com efeito deletério sobre a massa óssea e daquelas que fizeram

ou não tratamento com TRH e GH, foi possível observar que a maioria das participantes com quantidade óssea normal, apresentou qualidade óssea inadequada, refletindo a importância da osteossonografia na avaliação simultânea da quantidade e da qualidade ósseas. No entanto, o uso de uma técnica pouco explorada e ainda não utilizada na ST, bem como a grande variabilidade da população estudada (ampla faixa etária) e a falta de um grupo controle são limitações deste estudo.

5. CONCLUSÃO

O presente estudo mostrou que a maioria (61%) das participantes com quantidade óssea normal ($AD-SoS > 2054 \text{ m/s}$) apresentou qualidade óssea inadequada ($0,44 \text{ uL} < UBPI \leq 0,69 \text{ uL}$) com elevado risco para osteoporose.

O uso de medicamentos com efeito deletério sobre a massa óssea (hormônios tireoidianos, anticonvulsivantes e antidepressivos) parece não ter sido fator determinante para a diminuição da quantidade óssea ($AD-SoS$) e para a qualidade óssea inadequada ($UBPI$).

Os grupos em tratamento com TRH, GH e em associação destes medicamentos não apresentaram diferença estatística significativa em relação aos parâmetros osteossonográficos ($UBPI$, $AD-SoS$ e BTT).

Lista de Abreviações utilizadas

ST- Síndrome de Turner, DMO – Densidade mineral óssea, DVC – Doenças cardiovasculares, QUS – Ultrassom quantitativo, $AD-SOS$ – Amplitude dependente da velocidade do som, $UBPI$ – Índice de ultrassom ósseo, TRH – Terapia de reposição hormonal, GH – Hormônio do crescimento, ACLIM –

Ambulatório Multidisciplinar do Climatério, HCFMRP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto de São Paulo, IMC – Índice de massa corporal, %GC – Porcentagem de gordura corporal, DXA – Dupla absorção de raio X, BTT – Tempo de transmissão óssea.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Morgan T (2007). Turner Syndrome: Diagnosis and Management. American Family Physician. Vol 76, 3:405-410.
- [2] Kesler SR (2007). Turner Syndrome. Child Adolesc Psychiatric Clin N Am. V.16 709–722.
- [3] Djordjević VA, Jovanović JV, Pavković-lucić SB, Drakulić DD, Djurović MM, Gotić1MD (2010). Cytogenetic findings in Serbian patients with Turner's syndrome stigmata. Genetics and Molecular Research; 9(4): 2213-2221.
- [4] Costa AMG, Lemos-Marini SHV, Baptista MTM, Morcillo AM, Maciel-Guerra AT, Guerra-Júnior G (2002). Bone mineralization in Turner syndrome: a transverse study of the determinant factor in 58 patients. J Bone Miner; 20:294-297.
- [5] Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW (1998). Morbidity in turner Syndrome. J Epidemiol 51: 147-58.
- [6] Cepollaro C, Gonnelli S, Rottoli P, Montagnani A, Caffarelli C, Bruni D, Nikiforakis N, Fossi A, Rossi S, Nuti R (2005) Bone ultrasonography in glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteoporos Int 16: 743–748
- [7] Briot K (2012) Drug-induced osteoporosis. Rev Prat. Feb;62(2):187-92.
- [8] Giolo FC, Deh Souza RS, Iannetta R, Suen VMM, Navarro AM, Nonino CB, Marchini JS, Iannetta O (2012). Analysis of bone microarchitecture related to anthropometry in climateric women. Nutr Hosp, 27(2):612-6.

- [9] Halaba ZP (2008). Quantitative Ultrasound Measurements at Hands Phalanges in Children and Adolescents: A Longitudinal Study. *Ultrasound Med Biol*; 34: 1547-1553.
- [10] Gravholt CH, Lauridsen AL, Brixen K, Mosekilde L, Heickendorff L, Christiansen JS (2002). Marked Disproportionality in Bone Size and Mineral, and Distinct Abnormalities in Bone Markers and Calcitropic Hormones in Adult Turner Syndrome: A Cross-Sectional Study. *J Clin Endocrinol Metab*; 87(6):2798–2808.
- [11] Holroyd CR, Davies JH, Taylor P, Jameson K, Rivett C, Cooper C, Dennison EM (2010). Reduced cortical bone density with normal trabecular bone density in girls with Turner syndrome. *Osteoporos Int*.
- [12] Barros BA, Maciel-Guerra AT, Mello MP, Coeli FB, Carvalho AB, Campos NV, Assumpção JG, Faria MAP, Lemos-Marini SHV, Guerra-Junior G (2009). The inclusion of new techniques of chromosome analysis has improved the cytogenetic profile of Turner syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 53/9.
- [13] Lohman TG, Roche AF, Martorell R (1991). Anthropometric standardization reference manual. Abridged edition.
- [14] Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, Horswill CA, Stillman RJ, Van Loan MD, Bembien DA (1998). Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol*, 60: 709-23.
- [15] Durnin, JVGA, Womersley I (1974). Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurement on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr*, 32: 77-97.

- [16] Baroncelli GI, Bertelloni S, Sodini F, Saggese G (2004). Longitudinal changes of lumbar bone mineral density (BMD) in patients with GH deficiency after discontinuation of treatment at final height; timing and peak values for lumbar BMD. *Clinical Endocrinology* 60, 175–184.
- [17] Hjerrild BE, Mortensen KH, Gravholt CH (2008). Turner syndrome and clinical treatment. *British Medical Bulletin*, 86: 77–93.
- [18] Pitukcheewanont P, Numbenjapon N, Safani D, Rossmiller S, Gilsanz V, Costin G (2010). Bone size and density measurements in prepubertal children with Turner syndrome prior to growth hormone therapy. *Osteoporos Int*, Jun;22(6):1709-15.
- [19] Wüster C, Albanese C, De Aloysio D, Duboeuf F, Gambacciani M, Gonnelli S, Glüer CC, Hans D, Joly J, Reginster JY, De Terlizzi F, Cadossi R (2000). Phalangeal osteosonogrammetry study: age-related changes, diagnostic sensitivity, and discrimination power. *J Bone Miner Res.* v. 15, p 1603-1614.
- [20] Vignolo M, Brignone A, Mascagni A, Ravera G, Biasitti B, Aicardi G (2003). Influence of Age, Sex and Growth Variables on Phalangeal Quantitative Ultrasound Measures: A Study in Healthy Children and Adolescents. *Calcif Tissue Int* 72: 681-688.
- [21] Santos KD, Petroski EL, Riberiro RR, Guerra-Junior G (2009). Bone quantity and quality in Brazilian female schoolchildren and adolescents. *J Bone Miner Metab* 27:507–512.

- [22] Pluskiewicz W, Adamczyk P, Drozdowska B, Pyrkosz A, Halaba Z (2006). Quantitative ultrasound and peripheral bone densitometry in patients with genetic disorders. *Ultrasound Med Biol.* Apr; 32(4):523-8.
- [23] Ribeiro RR, Guerra-Jr G, Barros-Filho AA (2009). Bone Mass in Schoolchildren in Brazil: The Effect of Racial Miscegenation, Puberal Stage and Socioeconomic Differences. *J Bone Miner Metab*; 27(4): 497-501.
- [24] Fonteles AVR, Dondoni RS, Boguszewski MCS, França SN, Pereira RM, Neto RS, Lacerda Filho L (2011) (Final height (FH) in Turner syndrome (TS): experience of 76 cases followed at the Pediatric Endocrinology Unit, Hospital de Clinicas, Federal University of Paraná. *Arq Bras Endocrinol Metab*,55/5,318-325.
- [25] Bakalov VK, Axelrod L, Baron J, Hanton L, Nelson LM, Reynolds JC, Hill S, Troendle J, Bondy CA (2003) Selective reduction in cortical bone mineral density in turner syndrome independent of ovarian hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* Dec; 88(12):5717-22.
- [26] Suganuma N, Furuhashi M, Hirooka T, Oriwaki T, Hasegawa Y, Mori O, Ogawa M (2003) Bone mineral density in adult patients with Turner's syndrome: analysis of the effectiveness of GH and ovarian steroid hormone replacement therapies. *Endocr J* 50(3):263–269.
- [27] Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Asarfi A, van Leeuwen W, van Teunenbroek A, van Rijn RR, Drop SL (2001) A longitudinal study on bone mineral density until adulthood in a growth-hormone injection frequency-response trial. *Clin Endocrinol* 52(5):531–536.

[28] Bakalov VK, Van PL, Baron J, Reynolds JC, Bondy CA (2004) Growth hormone therapy and bone mineral density in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 89(10):4886–4889.

Tabela 1. Características das 56 pacientes com síndrome de Turner.

	N	Média	DP	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	56	24,9	10,6	10,1	59,8
Altura (m)	56	1,45	0,08	1,25	1,70
Peso (kg)	56	51,2	12,1	28,0	75,2
IMC (P/A^2)	56	24,1	4,4	15,0	32,1
%Gordura corporal	56	25,2	8,1	10,6	39,9
AD-SoS (m/s)	56	2039	81	1801	2200
UBPI (uL)	56	0,64	0,15	0,37	0,92

IMC, Índice de massa corporal; AD-SoS, Amplitude Dependente da Velocidade do Som; UBPI, Índice de Ultrassom Ósseo.

Tabela 2. Distribuição dos cariótipos na síndrome de Turner.

Cariótipo	Frequência Percentual	Frequência e Percentual total
Monossomia		20 (35,7%)
45,XO	20 (35,7%)	
Mosaico sem aberração estrutural		16 (28,6%)
45,X/46,XX	15 (26,8%)	
45,XX/47XXX	1 (1,8%)	
Mosaico com aberração estrutural		15 (26,8%)
46,XX/45,X/45,X + mar	1 (1,8%)	
45,X/46,X,i(x) (q10)	2 (3,6%)	
46,X,i(x) (q10)	1 (1,8%)	
46,X, del (xp-)	1 (1,8%)	
45,X/46,XX,i(x)(q10)	1 (1,8%)	
45,X/45,X,+ mar	1 (1,8%)	
45,X/46,X,r(?)	1 (1,8%)	
45,X/46,X,r(x)	1 (1,8%)	
46,XX(del p)	1 (1,8%)	
45X/46,X,+mar	1 (1,8%)	
45,X/46,XX/47,XX,+r(?)	1 (1,8%)	
45,X,inv(p13 q21)/46,XX,inv(p13 q21)	1 (1,8%)	
46,X,i(yq)(q10)	1 (1,8%)	
45,X/46,XX,+ace/46,XX		
Mosaico com Y íntegro		3 (5,3%)
45,X/46,XY	3 (5,3%)	
Cariótipo não informado	2 (3,6%)	2 (3,6%)
Total	56 (100%)	56 (100%)

*Fonte: Adaptada Barros, 2009.

Tabela 3. Distribuição das doenças associadas ao cariótipo na síndrome de Turner.

Doenças	Monossomia	Mosaico sem aberração estrutural	Mosaico com aberração estrutural	Mosaico com Y íntegro	Valor p	Total (%)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
Cardiopatía	2/20(10)	-	1/15 (7)	-	0,59	3/54 (6)
Hipotireoidismo	3/20 (15)	3/16 (19)	7/15 (46)	-	0,09	13/54 (24)
Nefropatia	1/20 (5)	2/16 (13)	-	-	0,47	3/54 (6)
Epilepsia	2/20 (10)	-	1/15 (7)	-	0,59	3/54 (6)
Obesidade	2/20 (10)	-	3/15 (20)	2/3 (67)	0,19	7/54 (13)
Total	10/20 (50)	5/16 (32)	12/ 15 (80)	2/3 (67)		29/54 (54)

Teste Qui-Quadrado: diferença estatística significativa para $p < 0,05$.

*2 pacientes foram excluídas por não ter o cariótipo informado no prontuário.

Tabela 4. Média e desvio padrão da quantidade (AD-SoS) e qualidade (UBPI) de acordo com classes de medicamentos.

Classes de Medicamentos	N	Idade (anos) Média (DP)	AD-SoS (m/s) Média (DP)	Valor P	UBPI (uL) Média (DP)	Valor P
Hormônios Tireoidianos	11	29 (16)	2045 (69)	0,78	0,61 ± 0,13	0,38
S/ Hormônios Tireoidianos	45	23 (9)	2038 (84)		0,65 ± 0,16	
Anticonvulsivantes	7	21 (6)	2057 (84)	0,53	0,60 ± 0,13	0,46
S/Anticonvulsivantes	49	22 (6)	2037 (81)		0,65 ± 0,15	
Antidepressivos	7	29 (15)	2058 (90)	0,51	0,57 ± 0,13	0,16
S/Antidepressivos	49	27 (12)	2037 (80)		0,65 ± 0,15	

Os valores foram expressos em média ± desvio padrão; $p \leq 0,05$: diferença significativa, teste t-Student.

Tabela 5. Dados da idade cronológica, altura, IMC, AD-SoS, UBPI, BTT e Tempo de tratamento de acordo com o Tipo de Tratamento.

	Tipo de Tratamento			Valor p
	c/TH e s/GH	c/GH e s/TH	C/TH e C/GH	
	(n=15)	(n=4)	(n=33)	
Idade	34,8 (9,5) ^a	13,5 (4,0) ^{b c}	20,2 (4,5) ^{c b}	< 0,01
Altura	1,44 (0,10)	1,37 (0,09) ^a	1,48 (0,07) ^b	= 0,02
IMC	25,6 (4,2)	21,2 (1,8)	23,6 (4,5)	= 0,15
AD-SoS	2059 (61)	2026 (93)	2034 (89)	= 0,59
UBPI	0,68 (0,17)	0,59 (0,20)	0,63 (0,13)	= 0,46
BTT*	1,28 (0,17)	1,09 (0,37)	1,20 (0,25)	= 0,32
TT (anos)**	8,5 (6,4)	4,5 (1,3)	4,5 (1,9)	= 0,61

ANOVA: diferença estatística $p < 0,05$. Valores expressos em Média e DP;

*Bone Transmission Time

**ANCOVA ajustada pela idade; TT = Tempo de Tratamento.

Tabela 6. Correlação entre variáveis antropométricas, de composição corporal, dietéticas e bioquímicas e a quantidade (AD-SoS) e qualidade óssea (UBPI) na síndrome de Turner.

	AD-SoS (m/s)	Valor p	UBPI (uL)	Valor p
Idade (anos)	0,48	< 0,01	0,14	0,30
Peso (kg)	- 0,15	0,25	-0,09	0,50
Altura (m)	0,08	0,52	-0,11	0,43
IMC (P/A^2)	-0,26	0,05	-0,10	0,48
% GC	0,13	0,32	0,01	0,94

Nota: Correlação de Spearman ($p < 0,05$).

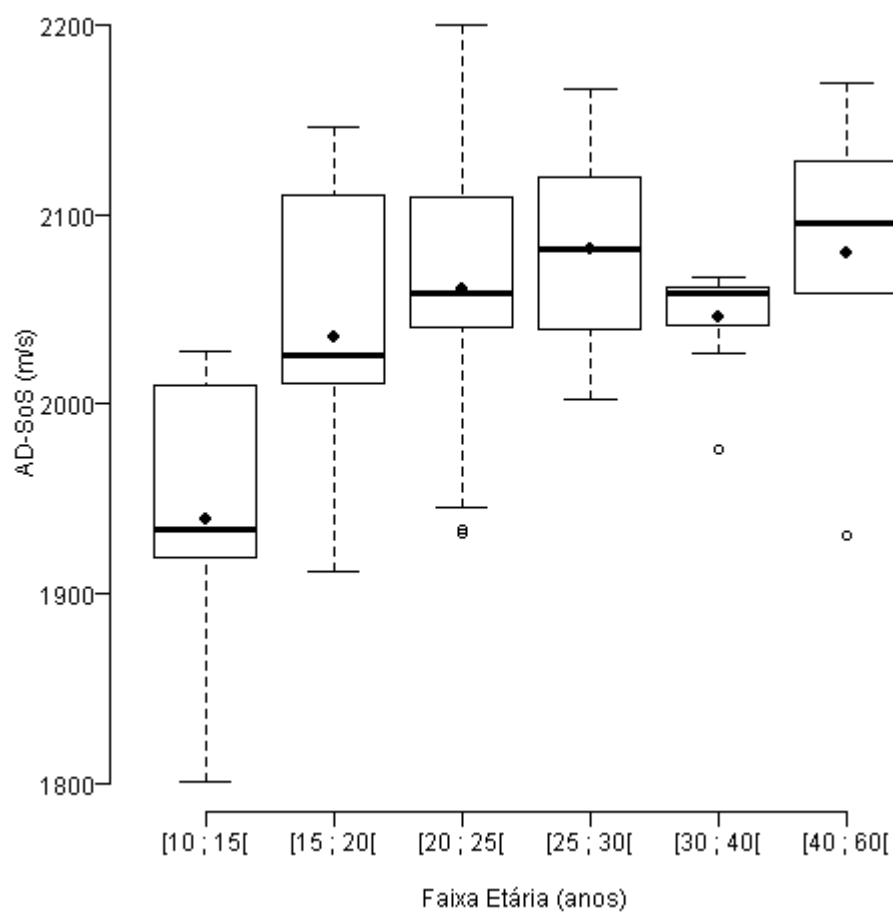


Figura 1. Dados da quantidade óssea (AD-SoS - m/s) em relação à faixa etária (anos) de 56 pacientes com síndrome de Turner.

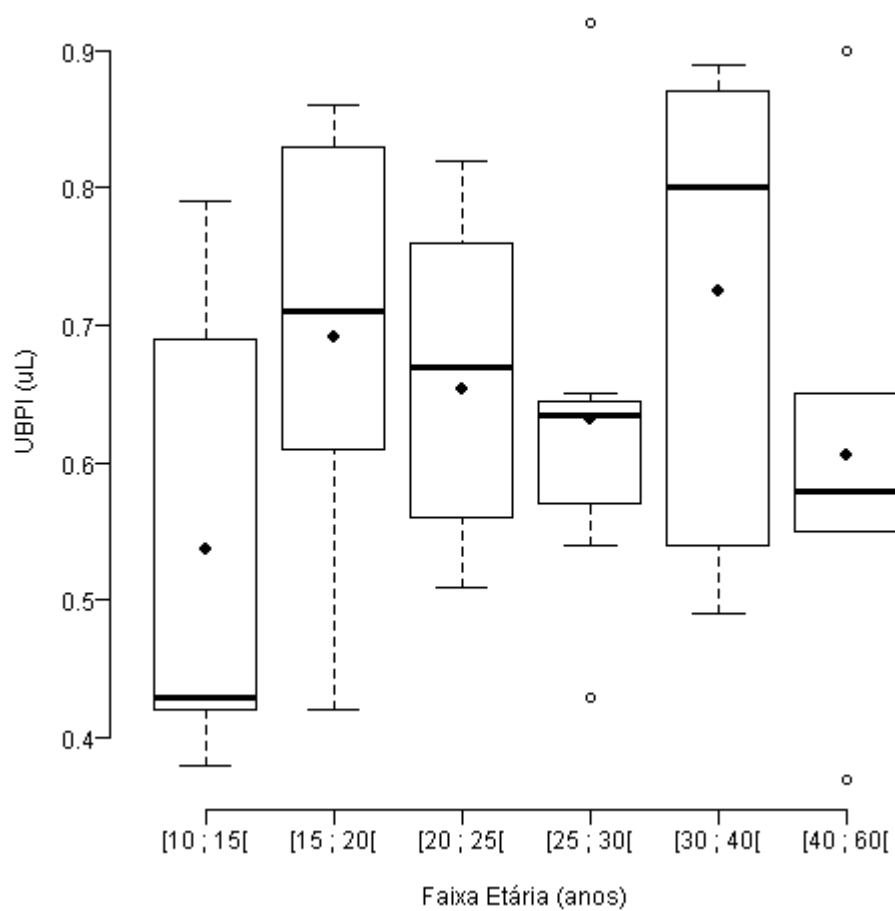


Figura 2. Dados da quantidade óssea (UBPI – uL) em relação à faixa etária (anos) de 56 pacientes com síndrome de Turner.

APÊNDICE A – Cópia da Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



Ribeirão Preto, 09 de junho de 2011

Ofício nº 2044/2011
CEP/MGV

Prezados Senhores,

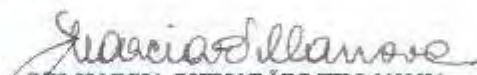
O trabalho intitulado “ESTUDO DO PERFIL BIOFÍSICO ÓSSEO EM PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER” foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 325ª Reunião Ordinária realizada em 06/06/2011 e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 3150/2011.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (ICH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

De acordo com Carta Circular nº 003/2011/CONEP/CNS datada de 21 de março de 2011, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última página do referido Termo; o pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

Atenciosamente,


DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores

PROF. DR. ANDERSON MARLIERE NAVARRO
GISELE GUIMARÃES SANTOS (Discente)
Depto. de Clínica Médica

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Crianças

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____ declaro por livre e espontânea vontade permitir a participação de _____ (nome da criança), com idade de _____ anos, data de nascimento (____/____/____) encontrando-se sobre a responsabilidade de _____ (pai ou responsável), com _____ anos, cujo grau de parentesco é _____, na pesquisa intitulada **“Estudo do Perfil Biofísico Ósseo em Pacientes com Síndrome de Turner”**, que será realizado pela pesquisadora Gisele Guimarães Santos e pelo Dr. Anderson Marliere Navarro.

Esta pesquisa avaliará como está o osso, o estado nutricional (se seu corpo tem os nutrientes necessários para que o osso fique saudável) e se a sua dependente está tomando algum medicamento no momento. Na síndrome de Turner, o organismo não produz um hormônio que é importante para que ocorra a formação de um novo osso, sendo que sua deficiência torna este osso muito fraco. Outros fatores que fazem o osso se tornar fraco são a má alimentação (quando nos alimentamos mal, faltam nutrientes no nosso corpo e também no nosso osso) e o uso de alguns medicamentos como os corticóides, utilizados para tirar a dor e a inflamação.

Para avaliar como está o estado nutricional e a saúde óssea da criança, serão feitos os seguintes exames:

- **Coleta de sangue (3 tubos de 5 ml) será realizada para dosar os minerais: cálcio, zinco, magnésio, fósforo, ferro, estrôncio e selênio, que são importantes para a formação do osso.**
- **Coleta de urina (15ml) será feita pela paciente (se necessário com o auxílio do responsável) em seu domicílio, no período da manhã, sendo necessário ser coletada a primeira urina do dia, desprezando-se o primeiro jato. Assim como o sangue, a urina será utilizada para a dosagem de minerais, através de um aparelho chamado espectrômetro de massa com fonte de plasma indutivamente acoplado (ICP-MS).**
- Realização de medidas antropométricas como peso, altura, IMC, pregas cutâneas (o pesquisador colocará um aparelho em algumas partes do corpo: braços, costas para medir a porcentagem de gordura em seu corpo);
- Será colocado um pequeno aparelho nos quatro dedos da mão que você não escreve, sendo um dedo de cada vez, sem furar o seu dedo. Este aparelho vai avaliar se o seu osso está saudável ou não.

Durante a coleta de sangue pode ser que o sangue da veia vá para o tecido provocando um hematoma (quando a pele fica roxa), pode ocorrer também trombose e flebite (inflamação da veia), provocando vermelhidão, inchaço e calor no local.

Vale ressaltar que a criança e o senhor(a) estão livres para perguntar qualquer coisa durante a pesquisa, podendo desistir a hora que quiser sem qualquer prejuízo ao atendimento aqui no hospital das clínicas. Os dados da participante serão utilizados para os fins de conhecimento científico, mantendo o mais absoluto sigilo. O senhor(a) não irá receber nenhum pagamento do pesquisador ou do hospital para a participação de sua dependente.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de 2011.

Assinatura do dependente legal

CPF:

Assinatura do responsável legal

CPF:

Dr. Anderson Marliere Navarro
End: Av. Bandeirantes, 3900. Monte Alegre.
Ribeirão Preto-SP. CEP: 14049-900
e-mail: navarro@fmrp.usp.br
Tel: (16) 3602-3355

Gisele Guimarães Santos
End: Av. Bandeirantes, 3900. Monte Alegre. Ribeirão
Preto-SP. CEP: 14049-900
e-mail: giguis@hotmail.com

APÊNDICE C- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Adultos

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A senhora está sendo convidada a participar de um estudo chamado **Estudo do Perfil Biofísico Ósseo em Pacientes com Síndrome de Turner** que será realizado pela pesquisadora Gisele Guimarães Santos e pelo Dr. Anderson Marliere Navarro. Esta pesquisa avaliará como está seu osso, o estado nutricional (se seu corpo tem os nutrientes necessários para que o osso fique saudável) e se a senhora está tomando algum medicamento no momento.

Na síndrome de Turner, o organismo não produz um hormônio que é importante para que ocorra a formação de um novo osso, sendo que sua deficiência torna este osso muito fraco. Outros fatores que fazem o osso se tornar fraco são a má alimentação (quando nos alimentamos mal, faltam nutrientes no nosso corpo e também no nosso osso) e o uso de alguns medicamentos como os corticóides, utilizados para tirar a dor e a inflamação.

Para avaliar como está seu estado nutricional e sua saúde óssea serão feitos os seguintes exames:

- **Coleta de sangue (3 tubos de 5 ml) será realizada para dosar os minerais: cálcio, zinco, magnésio, fósforo, ferro, estrôncio e selênio, que são importantes para a formação do osso.**
- **Coleta de urina (15ml) será feita pela senhora no período da manhã, sendo necessário ser coletada a primeira urina do dia. Assim como o sangue, a urina será utilizada para a dosagem de minerais, através de um aparelho chamado espectrômetro de massa com fonte de plasma indutivamente acoplado (ICP-MS).**
- Realização de medidas antropométricas como peso, altura, IMC, pregas cutâneas (o pesquisador(a) colocará um aparelho em algumas partes do corpo: braços, costas para medir a porcentagem de gordura em seu corpo);
- Será colocado um pequeno aparelho nos quatro dedos da mão que você não escreve, sendo um dedo de cada vez, sem furar o seu dedo. Este aparelho vai avaliar se o seu osso está saudável ou não.

Durante a coleta de sangue pode ser que o sangue da veia vá para o tecido provocando um hematoma (quando a pele fica roxa), pode ocorrer também trombose e flebite (inflamação da veia), provocando vermelhidão, inchaço e calor no local.

Vale ressaltar que a senhora está livre para perguntar qualquer coisa durante a pesquisa, podendo desistir a hora que quiser sem qualquer prejuízo ao atendimento aqui no hospital das clínicas. Os dados da senhora serão utilizados para os fins de conhecimento científico, mantendo o mais absoluto sigilo. A senhora não irá receber nenhum pagamento do pesquisador(a) ou do hospital para sua participação.

DECLARO, que após corretamente esclarecida pelo pesquisador(a) e ter entendido o que me foi explicado, concordo voluntariamente em participar desta pesquisa.

de 2011. Ribeirão Preto, _____ de _____

Assinatura do Declarante

CPF:

Dr. Anderson Marliere Navarro
End: Av. Bandeirantes, 3900. Monte Alegre.
Ribeirão Preto-SP. CEP: 14049-900
e-mail: navarro@fmrp.usp.br
Tel: (16) 3602-3355

Gisele Guimarães Santos
End: Av. Bandeirantes, 3900. Monte Alegre. Ribeirão
Preto-SP. CEP: 14049-900
e-mail: giguais@hotmail.com

APÊNDICE D - Relatório de Registro Alimentar**Dia da semana:** _____

Obs.: Escolher 2 dias alternados da semana (segunda e quarta ou terça e quinta) e 1 dia do fim de semana (sábado ou domingo).

REGISTRO ALIMENTAR DE 3 DIAS		
Nome Paciente:		Idade:
Refeição	Alimento	Quantidade
Café da manhã		
Lanche da manhã		
Almoço		
Lanche da tarde		
Jantar		
Lanche da noite		

APÊNDICE E – Questionário sobre uso de Medicamentos

QUESTIONÁRIO SOBRE USO DE MEDICAMENTOS

Uso crônico de medicamentos	<table> <tr> <td>Diuréticos ()</td> <td>Tempo ()</td> </tr> <tr> <td>Corticóides ()</td> <td>()</td> </tr> <tr> <td>Hormônios Tireoideanos ()</td> <td>()</td> </tr> <tr> <td>Omeprazol ()</td> <td>()</td> </tr> <tr> <td>Antidepressivos ()</td> <td>()</td> </tr> <tr> <td>Anticoagulantes ()</td> <td>()</td> </tr> <tr> <td>Anticonvulsivante ()</td> <td>()</td> </tr> </table>	Diuréticos ()	Tempo ()	Corticóides ()	()	Hormônios Tireoideanos ()	()	Omeprazol ()	()	Antidepressivos ()	()	Anticoagulantes ()	()	Anticonvulsivante ()	()
Diuréticos ()	Tempo ()														
Corticóides ()	()														
Hormônios Tireoideanos ()	()														
Omeprazol ()	()														
Antidepressivos ()	()														
Anticoagulantes ()	()														
Anticonvulsivante ()	()														
Usou ou usa hormônio?	Nome do Medicamento (hormônio): Tempo:														
Usou ou usa GH	Tempo:														
Usou ou usa medicamento para Osteoporose?	<table> <tr> <td>() Reposição de cálcio</td> <td>Tempo ()</td> </tr> <tr> <td>() Vitamina D3</td> <td>()</td> </tr> <tr> <td>() Alendronato de Sódio</td> <td>()</td> </tr> <tr> <td>() outros</td> <td>()</td> </tr> </table>	() Reposição de cálcio	Tempo ()	() Vitamina D3	()	() Alendronato de Sódio	()	() outros	()						
() Reposição de cálcio	Tempo ()														
() Vitamina D3	()														
() Alendronato de Sódio	()														
() outros	()														