

MINISTÉRIO DA SAÚDE

SÍNDROME DE TURNER

PORTEARIA CONJUNTA SAES/SCTIE/MS
Nº 15, DE 09 DE MAIO DE 2018



DIAGNÓSTICO

Avaliação clínica: inclui as características fenotípicas já descritas, mas a variabilidade do fenótipo pode variar desde baixa estatura isolada até a presença das várias malformações associadas.

Avaliação laboratorial: 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.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídas neste Protocolo as pacientes com diagnóstico de ST 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.

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, que causam instabilidade clínica ou necessidade de internação hospitalar e intervenção cirúrgica;
- doença aguda grave, isto é, que necessite internação e tratamento parenteral 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.

TRATAMENTO

A ST tem seu tratamento basicamente centrado nas manifestações clínicas associadas. Entre as condutas 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.
- Aconselhamento genético.
- Hipoacusia, hipertensão arterial, doenças autoimunes e problemas psicológicos também são comuns e podem requerer tratamento específico

A indução puberal em meninas com insuficiência ovariana é usualmente iniciada entre 11 e 12 anos com baixas doses de estrogênios para não interferir no tratamento com somatropina.

Os progestágenos mais usados são a medroxiprogesterona e a progesterona micronizada, iniciados após o sangramento vaginal ou 2 anos após o início dos estrogênios.

A somatropina, forma biosintética do hormônio de crescimento, tem sido utilizada no tratamento de diferentes causas de baixa estatura, inclusive ST. Há evidências de que o uso desse medicamento aumenta significativamente a velocidade de crescimento e a altura final das pacientes.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Turner (ST) 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. A constituição cromossômica pode ser ausência de um cromossomo X (cariótipo 45,X), mosaicismo cromossômico (cariótipo 45,X/46,XX), além de outras anomalias estruturais do cromossomo X.

As anormalidades típicas da ST 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 pescoco alado, linha posterior de implantação dos cabelos baixa, fáscies típica, tórax alongado 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 coarcação 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.

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
- Q96.8** Outras variantes da síndrome de Turner

CASOS ESPECIAIS

Em caso de doença aguda grave (com necessidade de internação e tratamento parenteral 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.

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 a restabelecer a função tireoideana normal e não impede o tratamento com somatropina.

TRATAMENTO (continuação)

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.

FÁRMACOS	APRESENTAÇÃO	ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO
Somatropina	Injetável: 4UI, 12UI, 15UI, 16UI, 18UI, 24UI e 30UI. Obs: 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.	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. Excepcionalmente doses de até 0,2 UI/Kg/dia podem ser prescritas em casos de baixa velocidade de crescimento e comprometimento da altura final, mantidos níveis de IGF-1 dentro dos valores de normalidade (idealmente menores de +2dp da média para idade).
Estrógenos conjugados	comprimidos de 0,3 mg.	Inicialmente 0,3 mg/dia por via oral em dias alternados (1/10 a 1/8 da dose de adulto). 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.
Medroxi-progesterona	comprimidos de 10 mg.	5-10 mg dos dias 20-30 de ciclo mensal.

TEMPO DE TRATAMENTO

O tratamento com somatropina deverá ser interrompido nas seguintes situações:

- Falha de resposta 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.
- Velocidade de crescimento inferior a 2 cm/ano.

A terapêutica com estrogênios deve ser mantida na vida adulta após ajuste progressivo da dose.

BENEFÍCIOS ESPERADOS

Aumento da velocidade de crescimento e da altura final.

MONITORAMENTO

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 ST.

Consulte o Anexo 1 do PCDT Síndrome de Turner PT nº 15, de 09/05/2018.

Exames laboratoriais para avaliação da glicemia de jejum e função tireoidiana (TSH) e exame radiológico para avaliação da idade óssea devem ser realizados anualmente.

O exame complementar da somatomedina-C ou fator de crescimento insulina símile 1 (IGF-1) deve ser realizado anualmente e sempre que houver necessidade de alteração de dose.

A 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. Outros eventos associados ao uso de somatropina em pacientes com síndrome de Turner incluem escliose, deslizamento da epífise femoral e pancreatite, sendo que a associação com o desenvolvimento de neoplasias e com dissecção/ruptura de aorta permanece controversa.

A monitorização para o tratamento de indução puberal se realiza através do exame clínico de evolução do estádio de Tanner das mamas (Anexo 1 do PCDT completo) a cada 4-6 meses até a observação aquisição da mama adulta, 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.

REGULAÇÃO E CONTROLE

Deverem 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.

É preferível 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.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

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 que consta no protocolo PCDT completo.

As informações inseridas neste material tem a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados no PCDT. A versão completa corresponde a Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS, nº 15, de 09 de maio de 2018. E pode ser acessada em https://www.gov.br/canitec/pt-br/mídias/protocolos/pcdt_síndrome_de_turner.pdf