

Protocolo Clínico e Diretrizes
Terapêuticas para Síndrome de
Turner

Dezembro/2017



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2017 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde tem assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contra-indicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.



Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.

Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva da CONITEC – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



APRESENTAÇÃO

A presente proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Síndrome de Turner, foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 62ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O PCDT segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na 62ª Reunião do plenário, realizada nos dias 06 e 07 de dezembro de 2017, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à atualização do PCDT.



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

SÍNDROME DE TURNER

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Turner é a anormalidade dos cromossomos sexuais mais comum nas mulheres, ocorrendo em 1 a cada 1.500-2.500 crianças do sexo feminino nascidas vivas (1). A constituição cromossômica pode ser ausência de um cromossomo X (cariótipo 45,X), mosaicismos cromossômicos (cariótipo 45,X/46,XX), além de outras anomalias estruturais do cromossomo X.

As anormalidades típicas da síndrome de Turner incluem baixa estatura, disgenesia gonadal que leva a um quadro de falha do desenvolvimento puberal e infertilidade, além de uma série de outras alterações fenotípicas como pescoço alado, linha posterior de implantação dos cabelos baixa, fâcies típica, tórax alargado com aumento da distância entre os mamilos, linfedema e cúbito valgo. Associa-se frequentemente a quadros de tireoidite autoimune com ou sem hipotireoidismo, anormalidades renais e cardiovasculares que variam de malformações graves como coarctação de aorta, com grande morbimortalidade, até quadros mais leves como válvula aórtica bicúspide. Alterações auditivas e deficiência cognitiva em algumas atividades, especialmente cálculos e inteligência espacial, são observadas nessa população, embora a inteligência média seja considerada normal (2-5).

Baixa estatura é o achado mais consistente da síndrome de Turner. Caracteristicamente há retardo leve do crescimento na fase intrauterina, redução progressiva da velocidade de crescimento durante a infância e uma marcada ausência de crescimento na fase puberal (6). Pacientes com síndrome de Turner não tratadas apresentam altura média na idade adulta de 136 a 147 cm, variando com sua origem genética familiar (7).

2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- Q96.0 Cariótipo 45,X
- Q96.1 Cariótipo 46,X iso
- Q96.2 Cariótipo 46,X com cromossomo sexual anormal, salvo iso



- Q96.3 Mosaicismo cromossômico, 45, X/46, XX ou XY
- Q96.4 Mosaicismo cromossômico, 45, X/outras linhagens celulares com cromossomo sexual anormal
- Q96.8 Outras variantes da síndrome de Turner

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico da síndrome de Turner inclui as características fenotípicas já descritas, mas a variabilidade do fenótipo pode variar desde baixa estatura isolada até a presença das várias malformações associadas. Dessa forma, o cariótipo é o exame diagnóstico definitivo (1, 3, 4, 8). A monossomia do cromossomo X (45X) é a forma mais frequentemente encontrada, mas também confirmam o diagnóstico o isocromossomo Xq, mosaicismos, deleções Xp e cromossomo X em anel, entre outros (3).

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídas neste protocolo as pacientes com diagnóstico de síndrome de Turner confirmado por meio de cariótipo e que apresente um dos critérios abaixo:

- idade mínima de 2 anos;
- idade entre 2 e 5 anos: a altura deverá ser inferior ao percentil 5 da altura prevista para a idade, conforme a curva da Organização Mundial da Saúde (OMS) (9);
- idade acima de 5 anos: a altura deverá ser inferior ao percentil 5 da altura prevista para a idade, conforme a curva do *National Center for Health Statistics (NCHS) /Center of Disease Control (CDC)* com idade óssea abaixo de 14 anos, estimada por radiografia de mãos e punhos (10);
- função tireoideana basal (TSH, T4 livre) dentro dos limites da normalidade.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídas deste protocolo para tratamento com somatropina as pacientes que apresentarem pelo menos uma das condições abaixo:

- doença neoplásica maligna ativa;



- anomalias congênitas renais e cardiovasculares graves não corrigidas;
- doença aguda grave, isto é, que necessite internação e tratamento parenteral e/ou nada por via oral (NPO) ou tratamento em unidade de terapia intensiva (UTI);
- hipertensão intracraniana benigna;
- retinopatia diabética proliferativa ou pré-proliferativa;
- hipersensibilidade ou intolerância ao medicamento ou a um dos seus componentes.

6. CASOS ESPECIAIS

Em caso de doença aguda grave (com necessidade de internação e tratamento parenteral e/ou NPO ou tratamento em UTI), o tratamento deverá ser interrompido por 1-2 meses ou até que haja recuperação da paciente. Em caso de doença neoplásica maligna, o tratamento com somatropina somente poderá ser utilizado após liberação documentada por oncologista, decorridos 2 anos do tratamento e remissão completa da doença (8).

Em caso de anomalias congênitas que necessitem correção cirúrgica, o tratamento deverá ser protelado ou interrompido durante o tempo necessário para que as correções sejam realizadas e a paciente se recupere.

Nos casos de hipotireoidismo, o tratamento com levotiroxina visa restabelecer a função tireoideana normal e não impede o tratamento com somatropina.

7. TRATAMENTO

A síndrome de Turner tem seu tratamento basicamente centrado nas manifestações clínicas associadas. Entre as estratégias adotadas, incluem-se tratamento cirúrgico das malformações associadas (principalmente cardíacas), terapia de reposição com estrogênios (devido à disgenesia gonadal), tratamento do hipotireoidismo, tratamento de doença renal (quando presente), uso de somatropina para promoção do crescimento, indução puberal, suplementação com estrógenos e progestágenos, e aconselhamento genético. Hipoacusia, hipertensão arterial, doenças autoimunes e problemas psicológicos também são comuns e podem requerer tratamento específico (3-5, 11).

A indução puberal em meninas com falência ovariana é usualmente iniciada ao redor dos 12 anos com baixas doses de estrogênios para não interferir no tratamento com somatropina. Estrogênio conjugados são os mais comumente utilizados, com impacto na



diminuição do LDL-colesterol a aumento HDL-colesterol, porém estrogênios transdérmicos são considerados opções mais seguras para níveis de glicemia, colesterol e densidade mineral óssea (5,12,13). Dentre os progestágenos o mais amplamente disponível é a medroxiprogesterona, iniciada após o sangramento vaginal ou 2 anos após o início dos estrogênios (4, 12).

Os mecanismos que determinam baixa estatura nas pacientes com síndrome de Turner ainda não foram completamente entendidos, visto não haver deficiência de hormônio de crescimento. Provavelmente o que ocorre é uma falha na resposta à ação desse hormônio combinada com displasia esquelética (14).

A somatropina, forma biossintética do hormônio de crescimento, está disponível desde 1985 e tem sido utilizada no tratamento de diferentes causas de baixa estatura, inclusive síndrome de Turner (15, 16). Como não há uma deficiência do hormônio, foram estudados os efeitos da administração de doses suprafisiológicas de somatropina nas pacientes com a síndrome. Há evidências de que o uso desse medicamento aumenta significativamente a velocidade de crescimento e a altura final das pacientes. A metanálise de Baxter et al. (17) identificou quatro ensaios clínicos randomizados (18-23) que incluíram 365 indivíduos com síndrome de Turner tratados com somatropina nas doses de 0,3 a 0,375 mg/kg/semana. Apenas um ensaio clínico descreveu a altura final atingida por 61 mulheres tratadas (148 cm), que foi superior à encontrada em 43 mulheres não tratadas [141 cm, média de diferença de 7 cm, intervalo de confiança de 95% (IC 95%) 6-8]. Os demais estudos avaliaram um período menor de tempo, e demonstraram que existe aumento da velocidade de crescimento após 1 ano (média de 3 cm/ano, IC 95% 2-4) e após 2 anos de tratamento (média de 2 cm/ano, IC 95% 1-2,3). A idade óssea não foi acelerada com o tratamento e os eventos adversos não foram frequentes. Alguns estudos sugerem efeito sinérgico modesto de cerca de 2-5cm com a associação com oxandrolona 0,03 - 0,05 mg/kg/dia se o diagnóstico for tardio e o prognóstico estatural muito baixo. Contudo, há importantes efeitos adversos associados a efeitos de virilização que precisam ser considerados (12) e faltam evidências para eficácia e segurança para esta associação.

O principal fator preditivo de melhor resposta é a idade de início do tratamento, com melhores resultados quando o início for mais precoce (14, 24, 25), não havendo, entretanto, definição de qual seria a idade ideal para iniciá-lo. Estudos que avaliaram o impacto do



tratamento na qualidade de vida e sobre variáveis neuropsicológicas apresentaram resultados controversos (26-29). Outros estudos sugerem efeito benéfico da somatropina sobre perfil lipídico, pressão arterial, alterações da voz/fala e proporções corporais das pacientes com síndrome de Turner (30-32).

O conjunto dos estudos sobre uso de somatropina em pacientes com síndrome de Turner apresenta grande variabilidade em termos de protocolo de tratamento, dose, idade de início e administração concomitante de estrógeno ou esteroide anabolizante. A terapia com estrógeno, que deve ser empregada para o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários nas pacientes com a síndrome e hipogonadismo, diminui a resposta à somatropina, portanto o início da terapia com estrógeno deve ser definido de modo a evitar o efeito negativo sobre o crescimento e a proporcionar a indução da puberdade em idade adequada (11, 33-35).

7.1. FÁRMACOS

- Somatropina: frasco-ampola de 4UI, 12UI, 15UI, 16UI, 18UI, 24UI e 30UI.

Na fórmula de conversão, 1 mg equivale a 3 UI. Há apresentações comerciais com volumes de diluente diferentes para a mesma dose de hormônio, o que deverá ser observado na prescrição e orientação ao paciente.

- Estrogênios conjugados: comprimidos de 0,3 mg

- Medroxiprogesterona: comprimidos de 10 mg

7.2. ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Somatropina: 0,135-0,15 UI/kg/dia (0,045-0,050 mg/kg/dia ou 0,3 a 0,375 mg/kg/semana) administrados via subcutânea, à noite, 6-7 vezes/semana (12, 36).

Estrogênios conjugados: inicialmente 0,3 mg/dia por via oral em dias alternados (1/10 a 1/8 da dose de adulto) (37). As doses são lenta e progressivamente elevadas a cada 4-6 meses ao longo de 2 a 4 anos, até as doses habituais para as adultas chegando a 1,25-2,5 mg, observando-se o efeito na indução puberal sem prejuízo para o crescimento.

Medroxiprogesterona: 5-10 mg dos dias 20-30 de ciclo mensal.



7.3. TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento com somatropina deverá ser interrompido nas seguintes situações (18):

- falha de reposta ao tratamento, definida como aumento da velocidade de crescimento no primeiro ano de tratamento inferior a 50% da velocidade de crescimento prévia ou como velocidade de crescimento menor do que 2 cm/ano, desde que a paciente esteja em vigência de, ao menos, um ano de tratamento efetivo;

- idade óssea igual ou superior a 14 anos, de acordo com idade óssea estimada por radiografia de mãos e punhos.

A terapêutica com estrogênios deve ser mantida na vida adulta após ajuste progressivo da dose (4, 11, 12, 37).

7.4. BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Aumento da velocidade de crescimento e da altura final.

8. MONITORIZAÇÃO

A monitorização do tratamento com somatropina deverá ser realizada a partir de consultas clínicas com aferição das medidas antropométricas a cada 3-6 meses. A resposta ao tratamento deve ser acompanhada pelas curvas de crescimento já citadas, preferencialmente também pela curva de altura de Lyon, específica para síndrome de Turner (Figura 1, Anexo 1) (38). Exames laboratoriais para avaliação da glicemia de jejum e função tireoidiana (TSH) e exame radiológico para avaliação da idade óssea devem ser realizados anualmente (39). No caso de glicemia acima do limite da normalidade, deve-se considerar a redução da dose de GH, e no caso de hipotireoidismo (TSH > 10 mUI/L) recomenda-se o tratamento desta situação clínica.

O exame complementar da somatomedina-C ou fator de crescimento insulina símile 1 (*insulin-like growth factor 1*, IGF-1) deve ser realizado anualmente e sempre que houver necessidade de alteração de dose, visto que essa molécula é um marcador da adesão ao tratamento com somatropina e um dos parâmetros para ajuste da dose do medicamento. Idealmente devem-se buscar os valores normais (40). Na presença de níveis elevados de somatomedina-C (ou IGF-1), a dose de somatropina deve ser reduzida; se os níveis estiverem diminuídos, deve-se, inicialmente, verificar a adesão da paciente ao tratamento e,



somente se ela for satisfatória, aumentar a dose do medicamento. Em casos de boa adesão ao tratamento, mas níveis de somatomedina-C (ou IGF-1) baixos para a idade óssea e velocidade de crescimento aquém do desejado, recomenda-se ajuste de dose para o peso até 0,15 UI/kg/dia, visando níveis satisfatórios e seguros de somatomedina C (ou IGF-1) e aumento da velocidade de crescimento.

Somatropina é um medicamento seguro, com raros efeitos adversos graves. Deve-se atentar para o risco de desenvolvimento de intolerância à glicose, hipotireoidismo e hipertensão intracraniana benigna (41). Outros eventos associados ao uso de somatropina em pacientes com síndrome de Turner incluem escoliose, deslizamento da epífise femoral e pancreatite, sendo que a associação com o desenvolvimento de neoplasias e com dissecação/ruptura de aorta permanece controversa (42, 43).

A monitorização para o tratamento de indução puberal se realiza através do exame clínico de evolução do estágio de Tanner das mamas (Figura 2, Anexo 1) a cada 4-6 meses até a observação aquisição da mama adulta (44, 45), preferencialmente coincidindo com a finalização do tratamento para crescimento. Diferente do tratamento com somatropina, a terapêutica com estrogênios deve ser mantida na vida adulta para garantia da aquisição da massa óssea (12).

9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes constantes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, a adequação de uso do medicamento e os critérios de interrupção do tratamento. Recomenda-se que as pacientes sejam atendidas por médicos especialistas em endocrinologia ou endocrinologia pediátrica e que sejam monitorizados os efeitos adversos e benefícios a longo prazo em serviços especializados.

10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Deve-se cientificar o paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.



11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saenger P. Turner's syndrome. *N Engl J Med.* 1996;335(23):1749-54.
2. Nussbaum R, McInnes R, Willand H. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 6th. ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001.
3. Ranke MB. Why Treat girls with Turner Syndrome with Growth Hormone? Growth and Beyond. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2015;12(4):356-65.
4. Gonzalez L, Witchel SF. The patient with Turner syndrome: puberty and medical management concerns. *Fertil Steril.* 2012; 98(4):780-6.
5. Pinsker JE. Clinical review: Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):E994-1003.
6. Saenger P, Wikland KA, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):3061-9.
7. Rochiccioli P, David M, Malpuech G, Colle M, Limal JM, Battin J, et al. Study of final height in Turner's syndrome: ethnic and genetic influences. *Acta Paediatr.* 1994;83(3):305-8.
8. Guidelines for the use of growth hormone in children with short stature. A report by the Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *J Pediatr.* 1995;127(6):857-67.
9. World Health Organization. The WHO Child Growth Standards [Internet]. WHO; 2016 [acesso em 29/02/2016]. Disponível em <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>.
10. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Growth Charts[Internet]. Atlanta: CDC; 2010. [acesso em 29/02/2016]. Disponível em: http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm.
11. Saenger P. Management of Turner syndrome (gonadal dysgenesis) [Internet]. UpToDate; 2014. [acesso em 29/02/2016]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/management-of-turner-syndrome-gonadal-dysgenesis>.
12. Gravholt CH , Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO et al. On behalf of the International Turner Syndrome Consensus Group. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *European Journal of Endocrinology* (2017) 177, G1–G70



13. Zaiem F, Alahdab F, Nofal AA, Murad MH, Javed A. Oral versus transdermal estrogen in turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine Practice*: April 2017, Vol. 23, No. 4, pp. 408-421.
14. Gault E, Donaldson M. Efficacy of growth hormone therapy in Turner's Syndrome [Internet]. Bristol: BSPED; 2003 [acesso em 10/12/2009]. Disponível em: <http://bspe.shef.ac.uk2003>.
15. Cave C, Bryant J, Milne R. Recombinant growth hormone in children and adolescents with Turner's syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD003887.
16. Gharib H, Cook DM, Saenger PH, Bengtsson BA, Feld S, Nippoldt TB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children--2003 update. *Endocr Pract*. 2003;9(1):64-76.
17. Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD003887.
18. Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Growth hormone treatment to final height in Turner Syndrome: A randomized controlled trial. *Horm Res*. 1998;50:25.
19. Stephure DK, Holland FJ, Alexander D, Bailey J, Best T, Boulton BC, et al. Human growth hormone and low dose ethinyl estradiol treatment in Turner syndrome: a prospective randomized controlled trial to final height. In: Hibi I, Takano K, editors. *Basic and clinical approach to Turner syndrome*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1993. p. 287-91.
20. Stephure DK. Impact of growth hormone supplementation on adult height in turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3360-6.
21. Rosenfeld RG. Acceleration of growth in Turner syndrome patients treated with growth hormone: summary of three-year results. *J Endocrinol Invest*. 1989;12(8 Suppl 3):49-51.
22. Kollmann F, Damm M, Reinhardt D, Stover B, Heirich U, Brendel L, et al. Growth-promoting effects of human recombinant growth hormone in subjects with Ullrich-Turner syndrome (UTS). In: Ranke MB, Rosenfeld RG, editors. *Turner Syndrome: Growth Promoting Therapies*. Vol. 924. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V.; 1991. p. 201-7.
23. Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG, Chipman JJ. Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multi-center trial to near-final height. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):2033-41.



24. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, Rubin K, Ross JL, Fechner PY, et al. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3406-16.
25. Linglart A, Cabrol S, Berlier P, Stuckens C, Wagner K, de Kerdanet M, et al. Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(6):891-7.
26. Rovet J, Holland J. Psychological aspects of the Canadian randomized controlled trial of human growth hormone and low-dose ethinyl oestradiol in children with Turner syndrome. The Canadian Growth Hormone Advisory Group. *Horm Res.* 1993;39 Suppl 2:60-4.
27. Ross JL, Feuillan P, Kushner H, Roeltgen D, Cutler GB. Absence of growth hormone effects on cognitive function in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(6):1814-7.
28. van Pareren YK, Duivenvoorden HJ, Slijper FM, Koot HM, Drop SL, de Muinck Keizer-Schrama SM. Psychosocial functioning after discontinuation of long-term growth hormone treatment in girls with Turner syndrome. *Horm Res.* 2005;63(5):238-44.
29. Carel JC, Elie C, Ecosse E, Tauber M, Léger J, Cabrol S, et al. Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome--influence of pubertal management and sexuality: population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2972-9.
30. Bannink EM, van der Palen RL, Mulder PG, de Muinck Keizer-Schrama SM. Long-term follow-up of GH-treated girls with Turner syndrome: metabolic consequences. *Horm Res.* 2009;71(6):343-9.
31. Bannink EM, van der Palen RL, Mulder PG, de Muinck Keizer-Schrama SM. Long-term follow-up of GH-treated girls with Turner syndrome: BMI, blood pressure, body proportions. *Horm Res.* 2009;71(6):336-42.
32. Andersson-Wallgren G, Ohlsson AC, Albertsson-Wikland K, Barrenäs ML. Growth promoting treatment normalizes speech frequency in Turner syndrome. *Laryngoscope.* 2008;118(6):1125-30.
33. Chernausek SD, Attie KM, Cara JF, Rosenfeld RG, Frane J. Growth hormone therapy of Turner syndrome: the impact of age of estrogen replacement on final height. Genentech, Inc., Collaborative Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(7):2439-45.



34. van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Sas TC, Jansen M, Otten BJ, et al. Final height in girls with turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):1119-25.
35. Ross JL, Quigley CA, Cao D, Feuillan P, Kowal K, Chipman JJ, et al. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. *Obstet Gynecol Surv.* 2011;66(8):486-7.
36. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of human growth hormone (somatropin) in children with growth failure. Technology Appraisal Guidance No. 42 [Internet]. Londres; 2002 [acesso em 21/05/2010] Disponível em: www.nice.org.uk/nicemedia/live/11458/32368/32368.pdf.
37. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):10-25.
38. Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child.* 1985;60(10):932-5.
39. Bettendorf M, Doerr H, Hauffa BP, Lindberg A, Mehls O, Partsch CJ. Prevalence of autoantibodies associated with thyroid and celiac disease in Ullrich-Turner syndrome in relation to adult height after growth hormone treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19(2):149-54.
40. Cutfield W, Lundgren F. Insulin-like growth factor I and growth responses during the first year of growth hormone treatment in KIGS patients with idiopathic growth hormone deficiency, acquired growth hormone deficiency, turner syndrome and born small for gestational age. *Horm Res.* 2009:39-45.
41. Drug Facts and Comparisons 2002. 56 ed. St Louis: Facts and Comparisons; 2002.
42. Bolar K, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(2):344-51.
43. van den Berg J, Bannink EM, Wielopolski PA, Pattynama PM, de Muinck Keizer-Schrama SM, Helbing WA. Aortic distensibility and dimensions and the effects of growth hormone treatment in the turner syndrome. *Am J Cardiol.* 2006;97(11):1644-9.
44. Tanner JM. Growth at adolescence. 2nd ed. Oxford: Blackwell field, IL: Charles C Thomas; 1962.
45. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008;358(22):2366-77.



46. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/Ministério da Saúde. Torna pública a decisão de incorporar as apresentações do medicamento somatropina, nas concentrações de 15UI, 16UI, 18UI, 24UI e 30UI, para o tratamento da Síndrome de Turner e Deficiência do Hormônio do Crescimento-Hipopituitarismo no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Portaria nº 47, de 1 de novembro de 2017.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Estrogênios conjugados, medroxiprogesterona e somatropina

Eu, _____ (nome da paciente), declaro ter sido informada claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **estrogênios conjugados, medroxiprogesterona e somatropina**, indicados para o tratamento da síndrome de Turner.

Os termos médicos me foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informada de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- aumento da altura e velocidade de crescimento.

Fui também claramente informada a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- **estrogênios conjugados e medroxiprogesterona:** medicamentos classificados na gestação como fator de risco X (seu uso é contraindicado para gestantes ou para mulheres planejando engravidar);

- somatropina: medicamento classificado na gestação como categoria C quando utilizado no primeiro e segundo trimestres de gestação (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, mas não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos);

- efeitos adversos dos estrogênios conjugados: coceira, dor na barriga, gases intestinais, candidíase vaginal, sangramento urinário e uterino; inflamação na vagina, fraqueza; câibras nas pernas

- efeitos adversos da medroxiprogesterona: sangramento uterino, corrimento vaginal, dor de cabeça, náusea, depressão, insônia, nervosismo, tontura, alopecia, acne, urticária, prurido, aumento de peso, fadiga, dor e sensibilidade nas mamas, entre outros.

- efeitos adversos da somatropina: reações no local da injeção, como dor, inchaço e inflamação. Algumas reações mais raras incluem dor de cabeça, dor nos músculos, fraqueza,



aumento da glicose no sangue, resistência à insulina, dor no quadril e/ou nos joelhos, leucemia e hipotireoidismo;

- os medicamentos estão contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao fármaco;

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser assistida, inclusive se desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico Responsável:	CRM:	UF:	
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			



APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada uma revisão de literatura com pesquisa nas bases de dados MEDLINE/PubMed e Embase usando a estratégia de busca “turner syndrome”[mesh] AND “growth hormone”[mesh] AND and “drug therapy”[mesh] e utilizando como limites: tipo de estudo, ensaios clínicos, metanálises, ensaios clínicos randomizados. Foram identificados 40 artigos, excluídos os duplicados, sendo que 22 preencheram os critérios de inclusão neste protocolo.

Foram também utilizados para elaboração do protocolo o UpToDate versão 17.2, livros texto e artigos não indexados.

Em 29/02/2016 foi realizada atualização da busca na literatura.

Na base MEDLINE/PubMed foi utilizada a estratégia de busca “(“Turner Syndrome”[Mesh]) AND “Therapeutics”[Mesh] com os seguintes filtros Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Publication date from 2009/01/01, Humans, English, Spanish, Portuguese” e foram localizadas 30 referências. Dessas, três foram selecionadas para avaliação na íntegra.

Na base Embase, com a estratégia “‘turner syndrome’/exp AND ‘therapy’/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [2009-2016]/py”, foram localizados 64 estudos. Desses, quatro foram selecionados.

Na biblioteca Cochrane, com a estratégia “Turner Syndrome” in Title, Abstract, Keywords, Publication Year from 2009 to 2016 in Cochrane Reviews”, foi localizada uma revisão sistemática da Cochrane, a qual não foi selecionada.

Foram excluídos estudos avaliando desfechos não clínicos ou procedimentos cirúrgicos, estudos com delineamento aberto, sobre medicina reprodutiva, bem como estudos avaliando terapias não disponíveis no Brasil. Foi ainda consultado o capítulo atualizado da base eletrônica UpToDate versão 19.3 sobre o tema.

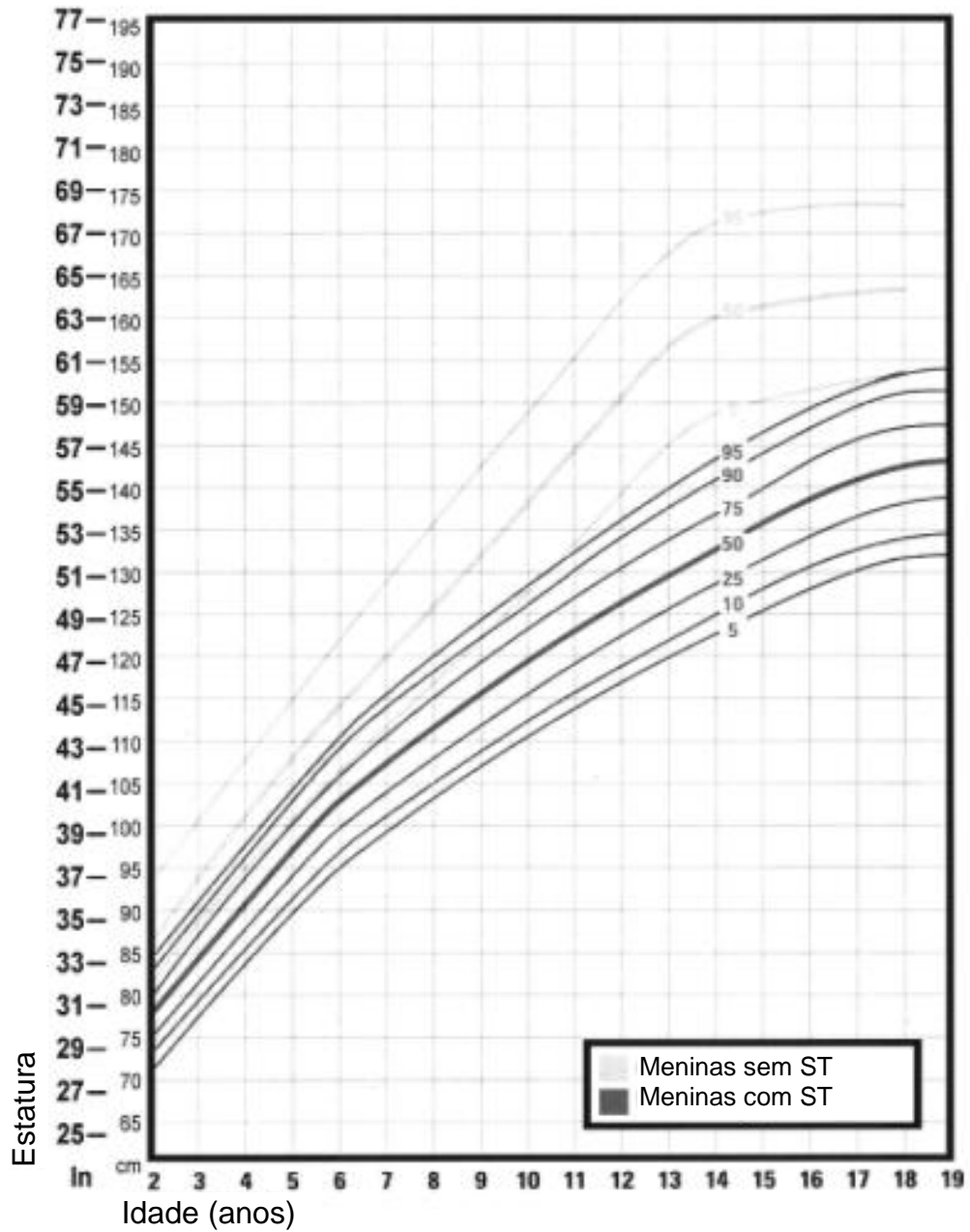
Também foram artigos de conhecimento dos autores, sendo que a atualização da busca resultou na inclusão de 9 novas referências.



Em 01/11/2017, após a publicação da incorporação das apresentações de 15UI, 16UI, 18UI, 24UI e 30UI de somatropina (46), o texto foi revisado e 4 referências incluídas no PCDT.



ANEXO 1



CURVA DE CRESCIMENTO DA SÍNDROME DE TURNER

Figura 1: Curva de crescimento da síndrome de Turner. Adaptado de Lyon (38)



ANEXO 2

CRITÉRIOS DE TANNER PARA EVOLUÇÃO DAS MAMAS

Meninas - Desenvolvimento Mamário



Figura 2. Critérios de tanner para evolução das mamas (Adaptado de Tanner (44), Carel & Léger J (45))