

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE – UFCSPA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

**Maurício Rouvel Nunes**

**Síndrome de Turner:  
características clínicas e citogenéticas de  
pacientes diagnosticadas em um Serviço  
de Genética Clínica.**

**UFCSPA**  
Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre

**Porto Alegre  
2020**

**Maurício Rouvel Nunes**

**Síndrome de Turner:  
características clínicas e citogenéticas de  
pacientes diagnosticadas em um Serviço  
de Genética Clínica.**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre

Orientador: Dr. Rafael Fabiano Machado Rosa  
Coorientador: Dr. Paulo Ricardo Gazzola Zen

**Porto Alegre  
2020**

### Catálogo na Publicação

Rouvel Nunes, Maurício

Síndrome de Turner: características clínicas e citogenéticas de pacientes diagnosticadas em um Serviço de Genética Clínica. / Maurício Rouvel Nunes. -- 2020. 89 f. : il., graf. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2020.

Orientador(a): Rafael Fabiano Machado Rosa ;  
coorientador(a): Paulo Ricardo Gazzola Zen.

1. Turner syndrome. 2. X chromosome. 3. Karyotype. 4. Clinical Features. 5. Short Stature. I. Título.

## **Agradecimentos**

Aos meus pais, Maurício Prates e Fernanda Rouvel, pelo apoio e incentivo na construção da minha trajetória acadêmica.

Ao meu orientador, professor Rafael Fabiano Machado Rosa, pela dedicação, auxílio e amor por ensinar e por ter me orientado neste trabalho, contribuindo para o meu crescimento profissional e humanístico.

Às minhas amigas, Amanda, Mikeli, Martina, Georgia e Hallana pelo apoio e compreensão durante o período de construção da minha dissertação.

Ao meu companheiro de vida, Gustavo, pela resiliência, amor e apoio emocional durante a construção deste sonho.

Às minhas queridas professoras, Luzia Milão, Rita Caregnato e Simone Canabarro pelo carinho e motivação durante o percurso de cursar o mestrado concomitantemente com a residência multiprofissional.

Às minhas colegas de pós-graduação, Jamile Correia, Ana Paula e Bruna Diniz pela amizade e compartilhamento de saberes e momentos que me auxiliaram a completar este ciclo.

Aos bolsistas de iniciação científica em Genética Clínica, Henry e Tiago, pela dedicação exaustiva no período de coleta de dados dessa dissertação.

Por fim, agradeço a Deus e a doutrina espírita por me amparar durante a construção deste trabalho e por me mostrar que a vida é um processo ininterrupto de ação.

## Resumo da Dissertação

**Introdução:** a síndrome de Turner (ST) é uma condição genética caracterizada pela monossomia total ou parcial do cromossomo X.

**Objetivos:** verificar as características clínicas, citogenéticas e radiológicas de pacientes com ST diagnosticadas em dois Serviços de Genética Clínica de referência da região Sul do Brasil.

**Material e Métodos:** a amostra foi constituída de pacientes diagnosticadas nos Serviços de Genética Clínica da Universidade Federal de Ciências da Saúde (UFCSPA)/Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (SCMPA) e do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV), no período de 1975 a 2019. Para a coleta dos dados, realizou-se uma revisão dos seus prontuários, com preenchimento de protocolo padrão. Os dados foram inseridos em planilha do Excel 2013 e do software SPSS 2.0. Na análise, foram utilizados os testes exato de Fisher bicaudado e o teste t de Student, consideraram-se valores de  $P < 0,05$  como significativos.

**Resultados:** no total, 141 pacientes foram diagnosticadas com ST no período do estudo. Das 59 avaliadas entre 1993 e 2019, a média de idade ao diagnóstico foi de 15,9 anos, sendo que 40,7% possuíam mais de 13 anos. A maior parte delas foi encaminhada pela Endocrinologia (42,4%) e possuía uma constituição cromossômica 45,X (40,7%). Os achados clínicos mais observados foram baixa estatura (82,2%), unhas hipoplásicas/hiperconvexas (61,2%), implantação baixa dos cabelos (52,1%) e cúbito valgo (45,8%). Não houve diferença quanto à presença de baixa estatura ( $P=0,5943$ ), ao número de distúrbios (P=0,143), às regiões anatômicas acometidas ( $P=1,0000$ ) e às malformações identificadas através dos exames de imagem ( $P=1,0000$ ) em relação à existência ou não de uma constituição 45,X. Apenas 12% das pacientes haviam realizado o uso do hormônio de crescimento e 43%, de estrogênios.

**Conclusão:** verificamos que no geral as pacientes com ST estão sendo diagnosticadas tardiamente, o que possui implicações bastante importantes sobre a sua avaliação, manejo e tratamento.

**Palavras-chave:** Síndrome de Turner; Cromossomo X; Cariótipo; Idade ao Diagnóstico; Características Clínicas; Baixa Estatura; Tratamento.

## **Abstract**

**Introduction:** Turner syndrome (TS) is a genetic condition characterized by total or partial monosomy of the X chromosome.

**Aim of study:** to verify the clinical, cytogenetic and radiological characteristics of patients with TS diagnosed in two reference Clinical Genetics Services from Southern region of Brazil.

**Materials and methods:** the sample consisted of patients diagnosed at the Clinical Genetics Services of the Universidade Federal de Ciências da Saúde (UFCSPA)/Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (SCMPA) and the Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV), from 1975 to 2019. For data collection, a review of their medical records was performed, with filling out of a standard protocol. The data were entered into an Excel 2013 spreadsheet and SPSS 2.0 software. In the analysis, the two-tailed Fisher's exact test and the Student's t test were used, and P values <0.05 were considered significant.

**Results:** in total, 141 patients were diagnosed with TS during the study period. From the 59 evaluated between 1993 and 2019, their average age at diagnosis was 15.9 years, with 40.7% being over 13 years old. The major part of them (42.4%) were referred by the Endocrinology and had a chromosomal constitution 45,X (40.7%). The most observed clinical findings were short stature (82.2%), hypoplastic/hyperconvex nails (61.2%), low hair implantation (52.1%) and cubitus valgus (45.8%). There was no difference regarding the presence of short stature ( $P=0.5943$ ), the number of dysmorphia ( $P=0.143$ ), the affected anatomical regions ( $P=1.0000$ ) and the malformations identified through imaging exams ( $P=1.0000$ ) in relation to the existence or not of a constitution 45,X. Only 12% of the patients had used growth hormone and 43% estrogens.

**Conclusion:** we found that in general patients with TS are being diagnosed late, which has very important implications on their evaluation, management and treatment.

**Keywords:** Turner syndrome; X chromosome; Karyotype; Age at Diagnosis; Clinical Features; Short Stature; Treatment.

## Lista de abreviaturas

BE: baixa estatura

BMI: body mass index

COFEN: Conselho Federal de Enfermagem

CoA: coarctação da aorta

DE: diagnóstico de enfermagem

DRs: doenças raras

FISH: hibridização *in situ* fluorescente

GH: hormônio do crescimento

HMIPV: Hospital Materno Infantil Presidente Vargas

IMC: índice de massa corporal

ISONG: International Society of Nurses in Genetics

MS: Ministério da Saúde

NANDA-I: North American Nursing diagnosis Association International

PCDT: protocolo clínico e diretrizes terapêuticas

PHC: Primary Health Care

SCMPA: Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

ST: síndrome de Turner

SS: short stature

TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade

UFCSPA: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

VAB: válvula aórtica bicúspide

VHL: Virtual Health Library (VHL)

## Lista de Figuras

Figure 1. Height and weight presented by the patients from the sample.....	42
Figure 2. Head circumference according to age (light gray circle) and height (dark gray circle).....	43
Graphic 1. Frequency of dysmorphia presented by patients according to the anatomical region (in %)......	44
Graphic 2. Frequency of dysmorphias observed among patients (in %)......	45
Quadro 1. Relação das dismorfias, condições associadas, características definidoras e fatores relacionados com os diagnósticos de enfermagem (DEs) prioritários identificados na amostra, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, 2019.....	62

**Lista de Tabelas**

Tabela 1: Frequência das distormfias associadas à síndrome de Turner (ST) em diferentes estudos.....	14
--	----

## SUMÁRIO

<b>1. REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>12</b>
1.1. Fenótipo e Genótipo na Síndrome de Turner .....	12
1.2. Complicações na Síndrome de Turner.....	14
1.2.1. Complicações Cardiovasculares.....	15
1.2.2. Complicações Autoimunes.....	16
1.2.3. Complicações Musculoesqueléticas.....	16
1.2.4. Complicações do Desenvolvimento Neurológico.....	17
1.3. Diagnóstico e Tratamento.....	18
<b>2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>20</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>23</b>
<b>4. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS .....</b>	<b>24</b>
<b>5. CONCLUSÕES .....</b>	<b>46</b>
<b>6. ANEXOS .....</b>	<b>47</b>
6.1. Parecer do Comitê de Ética da UFCSPA e HMIPV.....	47
<b>7. APÊNDICES.....</b>	<b>54</b>
7.1. Artigo submetido relacionado a dissertação.....	54
7.2. Normas das revistas para submissão.....	71

## 1. REFERENCIAL TEÓRICO

### 1.1 Fenótipo e Genótipo na Síndrome de Turner

A síndrome de Turner (ST) ou síndrome de Ullrich-Turner é uma condição genética caracterizada por baixa estatura, hipogonadismo e pescoço alado. Ela foi descrita de forma sistêmica, em 1938, por Henry Turner. Contudo, desde de 1930 a condição já era conhecida através do relato do Dr. Otto Ullrich de uma menina com características sugestivas de ST. A partir de estudos genéticos envolvendo os cromossomos, a síndrome foi associada em 1959 à monossomia (falta) de um cromossomo sexual (45,X) (Turner, 1938; Ulrich, 1930; Cui X e cols., 2018). A ST possui uma incidência de 1/2500 nascimentos do sexo feminino, sendo que a monossomia do cromossomo X está presente em cerca de 45% dos casos. Além desta constituição, 10-20% das pacientes apresentam um isocromossomo do braço longo do cromossomo X [46,X,i(Xq)], decorrente de uma perda do braço curto e duplicação do braço longo do cromossomo X. Outras alterações também estão associadas à ST e incluem mosaicismos, envolvendo principalmente uma linhagem 45,X associada a uma ou mais linhagens celulares adicionais, algumas das quais podem conter dois cromossomos X normais ou um deles com alguma alteração estrutural (como o i(Xq) descrito anteriormente, o cromossomo X em anel [r(X)] e a deleção de parte de braço curto do cromossomo X [del(Xp)] (Cui X e cols., 2018). Nos estudos realizados no Brasil, a monossomia do cromossomo X foi encontrada em 40-60% das pacientes com ST (Jung e cols., 2010; Araujo e cols., 2010; Miguel e cols., 2011).

Os mecanismos da ST indicam que a monossomia do cromossomo X ocorre devido a erros no emparelhamento dos cromossomos sexuais na meiose materna e paterna. Por outro lado, as alterações que geram o mosaicismo são oriundas da não

disjunção cromossômica nas primeiras divisões do zigoto, ou da perda de partes cromossômicas durante a mitose. Evidências demonstram que não existe uma associação entre a disjunção cromossômica e a idade parental para a ocorrência da ST. Cabe salientar que a ST é a condição genética mais comum entre mulheres e se caracteriza por ser a única monossomia compatível com a vida (Cui X e cols., 2018). As dismorfias ou sinais clínicos da ST são variáveis, em que se destacam como mais frequentes os seguintes, conforme a tabela abaixo:

**Tabela 1.** Frequência das dismorfias associadas à ST descrita em diferentes estudos.

Dismorfias	Araujo e cols. (2010) (%)	Ibarra e Martinez (2016) (%)
Hipoplasia ungueal	78,5	70
Palato ogival	16,6	-
Retrognatismo	4,7	-
Cúbito valgo	22,4	70
Pregas epicântica	9,5	
Nevos pigmentados	-	50
Pescoço alado	33,3	25
Encurtamento do 4º metacarpo	30,9	-
Estrabismo	-	-
Pectus excavatum	-	-
Baixa implantação de cabelos	85,7	80
Baixa implantação de orelhas	19	-
Ptose palpebral	-	11

Algumas dismorfias estão associadas à haploinsuficiência do gene *SHOX*, como a baixa estatura, alterações esqueléticas e anormalidades de boca e deficiências auditivas, sendo que as meninas com baixa estatura necessitam de terapia com hormônio do crescimento. Grande parte das pacientes com ST possui hipogonadismo hipergonadotrófico, necessitando de terapia de reposição hormonal com esteroides sexuais. Assim, a reposição com estrogênio é indicada com o intuito de induzir o desenvolvimento puberal (Cui e cols., 2018; Backeljauw e Klein, 2019).

Cabe salientar que na ST há uma grande variabilidade fenotípica, podendo existir meninas com a forma clássica evidenciadas pelas principais dismorfias descritas, como também aquelas que possuem poucas dismorfias; sendo assim, muitas vezes o diagnóstico de meninas e mulheres com a síndrome ocorre tardiamente e implica no surgimento de complicações de vários sistemas orgânicos. Atualmente, as evidências retratam que não há um cariótipo e fenótipo clássico e que o diagnóstico nem sempre é evidente ou até mesmo quase inexistente, necessitando de uma avaliação clínica e citogenética. Salienta-se que um dos sinais mais importantes é o déficit de crescimento (Cui e cols., 2018). Em estudo brasileiro, evidenciou-se que uma em cada oito meninas com baixa estatura e desenvolvimento neuropsicomotor adequado, encaminhadas a um ambulatório de referência, apresentam diagnóstico de ST, o que corrobora com outros trabalhos (Barros e cols., 2009).

## **1.2. Complicações da ST**

As pacientes com ST possuem uma mortalidade três vezes maior em relação a pacientes que não possuem a doença, devido a uma frequência elevada de doenças cardiovasculares, bem como de doenças autoimunes e musculoesqueléticas (Marqui, 2015).

### 1.2.1 Complicações Cardiovasculares

Os eventos cardiovasculares são um dos principais fatores físicos na ST e acometem em torno de 41% das pacientes com o diagnóstico. As pacientes com ST possuem mais anormalidades cardiovasculares congênitas do que a população sem a síndrome. Entre elas, destacam-se a coarctação da aorta (CoA), a válvula aórtica bicúspide (VAB) e o coração esquerdo hipoplásico (Cobitt e cols., 2019; Prakash, 2019).

Noordman e cols. (2018), estimam que de 12-30% das pacientes com ST possuam VAB e que 7-18%, CoA. Pacientes com VAB podem apresentar estenose e regurgitação aórticas, sendo necessário o diagnóstico precoce devido às complicações na adolescência e na fase adulta. A CoA pode implicar na dissecação aórtica, sendo que jovens com ST possuem um diâmetro aórtico menor e, geralmente, necessitam de uma cirurgia aórtica (Cui e cols., 2018). Estudos indicam uma associação entre a VAB e a CoA com a ocorrência de certas dismorfias, como a presença de linfedema e de aumento de tecido no pescoço, em relação ao cariótipo, e sugerem que a monossomia do cromossomo X (45,X) esteja relacionada com as complicações cardiovasculares. Mas cabe salientar que nesses estudos havia uma alta frequência de pacientes com o cariótipo 45,X (Gotzsche e cols., 1994; Loscalzo e cols., 2005;). Assim, há lacunas acerca da relação entre as dismorfias e o cariótipo com a presença de doenças cardiovasculares. Em um estudo realizado nos Países Baixos, não foi encontrada uma associação entre o cariótipo e as malformações cardíacas (Noordman e cols., 2018).

### 1.2.2. Complicações Autoimunes

As pacientes com ST têm alto risco de desenvolvimento de doenças autoimunes, sendo a mais comum a da tireoide. Estima-se que a disfunção tireoidiana esteja presente em mais de 30% das meninas com o diagnóstico, em especial a tireoidite de Hashimoto. Outras doenças autoimunes podem estar presentes nessas pacientes, como a artrite reumatoide, o vitiligo, o *diabetes mellitus*, a miastenia gravis e a doença celíaca, sendo que em um estudo de coorte realizado com pacientes com ST foi encontrado uma frequência de 5% desta última doença (Mortensen e cols, 2009). Acredita-se que a monossomia do cromossomo X e suas variantes em mosaico exerçam um efeito permissivo. No entanto, nos estudos realizados não existe uma associação entre o número de células com a constituição 45,X e a disfunção tireoidiana. Portanto, o acompanhamento através de exames laboratoriais acerca da função tireoidiana é de grande importância em pacientes com o diagnóstico de ST (Dias, 2007).

### 1.2.3. Complicações musculoesqueléticas

As principais alterações musculoesqueléticas descritas na ST são o cúbito valgo, o encurtamento dos metacarpianos e dos metatarsianos (em especial os quartos), o palato ogival, a micrognatia e as alterações da arcada dentária. A desmineralização é uma característica importante entre essas pacientes. Há uma frequência maior de doenças como osteoporose e fraturas ósseas, sendo observadas principalmente fraturas envolvendo os metacarpos e o colo do fêmur, sendo o risco maior em mulheres com mais de 55 anos. Cerca de 16% das pacientes com ST apresentam alguma fratura óssea,

sendo que metade dessas pacientes a apresentam com mais de 45 anos (Landin-Wilhelmsen e cols., 1999).

#### **1.2.4. Complicações no Desenvolvimento Neurológico**

As dismorfias físicas na ST já estão bem relatadas, embora haja uma heterogeneidade significativa entre as pacientes portadoras da síndrome. No que tange ao funcionamento cognitivo, as pacientes com ST estão dentro da faixa média. No entanto, identifica-se que as meninas portadoras da síndrome possuem uma fraqueza relativa em habilidades visuoespaciais, matemática e velocidade de processamento. Além disso, podem ter déficits de funcionamento executivo, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e sintomas de ansiedade (Green e cols., 2015). Em um estudo multicêntrico, realizado por Robinson e cols. (1990) com bebês nos Estados Unidos da América, Canadá e Reino Unido, verificou-se que no subgrupo com diagnóstico de ST foi observado atraso nos domínios do desenvolvimento, especialmente no motor fino e na habilidades de linguagem. Nas pacientes com ST, múltiplos domínios no perfil neuropsicológico podem estar acometidos e essas meninas correm o risco de ter diferentes déficits neuropsicológicos e socioemocionais que, por meio da interação entre si, podem gerar uma variabilidade do fenótipo neuropsicológico geral nestas pacientes (Huta-Lee, 2019). Destacam-se os seguintes riscos neuropsicológicos: velocidade de processamento cerebral lenta, déficit no funcionamento executivo, atrasos de desenvolvimento, fraqueza visual nas habilidades espaciais, depressão, ansiedade, déficits no planejamento motor, dificuldades de aprendizado e matemática, dentre outras. Atualmente, protocolos sobre o manejo com pacientes com ST trazem a descrição acerca do seu quadro e identificam que intervenções educacionais e emocionais são importantes,

devido às situações emocionais enfrentadas por elas, como o isolamento social, a imaturidade e a ansiedade (Gravholt e cols., 2017).

### 1.3. Diagnóstico e Tratamento

As anormalidades cromossômicas em geral podem ser detectadas durante o período pré-natal, através de métodos de diagnóstico como cariótipo fetal através da biópsia de vilosidades coriônicas ou a amniocentese. A ultrassonografia é um dos métodos que possuem maior probabilidade de detectar a ST durante a gravidez. No primeiro trimestre, pode ser observado um aumento da medida da translucência nucal em fetos com ST. Este achado não é exclusivo da síndrome, podendo também ser observado nas trissomias autossômicas. No entanto, a presença de higroma cístico, além de sinais sugestivos de polidrâmnio, oligodrâmnio, retardo no crescimento, braquicefalia, coarctação da aorta e anomalias renais, fazem a probabilidade do diagnóstico de ST aumentar durante o pré-natal (Gravholt e cols., 2017).

O diagnóstico de ST inclui a identificação de características fenotípicas e tem como exame definitivo, o cariótipo. A constituição cromossômica mais frequentemente encontrada é a monossomia do cromossomo X (45,X), mas pode haver também a presença do isocromossomo do braço longo do X, mosaicismos, deleções do braço curto do cromossomo X, cromossomo X em anel, dentre outros. Todos as pacientes com suspeita de ST devem ter um padrão de cariótipo com análise de pelo menos 20 células, conforme o *College of Medical Genetics*. Com isso, pode-se identificar pelo menos 10% dos casos de mosaicismo no sangue, com uma confiança de 95% (Wolff e cols., 2010). Caso haja uma forte suspeita de mosaicismo, mas que não seja demonstrada no cariótipo padrão, podem-se incluir metáfases adicionais, ou estudos de hibridização *in situ* por

fluorescência (FISH). Embora o cariótipo do sangue seja o mais recomendado, uma segunda alternativa são os fibroblastos da pele ou as células da mucosa (Hook e Warburton, 2014). O cariótipo é recomendado em pacientes que apresentam sinais típicos, como retardo de crescimento, alterações endocrinológicas (como intolerância à glicose, *diabetes mellitus* tipo 2 e hipotireoidismo) hipertensão arterial sistêmica, anormalidades hepáticas e gastrintestinais, além de oftalmológicos (como miopia e estrabismo), craniofaciais (alterações na boca e nas orelhas), cervicais, esqueléticas, cardiovasculares e neurocognitivas (Gravholt e cols., 2017).

Na ST recomenda-se iniciar o tratamento com hormônio do crescimento (GH) por volta dos quatro a seis anos e preferencialmente antes dos treze, desde que haja evidência de baixa estatura e crescimento deficiente durante pelo menos seis meses. A oxandrolona pode ser utilizada a partir dos dez anos (Gravholt e cols., 2017). No Brasil, a rede pública de saúde disponibiliza tratamento com GH em pacientes que possuem o diagnóstico de ST e que tenham idade mínima de dois anos e idade óssea abaixo de quatorze anos. No entanto, em um estudo brasileiro evidenciou-se um diagnóstico tardio entre as pacientes com ST, com uma média de idade de 11,8 anos, o que está acima de outros países (Miguel e cols., 2011). Para o tratamento da baixa estatura, disponibiliza-se somatropina injetável, que é uma forma biossintética do GH, que em doses suprafisiológicas induz o crescimento nessas pacientes. Para indução puberal, utilizam-se estrogênios conjugados e medroxiprogesterona (Ministério da Saude, 2013).

## 2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Araújo CD , Galera BB , Galera MF , De Medeiros SF. Clinical and cytogenetic aspects of the Turner syndrome in the Brazilian Western region. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010 Aug;32(8):381-385.
- Araújo CD , Galera BB , Galera MF, Medeiros SF. Clinical and cytogenetic aspects of the Turner syndrome in the Brazilian Western region. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010 Aug;32(8):381-5.
- Backeljauw P , Klein K. Sex hormone replacement therapy for individuals with Turner syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019 Mar;181(1):13-17.
- Barros BA , Maciel GAT , De Mello MP , Coeli FB , Carvalho AB , Viguetti CN *et al.* A inclusão de novas técnicas de análise citogenética aperfeiçoou o diagnóstico cromossômico da síndrome de Turner. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009 Dec;53(9):1137-1142.
- Corbitt H , Gutierrez J , Silberbach M , Maslen CL. The genetic basis of Turner syndrome aortopathy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019 Mar; 181(1):117-125.
- Cui X , Cui Y , Shi L , Luan J , Zhou X , Han J. A basic understanding of Turner syndrome: Incidence, complications, diagnosis, and treatment. *Intractable Rare Dis Res.* 2018 Nov;7(4):223-228.
- Dias , MRS. Revendo os estigmas tiroidianos na Síndrome de Turner. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007 Apr;51(3):371-372.
- Gotzsche CO , Krag-Olsen B , Nielsen J , Sorensen KE , Kristensen BO. Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner's syndrome. *Arch Dis Child.* 1994 Nov;71(5):433–436.
- Gravholt CH , Andersen NH , Conway GS , Dekkers OM , Geffner ME. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 2017 Sep;177(3):G1-G70.
- Green T, Bade Shrestha S , Chromik LC , Rutledge K , Pennington BF , Hong DS , Reiss AL. Elucidating X chromosome influences on Attention Deficit Hyperactivity Disorder and executive function. *J Psychiatr Res.* 2015 Sep;68:217-25.

- Hook EB , Warburton D. Turner syndrome revisited: review of new data supports the hypothesis that all viable 45,X cases are cryptic mosaics with a rescue cell line, implying an origin by mitotic loss. *Hum Genet.* 2014 Apr;133(4):417-24.
- Hutaff-Lee C , Bennett E , Howell S , Tartaglia N. Clinical developmental, neuropsychological, and social–emotional features of Turner syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019 Mar;181(1):126-134.
- Ibarra-Ramírez M, Martínez-de-Villarreal LE. Clinical and genetic aspects of Turner's syndrome. *Medicina Universitaria.* 2016;18(70):42-48.
- Jung MP , Amaral JL , Fontes RG , Costa AT , Wuillaume SM , Cardoso MH. Diagnosis of Turner's Syndrome: the experience of the Rio de Janeiro State Institute of Diabetes and Endocrinology between 1970 and 2008. *Rev Bras Saude Mater Infant.* 2010 Jan-Mar;10(1):117-124
- Landin-Wilhelmsen K , Bryman I , Windh M , Wilhelmsen L. Osteoporosis and fractures in Turner syndrome–importance of growth promoting and oestrogen therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999 Oct;51(4):497-502.
- Loscalzo ML , Van PL , Ho VB , Bakalov VK , Rosing DR , Malone CA *et al.* Association between fetal lymphedema and congenital cardiovascular defects in Turner syndrome. *Pediatrics.* 2005 Mar;115(3):732-5.
- Marqui , ABT. Síndrome de Turner e polimorfismo genético: uma revisão sistemática. *Rev paul pediatri.* 2015 Feb;33(3):363-370.
- Miguel Neto J, Marini SH, Faria AP, Guerra Júnior G, Guerra AT. Variables associated with diagnostic delay in Turner syndrome. *Rev paul pediatri.* 2011 Jan-Mar;29(1):67-72.
- Ministério da Saúde (BR). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Síndrome de Turner. Brasil: Ministério da saúde; 2013. – retirado em 29 de Julho de 2019. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/03/pcdt-sindrome-de-turner-livro-2010.pdf>
- Mortensen KH , Cleeman L, Hjerrild BE , Nexø E , Loc H, Jeppesen EM *et al.* Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome–influence of age. *Clin Exp Immunol.* 2009 May;156(2):205-10.
- Noordman I , Duijnhouwer A , Kapusta L , Kempers M , Roeleveld N , Schokking M , Smeets D , Freriks K *et al.* Phenotype in girls and women with Turner syndrome:

Association between dysmorphic features, karyotype and cardio-aortic malformations. *Eur J Med Genet.* 2018 Jun;61(6):301-306.

Prakash SK. The impact of somatic mosaicism on bicuspid aortic valve and aortic dissection in Turner Syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019 Mar;181(1):7-12.

Robinson A , Bender BG , Linden MG. Summary of clinical findings in children and young adults with sex chromosome anomalies. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1990;26(4):225-8.

Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1938 Nov;23(5):566-574.

Ullrich O. Über typische Kombinationsbilder multipler Abartungen . *Eur J Pediatr.* 1930 Mar;49(3):271-276.

Wolff DJ , Van Dyke DL , Powell CM. Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genet Med.* 2010 Jan;12(1):52-5.

### **3. OBJETIVOS**

Verificar as características clínicas, radiológicas e citogenéticas de pacientes com Síndrome de Turner diagnosticadas em dois hospitais de referência no Sul do Brasil

#### 4. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS

**“Turner syndrome: clinical and cytogenetic characteristics of patients diagnosed in a Clinical Genetics Service”**

**Autores:**

Maurício Rouvel Nunes, Tiago Godói Pereira, Henry Victor Dutra Correia, Simone Travi  
Canabarro, Paulo Ricardo Gazzola Zen, Rafael Fabiano Machado Rosa

Artigo submetido para publicação na Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

**Turner syndrome: clinical and cytogenetic characteristics of patients diagnosed in a  
Clinical Genetics Service**

**Authors:**

Maurício Rouvel Nunes<sup>1</sup>, Tiago Godói Pereira<sup>2</sup>, Henry Victor Dutra Correia<sup>3</sup>, Simone Travi Canabarro<sup>3</sup>, Paulo Ricardo Gazzola Zen<sup>4,5</sup>, Rafael Fabiano Machado Rosa<sup>4,5</sup>.

<sup>1</sup>Postgraduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>2</sup>Graduation in Medicine, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>3</sup>Graduation in Physiotherapy, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>4</sup>Department of Nursing, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Rio Grande do Sul, RS, Brazil

<sup>5</sup>Graduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>6</sup>Clinical Genetics, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

**Corresponding author:**

Rafael Fabiano Machado Rosa - Clinical Genetics- UFCSPA/CHSCPA

Rua Sarmento Leite, 245/403 – Centro, Porto Alegre, RS, Brazil.

Zip Code: 90050-170      Phone: 55-51-33038771      Fax: 55-51-33038810

E-mail: [rfmrosa@gmail.com](mailto:rfmrosa@gmail.com)

**ABSTRACT**

**OBJECTIVE:** To verify the clinical and karyotypic characteristics of patients diagnosed with Turner syndrome (TS) at a clinical genetics reference service in southern Brazil.

**METHODS:** This is a cross-sectional and retrospective study. The sample consisted of 59 patients with TS diagnosed at Clinical Genetic Services of the Universidade Federal de Ciências da Saúde (UFCSPA)/Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (SCMPA) and at Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV), from 1993 to 2019. A review of their medical records was performed with filling of a standard protocol. **RESULTS:** The average age of the patients at diagnosis was 15.9 years, and 40.7% were over 13 years old. The major part of them (42.4%) were referred by the Endocrinology and had a constitution 45,X (40.7%). The most common clinical findings were short stature (82.2%), hypoplastic/hyperconvex nails (61.2%), low-set posterior hair implantation (52.1%) and cubitus valgus (45.8%). There was no difference regarding the presence of short stature ( $P=0.5943$ ), number of dysmorphia ( $P=0.143$ ), anatomical regions affected and malformations identified by the imaging exams ( $P=1.0000$ ) regarding the presence or not of a constitution 45,X. Only 12% of the patients had used growth hormone and 43% estrogen. **CONCLUSION:** we found that, in general, patients with TS are being diagnosed late. This has important implications for your treatment. In addition, only a small portion of the patients are undergoing further examination or evaluation, which appears to be leading to an underdiagnosis of many abnormalities.

**Keywords:** Turner Syndrome; Genetic Diseases; Karyotype; Diagnostic techniques and procedures; X chromosome.

## RESUMO

**OBJETIVO:** verificar as características clínicas e cariotípicas de pacientes diagnosticadas com síndrome de Turner (ST) em um serviço de referência de genética clínica do sul do Brasil. **MÉTODOS:** Este é um estudo transversal e retrospectivo. A amostra foi constituída de 59 pacientes com ST diagnosticados nos Serviços de Genética Clínica da Universidade Federal de Ciências da Saúde (UFCSPA)/Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (SCMPA) e do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV), no período de 1993 a 2019. Realizou-se uma revisão dos seus prontuários, com preenchimento de um protocolo padrão. **RESULTADOS:** A média de idade das pacientes ao diagnóstico foi de 15,9 anos e 40,7% possuíam mais de 13 anos. A maior parte (42,4%) veio encaminhada pela Endocrinologia e possuía uma constituição 45,X (40,7%). Os achados clínicos mais comuns foram a baixa estatura (82,2%), as unhas hipoplásicas/hiperconvexas (61,2%), a implantação baixa dos cabelos (52,1%) e o cúbito valgo (45,8%). Não houve diferença quanto à presença de baixa estatura ( $P=0,5943$ ), ao número de dismorfias ( $P=0,143$ ), às regiões anatômicas acometidas e às malformações identificadas através dos exames de imagem ( $P=1,0000$ ) quanto à presença ou não de uma constituição 45,X. Apenas 12% das pacientes fizeram uso do hormônio de crescimento e 43%, de estrogênios. **CONCLUSÃO:** verificamos que no geral as pacientes com ST estão sendo diagnosticadas tardiamente. Isso possui importantes implicações sobre o seu tratamento. Além disso, somente uma pequena porção das pacientes está sendo submetida a algum exame ou avaliação complementar, o que parece estar levando a um subdiagnóstico de muitas alterações.

**Palavras-chave:** Síndrome de Turner; Doenças Genéticas Inatas; Cariótipo; Técnicas de Diagnóstico e Procedimentos; Cromossomo X

## INTRODUCTION

Turner syndrome (TS), or Ullrich-Turner syndrome, is a genetic condition clinically characterized by findings such as short stature, hypogonadism, and webbed neck, broad thorax, and dysplastic nails.<sup>1</sup> It has an incidence of 1/2500 female births. Among the TS-associated chromosomal constitutions, the most common is the X chromosome monosomy, which is present in about 45% of cases. Another frequent abnormality is the long arm isochromosome of the X chromosome (10-20% of cases), which occurs due to a loss of the short arm and duplication of the X chromosome long arm. Other constitutions consist of cases of mosaicism involving a 45,X lineage associated with one or more additional cell lines, ring X chromosome, and short arm partial deletion of the X chromosome.<sup>2,3</sup>

Some clinical features are associated with *SHOX* gene haploinsufficiency, such as short stature and skeletal anomalies, which can be treated with growth hormone. Patients with TS usually also present hypergonadotropic hypogonadism due to ovarian failure and require hormone replacement therapy with sex steroids.<sup>3</sup> It is noteworthy that in TS there may be a great variability of clinical findings, and there may be girls with the classic form evidenced by the main dysmorphia already described, as well as those with few findings. Thus, girls and women with the syndrome often may go unnoticed, presenting a late diagnosis, that has important implications for her management and treatment. Growth deficit without a known cause is considered one of the most important TS findings that could draw attention to its diagnosis by performing karyotypic evaluation.<sup>4</sup>

Thus, the aim of this study was to verify the clinical and karyotypic characteristics of patients diagnosed with TS in a reference service of clinical genetics in southern Brazil, in order to identify findings that may assist mainly in their early diagnosis.

## METHODS

It is a cross-sectional and retrospective study. The sample consisted of 59 patients diagnosed with TS at the Clinical Genetics Services of Universidade Federal de Ciências da Saúde (UFCSPA)/Santa Casa de Misericórdia of Porto Alegre (SCMPA) and the Presidente Vargas Maternal Infant Hospital (HMIPV), from 1993 to 2019. Patients with records presenting incomplete clinical description were excluded. The study was approved by the Ethics Committees of the UFCSPA (protocol number 2.230.086) and of HMIPV (protocol number 2.326.171). This paper was written according to the guidelines for reporting observational epidemiological studies (STROBE).

For data collection, a review of their records was performed by filling in a standard protocol. Data collected consisted of age at diagnosis; reason and specialty of referral; evaluation period; GTG-banding karyotype result performed from a peripheral blood sample; dysmorphological physical examination with anthropometric measurements and description of the dysmorphia and secondary sexual characteristics; use of growth hormone and estrogen therapy, and presence of associated diseases and abnormalities identified through complementary imaging examinations and expert assessments. Patients were classified according to age at diagnosis: 0 to <2 years; 2 to 13 years, and >13 years.<sup>5</sup> For this, we considered the starting ages recommended by the Ministry of Health (MS) from Brazil for hormone treatments.<sup>6</sup> The evaluation period was divided between patients attended between 1993 and before 2006, and between 2006 and 2019. As for karyotypes results, the patients were separated into those with and without the chromosomal constitution 45,X. The height and weight of the patients were evaluated using standard growth curves for females.<sup>7</sup> Microcephaly was reported in relation to age (absolute microcephaly) and height (relative or true microcephaly). To evaluate the body mass index (BMI), we used the virtual calculator of the Virtual Health Library (VHL) - Primary Health

Care (PHC) of the MS and, considering the age of the patient (child or adult). The patients were classified according to BMI value in low, adequate or normal weight, overweight and obesity (<https://aps.bvs.br/apps/calculadoras/?page=7> and <https://aps.bvs.br/apps/calculadoras/?page=6>). Dysmorphia were divided according to the affected anatomical region.<sup>8</sup> The description of the secondary sexual characters followed that described in Tanner's stages.<sup>9</sup> Malformations identified through complementary imaging examinations and expert assessments were classified according to the body system involved.

Data processing and analysis were performed using the softwares Microsoft® Excel 2013 and SPSS Statistics for Windows, version 2.0 (IBM Corp, Armonk, NI, USA). In the analysis, we used the two-tailed Fisher exact test and the t-test for mean comparisons.  $P < 0,05$  values were considered as significant.

## RESULTS

The sample consisted of 59 patients, ranging in age from 1 month to 34 years (mean of 15.9 years and median of 10.6 years). As for age, 16 patients (27.1%) were aged from 0 to <2 years; 19 (32.2%) between 2 and 13 years, and 24 (40.7%) >13 years. It is noteworthy that a significant number of patients already had >13 years old, i.e., they were beyond the age indicated for treatment with growth hormone. As for referral, the major part of the patients were referred by the Endocrinology (n=25 - 42.4%). Of the remaining, 11 (18.7%) came from Pediatrics, 10 (16.9%) from Gynecology, 5 (8.5%) from Neonatology, 4 (6.8%) from Genetics, 1 (1.7%) from Gastroenterology and 1 (1.7%) from Cardiology. From the patients aged 0 to 13 years (n=35), only a small portion of them were referred by pediatricians (25.7%). Thirty-two patients (54.2%) have already been referred with suspicion of TS. Others have had secondary amenorrhea (n=7 - 11.9%), multiple

malformations (n=4 - 6.8%), primary amenorrhea (n=3 - 5.1%) and growth retardation (n=3 - 5.1%). It is noteworthy that 1 patient (1.7%) was referred due to suspicion of an inborn metabolism error. The evaluation period ranged from 1993 to 2019, and 45 patients (76.3%) were attended between 1993 and before 2006 and 14 (23.7%) between 2006 and 2019. As for the chromosomal constitutions observed, the most common was 45,X (n=24 - 40.7%). Other included 45,X/46,X,i(X)(q10) (n=4 - 6.8%), 45,X/46,X,r(X) (n=4 - 6.8%), 45,X/46,XX (n=3 - 5.1%), 46,X,del(Xq) (n=3 - 5.1%) and 46,X,del(Xp) (n=2 - 3.4%). The total number of analyzed cells ranged from 18 to 116 (average of 29.7). Structural changes of the X chromosome were observed in 27 cases (45.8%) and mosaicism in 26 (44.1%).

Short stature was present in 82.2% of the patients (Figure 1). In 5.4% of them, the short stature was the only clinical finding evidenced and in 8.1% there was the description of up to 2 associated dysmorphia. From the patients with absolute microcephaly (27.7%), none of them had true microcephaly (Figure 2). As for weight, the body mass index (BMI) showed that 14.3% had overweight and 25.7% were obese (Figure 1). As for the anatomical regions, the most affected were skin and phaneros (83.4%), limbs (70.8%) and neck (53.1%) (Graphic 1). As for dysmorphia, the most frequently described on the physical examination were hypoplastic/hyperconvex nails (61.2%), low hair posterior implantation (52.1%) and cubitus valgus (45.8%) (Graphic 2). When comparing the presence of short stature between patients with and without the constitution 45,X, we did not find a significant difference (P=0.5943). Patients with or without constitution 45,X also did not show a significant difference when comparing the number of dysmorphia per patient (P=0.143). We did not find a significant association between the presence of short stature and the occurrence of overweight/obesity (P=1.0000).

When comparing the affected anatomical regions of patients with and without constitution 45,X, we did not observe a significant association between any of them.

However, there appeared to be a tendency in relation to the involvement of eyes ( $P=0.0595$ ) and neck dysmorphia ( $P=0.0753$ ) with the constitution 45,X. Analyzing the dysmorphia lonely, we also did not verify an association.

As for treatment, from the 33 patients with indication for growth hormone use, only 12% did so, and for estrogen, only 43%. Fifteen patients from the total sample (25.9%) were prepubescent. From the patients aged  $\geq 12$  years, most had Tanner P1 stage for pubic hair (55%). The others presented P2 (15%), P3 (5%), P4 (10%) and P5 (15%). As for breast development, a large number of patients (70%) was in stage M1 (from the remaining, 6% was in M2, 12% in M3, 3% in M4 and 6% in M5).

As for malformations identified through imaging exams, 30.5% of the patients presented alterations. These included neural tube defects ( $n=1$ ), as well as cardiac ( $n=9$ ), musculoskeletal ( $n=2$ ) and urinary tract abnormalities ( $n=3$ ). We did not find a relationship between the presence of these malformations and the chromosomal constitution 45,X ( $P=1.0000$ ).

It was noteworthy that only a small portion of the sample patients underwent some additional examination or evaluation, including those that are part of the follow-up protocol of patients with TS: 6.8% underwent head computed tomography scan, 3.4% electroencephalogram, 8.5% skull radiography, 6.8% spine radiography, 33.9% hand and wrist radiography, 22% echocardiography, 30.5% abdominal ultrasound, 1.6% abdominal and pelvic computed tomography scan, and 25.4% pelvic ultrasound. As for the evaluations, the cardiac was performed in only 13.6% of the patients, the endocrinological in 10.2%, the otorhinolaryngological in 10.2%, ophthalmic in 6.8%, nephrological in 5% and gynecological in 5%.

## DISCUSSION

Rare diseases (RDs) are characterized by a wide diversity of signs and symptoms and can be chronic, progressive, degenerative and even disabling, affecting the quality of life of families and individuals. Their definition is associated with their frequency, so they are defined as those affecting up to 1.3 people per 2,000 individuals, or 65 people per 100,000 individuals. It is noteworthy that more than 80% of them derive from genetic causes, and among them is TS. In Brazil, there are guidelines for comprehensive care for rare disease patients, allowing the organization of access to diagnostic and therapeutic resources. Therefore, these patients with TS have a clinical protocol and therapeutic guideline (PCDT) that establishes the diagnostic criteria and the management and treatment algorithm.<sup>10</sup>

As for the age of diagnosis, we found in our study that the average was higher than that of a Brazilian study<sup>11</sup> carried out in São Paulo with an average of 12 years and also of works performed in Europe.<sup>12,13</sup> We also highlight that 40.7% of our sample was diagnosed with more than 13 years old, which is in agreement with another study conducted in southeastern Brazil, which found a frequency up to 70%.<sup>14</sup> Thus, we found that the diagnosis of TS is being made late, which makes impossible to perform important treatments, such as the one with growth hormone that is recommended by the Healthy Ministry (HM) from Brazil, as well as directly influence the evaluation and even prognosis of patients, as it makes them not properly investigated, even following the PCDT protocol and, consequently, may present complications resulting from abnormalities involving, for example, internal organs, lack of investigation, as well as the detection of other comorbidities. We emphasize the importance of pediatricians and health professionals who treat children to pay attention to the possibility of girls who have short stature of

undefined cause, regardless of having other associated dysmorphia, having TS. For referrals, we noticed that only a small part of the patients were referred by pediatricians.<sup>15</sup>

From the referred patients, more than half of them had suspected TS, and secondary amenorrhea was the main reason for referral. However, in other studies, short stature is described as the main reason.<sup>16</sup> This finding in our study corroborates the late age of referral and diagnosis of these patients, suggesting that perhaps finding short stature among girls may be undervalued, since non-physiological amenorrhea is a finding present only in late adolescence and most of adulthood (excluding menopause).

In the literature, karyotype 45,X is the main chromosomal constitution described among patients with TS (40-50%),<sup>17</sup> a finding similar to that observed among our patients. As for mosaicisms, they have variable frequencies, which usually oscillate from 9-56%.<sup>18</sup> Fitting the finding in our study (44.1%), what we believe may be related to the average number of cells analyzed, which in our case was 29.7 (the American College of Medical Genetics recommends that all individuals with suspected TS should have a 20-cell karyotype evaluated).<sup>19</sup>

Structural alterations can be found in up to 31% of the patients, such as the presence of the ring X chromosome and the deletion of the long arm of the X chromosome.<sup>20</sup> In our study, this result was found in 45.8% of the patients, and 6% had chromosomal constitutions with mosaicism and presence of structural alterations. We highlight in our sample the presence of patients with deletion of the short and long arm of the X chromosome, and it has been established in the literature that the first abnormality is associated with short stature and musculoskeletal alterations.<sup>21</sup>

Short stature (SS) was present in 82.2% of our sample, but we found that there are no differences between patients with or without chromosomal constitution 45,X in relation to it and also in the occurrence of overweight/obesity, corroborating with another Egyptian

study.<sup>22</sup> In our study, 13.5% of the patients had up to two dysmorphia, including SS, so it is important to highlight that it is the most characteristic finding of TS patients. In our study, only 12% of the patients had performed the correct use of growth hormone, much lower than the Albanian study<sup>23</sup>, which identified it in 54.3% of the patients, showing the impact that late diagnosis has over the treatment of patients with ST. Growth hormone treatment in ST patients has been shown to be effective and is preferably indicated between 4-6 years of age and treatment initiation before 12-13 years.<sup>24</sup>

We also did not find patients with true microcephaly, however, it is important to draw attention because when taking into consideration only age (absolute microcephaly) we have almost one third of patients with lower than expected head circumference, thus often leading to a wrong diagnosis. Microcephaly is uncommon in TS, and only a few cases have been reported in the literature.<sup>25</sup> As for body weight, our patients' BMI was higher than that found in the Ukrainian national study<sup>26</sup>, which found overweight in 13.8% and obesity in 6.9% of patients. In our study, 14.3% and 25.7% of the patients were overweight and obese, respectively. Points out the importance of having endocrinological and nutritional follow-up of these patients, since the frequency of overweight and obesity is higher in TS patients than in the general population.<sup>27</sup>

As for phenotypic manifestations, low posterior hair implantation, cubitus valgus and hyperconvex nails were the most frequently observed in our sample, meeting the findings described in studies in both Mexico and Brazil.<sup>28,29</sup> The tendency in our study to have a higher frequency of dysmorphia involving the eye and neck regions is noteworthy. However, we did not find an association when comparing patients with or without a chromosomal constitution 45,X in relation to the affected anatomical region and dysmorphia. In the Brazilian study by Bispo et al.<sup>29</sup> the researchers found a tendency that patients with X-chromosome monosomy would have more severe phenotypes. However,

the genotype-phenotype correlation of the dysmorphia described between patients with or without chromosomal constitution 45,X is still incipient, which corroborates with our findings.

In our study, it is also noteworthy that of the patients aged 12 years and older, 55% were in Tanner P1 stage in relation to pubic hair and 70% in M1 in relation to breast development, which matches the another finding found in our sample, in which only 43% of the patients underwent estrogen therapy. This result is of concern, as non-treatment has other important implications, including the development of osteoporosis.<sup>30</sup> Thus, these patients are either not being properly managed or are not adhering to the proposed treatment.

TS is associated with several abnormalities that affect the organ systems. Cardiovascular abnormalities are reported in 50% of adult and 30% of pediatric patients. In our study, they were the most frequently found in imaging studies performed by patients, which was consistent with previous reports.<sup>31,32</sup> However, only 22% of patients underwent an echocardiographic evaluation, which contrasts sharply with the established recommendation that all patients with TS should perform this evaluation at the time of diagnosis, as cardiovascular abnormalities are considered one of the main causes of death among them.<sup>33</sup> The complementary exams, such as hand and wrist radiography and renal ultrasound, also had a low frequency of achievement in the sample (33.9% and 25.4%, respectively). It should be noted that these tests are also recommended for patients with TS, and, for example, hand and wrist radiography is indicated by the MH within the follow-up of patients with TS, i.e., there is a recommendation that the examination be performed periodically. In addition, renal anomalies may be silent or asymptomatic and may have the potential to lead to renal failure and even need for transplantation.<sup>34</sup>

## CONCLUSION

Thus, we conclude from our sample data that the largest proportion of TS patients have a chromosomal constitution 45,X, which is in agreement with the literature, and that they are being late diagnosed, often in adulthood. This has, as we have seen, important implications over the growth hormone therapy and the estrogen use, which can lead to severe complications, such as osteoporosis. In addition, screening and control examinations of these patients, such as performance of echocardiography and abdominal ultrasound, are being poorly made, leading to an underdiagnosis of abnormalities involving internal organs, such as congenital heart diseases or renal malformations. This can have important consequences, especially on the quality of life and even survival of these patients. Therefore, awareness of the diagnosis and findings commonly observed in TS may provide an early identification and better management of clinical conditions associated.

## REFERENCES

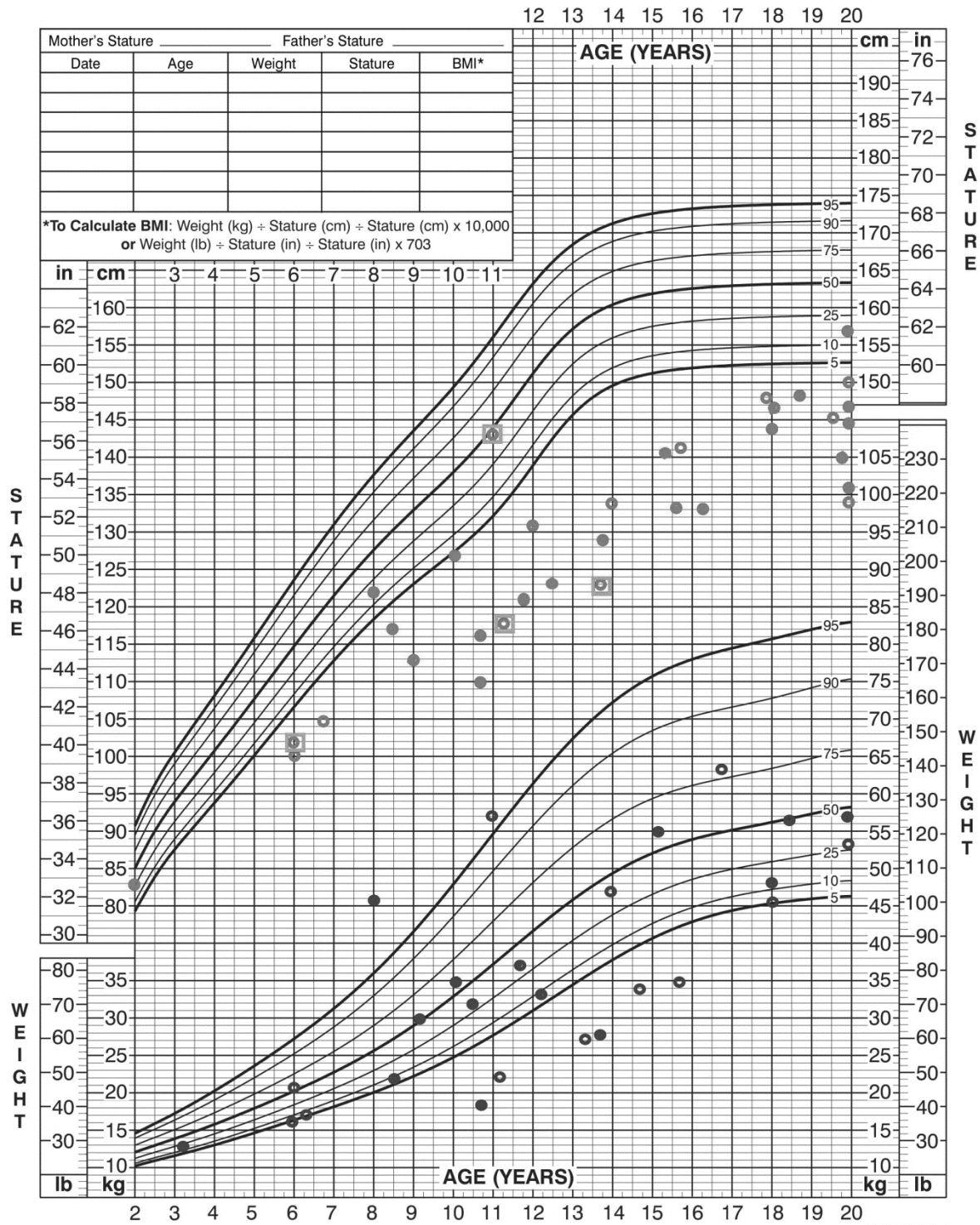
1. Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(4):1487–1495. doi: 10.1210/jc.2009-0926
2. Miguel NJ, Marini SH, Faria AP, Guerra Júnior G, Guerra AT. Variables associated with diagnostic delay in Turner syndrome. *Rev paul pediatr* 2011;29(1):67-72. doi: 10.1590/S0103-05822011000100011
3. Backeljauw P, Klein K. Sex hormone replacement therapy for individuals with Turner syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2019;181(1):13-17. doi: 10.1002 / ajmg.c.31685
4. Cui X, Cui Y, Shi L, et al. A basic understanding of Turner syndrome: Incidence, complications, diagnosis, and treatment. *Intractable Rare Dis Res* 2018;7(4):223-228. doi: 10.5582/irdr.2017.01056

5. Carvalho AB, Lemos-Marini SHV, Guerra-Junior G, Maciel-Guerra AT. Clinical and cytogenetic features of 516 patients with suspected Turner syndrome - a single-center experience. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018; 31(2):167-173. doi: 10.1515/jpem-2017-0273
6. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para síndrome de Turner. Brasília, DF: CONITEC; 2018 Available in: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/PCDT\\_Sndrome\\_de\\_Turner.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/PCDT_Sndrome_de_Turner.pdf). Accessed November 05, 2019.
7. Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, et al. Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. *Pediatrics* 2002;109(1):45-60. doi: 10.1542/peds.109.1.45
8. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol* 2017;177(3):G1-G70. doi: 10.1530/EJE-17-0430
9. Hong YH, Shin YL. Turner syndrome masquerading as normal early puberty. *Ann PediatrEndocrinolMetab* 2014;19(4):225–228. doi: 10.6065/apem.2014.19.4.225
10. Ministério da Saúde. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde. Brasília, DF: Secretaria de Atenção à Saúde; 2014 Available in: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/04/DIRETRIZES-DOENCAS-RARAS.pdf>. Accessed November 20, 2019.

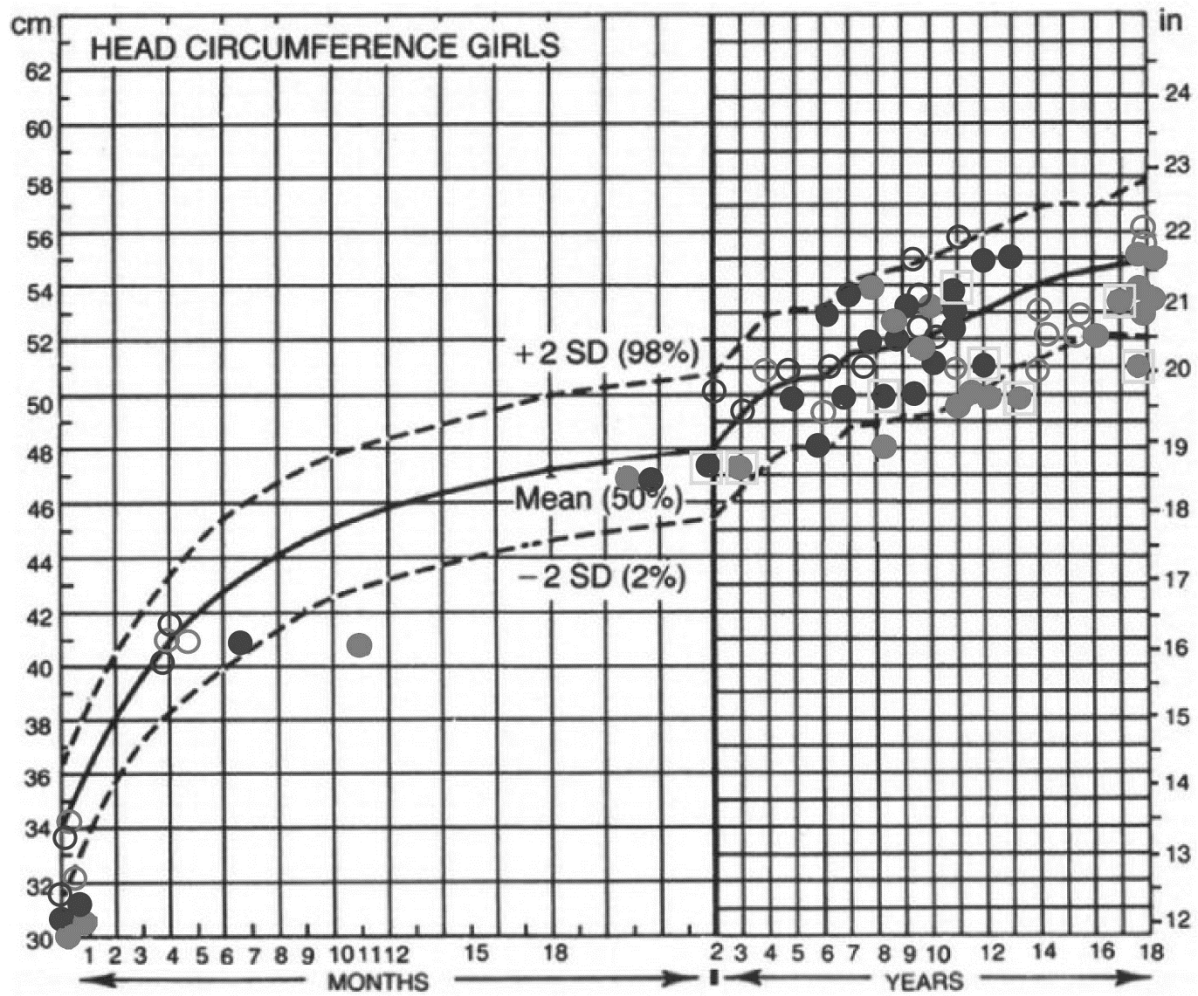
11. Carvalho AB, Guerra-Junior G, Baptista MT, Faria AP, De Lemos-Marini SH, Guerra AT. Turner syndrome: a pediatric diagnosis frequently made by non-pediatricians. *J Pediatr (Rio J)* 2010;86(2):121-5. doi: 10.1590/S0021-75572010000200007
12. Massa G, Verlinde F, De Schepper J, et al. Trends in age at diagnosis of Turner syndrome. *Arch Dis Child* 2005; 90(3):267-8. doi: 10.1136/adc.2004.049817
13. Hagman A, Wennerholm UB, Källén K, et al. Women who gave birth to girls with Turner syndrome: maternal and neonatal characteristics. *Hum Reprod* 2010;25(6):1553-60. doi: 10.1093/humrep/deq060
14. de Araújo C, Galera BB, Galera MF, de Medeiros SF. Características clínicas e citogenéticas da síndrome de Turner na região Centro-Oeste do Brasil. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet* 2010;32(8): 381-385. doi: 10.1590/S0100-72032010000800004
15. Miguel NJ, De Lemos-Marini SH, Faria AP, Guerra Júnior G, Guerra AT. Variables associated with diagnostic delay in Turner syndrome. *Rev Paul Pediatr* 2011;29:67-72. doi: 10.1590/S0103-05822011000100011
16. De Lemos-Marini SH, Morcillo AM, Baptista MT, Guerra-Junior G, Macial-Guerra AT. Spontaneous final height in Turner's syndrome in Brazil. *J PediatrEndocrinolMetab* 2007;20:1207–1214. doi: 10.1515/jpem.2007.20.11.1207
17. Noordman I, Duijnhouwer A, Kapusta L, et al. Phenotype in girls and women with Turner syndrome: Association between dysmorphic features, karyotype and cardio-aortic malformations. *Eur J Med Genet* 2018;61(6):301-306. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.01.004
18. Freriks K, Timmermans J, Beerendonk CC, et al. Standardized multidisciplinary evaluation yields significant previously undiagnosed morbidity in adult women with Turner syndrome. *J ClinEndocrinolMetab* 2011;96:1517–1526. doi: 10.1210/jc.2011-0346

19. Wiktor AE, Van Dyke DL. Detection of low level sexchromosome mosaicism in Ullrich-Turner syndrome patients. *Am J Med Genet A* 2005;138A(3):259-61. doi: 10.1002/ajmg.a.30954
20. Yesilkaya E, Bereket A, Darendeliler F, et al. Turner syndrome and associated problems in Turkish children:a multicenter study. *J Clin Res PediatrEndocrinol* 2015; 7(1):27-36. doi: 10.4274/jcrpe.1771
21. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, et al. Genotypes and phenotypes in childrenwith short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet* 2007; 44(5):306-13. doi: 10.1136/jmg.2006.046581
22. Zaki ME, Afifi HH. Body composition in Egyptian Turner syndrome girls. *Indian J Hum Genet* 2013; 19(2):150-3. doi: 10.4103/0971-6866.116108
23. Hoxha P, Babameto-Laku A, Vyshka G, et al. Turner syndrome in Albania and the efficacy of its treatment with growth hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28(11-12):1227–1234. doi: 10.1515/jpem-2014-0350
24. Blum WF, Ross JL, Zimmermann AG, et al. GH treatment to final height produces similar height gains in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome: results of a multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(8):E1383-92. doi: 10.1210/jc.2013-1222.
25. Callea M, Radovich F, Cappa M, Clarich G. Turner's syndrome with mental retardation, microcephaly and type 1 diabetes in a 6 year old child. Case report and literature review. *Minerva Pediatr* 2013; 65(2):251-2. PMID: 23612272
26. Zelinska N, Shevchenko I, Globa E. Nationwide Study of Turner Syndrome in Ukrainian Children: Prevalence, Genetic Variants and Phenotypic Features. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2018; 10(3):256-263. doi: 10.4274/jcrpe.5119

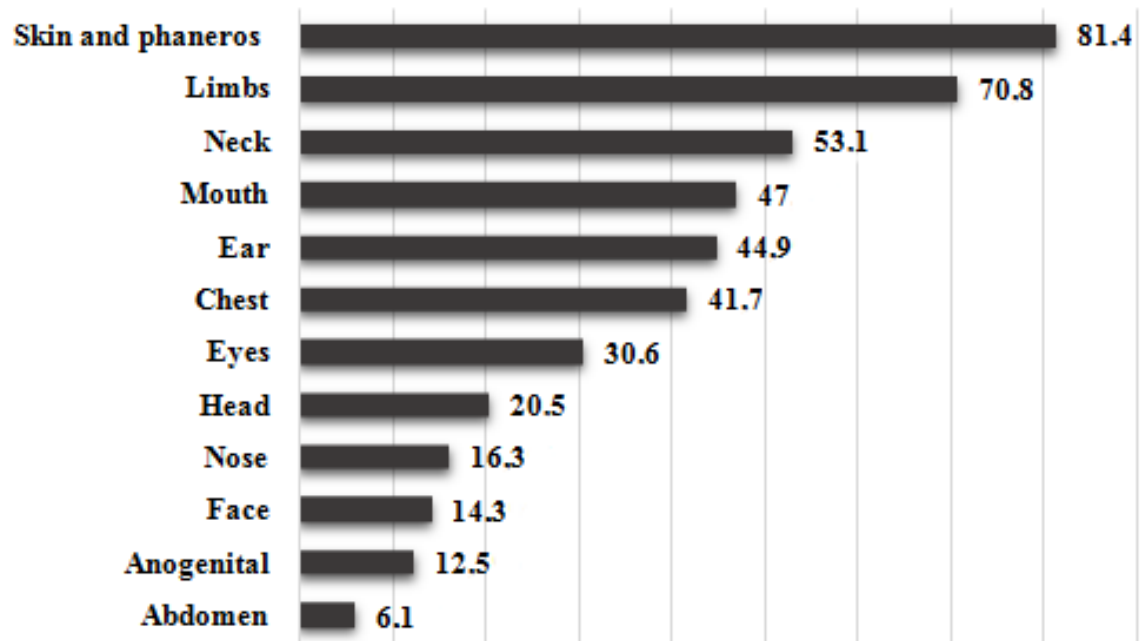
27. O'Gorman CS, Syme C, Lang J, Bradley TJ, Wells GD, Hamilton JK. An evaluation of early cardiometabolic risk factors in children and adolescents with Turner syndrome. *ClinEndocrinol (Oxf)* 2013; 78(6): 907–913. doi: 10.1111/cen.12079
28. Ibarra-Ramírez M, Martínez-de-Villarreal LE. Clinical and genetic aspects of Turner's syndrome. *Medicina Universitaria* 2016; 18(70):42-48. doi: 10.1016/j.rmu.2016.03.003
29. Bispo AV, Dos Santos LO, Burégio-Frota P, et al. Effect of chromosome constitution variations on the expression of Turner phenotype. *Genet Mol Res* 2013 Mar 13;12(4):4243-50. doi: 10.4238/2013.March.13.13.
30. Faienza MF, Ventura A, Colucci S, Cavallo L, Grano M, Brunetti G. Bone Fragility in Turner Syndrome: Mechanisms and Prevention Strategies. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016; 7:34. doi:10.3389/fendo.2016.00034
31. Mazzanti L, Cacciari E. Congenital heart disease in patients with Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner Syndrome (ISGTS). *J Pediatr* 1998; 133(5):688–692. doi: 10.1016/s0022-3476(98)70119-2
32. Mortensen KH, Young L, De Backer J, et al. Cardiovascular imaging in Turner syndrome: state-of-the-art practice across the lifespan. *Heart* 2018; 104(22):1823-1831. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312658
33. Silberbach M, Roos-Hesselink JW, Andersen NH, et al. Cardiovascular health in Turner syndrome: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation: Genomic and Precision Medicine* 2018;11(10):e000048. doi: 10.1161/HCG.0000000000000048
34. Bilge I, Kayserili H, Emre S, et al. Frequency of renal malformations in Turner syndrome: analysis of 82 Turkish children. *Pediatr Nephrol* 2000;14(12):1111-4. doi: 10.1007/s004670000315



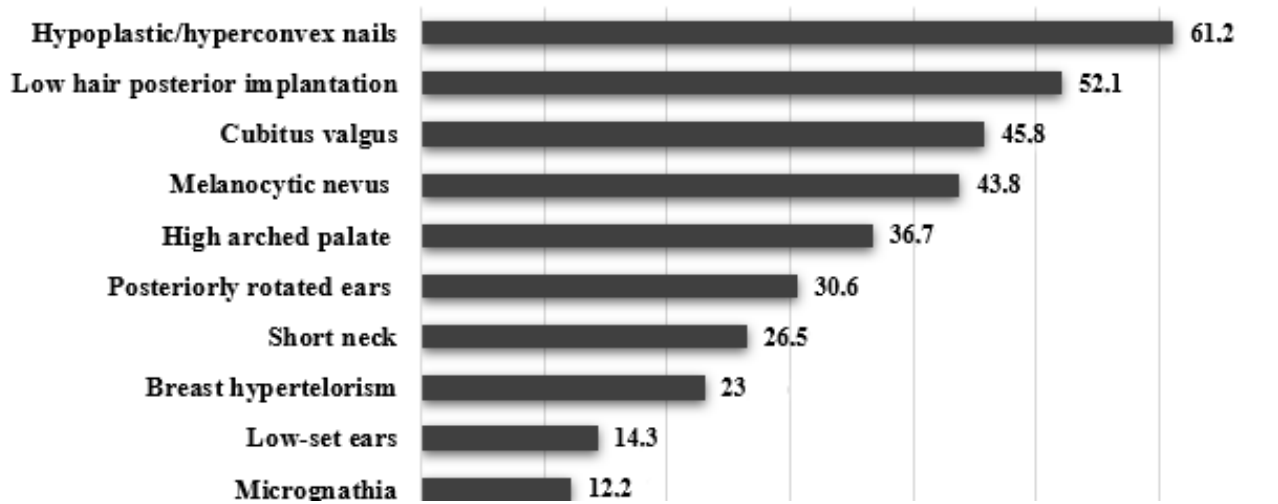
**Figure 1.** Height and weight presented by the patients from the sample. Patients represented by the empty circle have a 45,X chromosomal constitution. The others (full circles) are cases with a different constitution. The cases in that the circle is within the square are of patients who have undergone treatment with growth hormone.



**Figure 2.** Head circumference according to age (light gray circle) and height (dark gray circle). The cases in that the circle is empty correspond to those with constitution 45,X (the full ones, that are the remaining cases, present other chromosomal constitutions related to Turner's syndrome).



**Graphic 1.** Frequency of dysmorphia presented by patients according to the anatomical region (in %).



**Graphic 2.** Frequency of dysmorphias observed among patients (in %).

## 5. CONCLUSÕES

O presente estudo faz parte de dois projetos maiores intitulados “**Estudos dos aspectos etiológicos e clínicos de pacientes portadores de doenças genéticas ou síndromes malformativas atendidas no serviço de Genética Clínica da UFCSPA/CHSCPA**” e “**Estudo dos aspectos etiológicos, clínicos e prognósticos de pacientes atendidos nos Serviços de Genética Clínica e Medicina Fetal do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas**”, aprovados pelos Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV), Pareceres N° 2.230.086 e N° 2.326.171, respectivamente. Deste projeto maior estão sendo desenvolvidos outros trabalhos, focando em diferentes aspectos relacionados à ST.

Nosso estudo traz informações relevantes que permitem melhor compreender o perfil das pacientes com ST atendidas em nosso meio. Além disso, seus resultados podem possibilitar melhorias no que tange ao diagnóstico dessas pacientes atendidas, bem como permitir que profissionais da saúde conheçam melhor as características das ST Turner e possam assim atuar no reconhecimento, especialmente mais precoce, e prevenção de possíveis complicações associadas à síndrome.

Os demais dados coletados deste projeto, como os resultados dos exames laboratoriais e de imagem, os tratamentos e medicamentos utilizados (incluindo cirurgias) e comorbidades associadas, continuarão sendo utilizados no intuito de realizar possíveis associações. Isto resultará em novos trabalhos, que contarão com a participação de pós-graduandos, bolsistas de iniciação científica e acadêmicos pertencentes ao Grupo de Genética Humana da UFCSPA.

## 6. ANEXOS

### 6.1 Pareceres dos Comitês de Ética da UFCSPA e HMIPV

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Estudo de aspectos etiológicos e clínicos de pacientes com doenças genéticas ou síndromes malformativas atendidos no Serviço de Genética Clínica.

**Pesquisador:** Paulo Ricardo Gazzola Zen

**Área Temática:** Genética Humana;

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

**Versão:** 2

**CAAE:** 69178217.7.0000.5345

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

**Patrocinador Principal:** Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.230.086

##### Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma proposta de desenvolvimento de múltiplos estudos (série de casos ou mesmo relatos de caso) utilizando dados de prontuário de pacientes atendidos no Serviço de Genética Clínica da UFCSPA/HCSCPA desde a sua criação e que apresentarem diagnóstico de uma doença genética ou uma síndrome malformativa específica cuja descrição ou relato apresente relevância científica. Conforme o livro de registro, até o momento foram avaliados aproximadamente 10.000 pacientes no Serviço.

##### Objetivo da Pesquisa:

Descrever as características clínicas, laboratoriais e prognósticas de pacientes portadores de doenças genéticas ou síndromes malformativas atendidos no Serviço de Genética Clínica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)/Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA) na forma de relatos de caso ou séries de casos, a partir de dados clínicos obtidos em seus prontuários médicos.

Endereço: Rua Sarmiento Leite, 245

Bairro: Sarmiento

CEP: 91.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3333-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE**



**Continuação do Parecer 2226/2017**

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Como o estudo será totalmente realizado em base de dados, não há riscos para os indivíduos. Além disso, os dados coletados e os resultados serão preservados confidenciais e de uso exclusivo dos pesquisadores.

Será assegurado o anonimato dos pacientes envolvidos na pesquisa.

**Benefícios:**

O benefício se dará pela produção de conhecimento e pela formação acadêmica.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Proposta relevante e metodologicamente adequada para ser desenvolvida.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos de apresentação obrigatória foram apresentados e estão adequados.

**Recomendações:**

Sugere-se reapresentar o Termo de entrega de relatório parcial e final com a readequação de cronograma.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O projeto está adequado para ser desenvolvido até dezembro de 2022.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

De acordo com o parecer do Relator.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PE_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P BOQUETO_925489.pdf	04/07/2017 16:24:13		Aceito
Quóras	Authorization_image.pdf	04/07/2017 16:21:35	Paulo Ricardo Garcia Zan	Aceito
Quóras	Autorizacao_imagem.pdf	04/07/2017 16:21:02	Paulo Ricardo Garcia Zan	Aceito
Quóras	Autorizacao_uso_de_dados.pdf	04/07/2017 16:20:31	Paulo Ricardo Garcia Zan	Aceito
Brochura Pesquisa	Projeto_Geral_Doencas_Geneticas_1.p df	04/07/2017 16:19:02	Paulo Ricardo Garcia Zan	Aceito
Parecer Anterior	Parc_929_09_498_09_A.pdf	25/05/2017 08:48:21	Paulo Ricardo Garcia Zan	Aceito

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245

Bairro: Sarmiento

CEP: 91.060-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51) 3363-8804

E-mail: cep@ufpa.edu.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE**



Continuação do Parecer 1.106.088

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Geral_Doenças_Geneticas.pdf	23/05/2017 08:43:20	Paulo Ricardo Garcia Zan	Aceito
Outros	Termo_da_anuência_responsavel_pelo_ator.pdf	23/05/2017 08:41:58	Paulo Ricardo Garcia Zan	Aceito
Outros	anexo5_termo_compromisso_antiga_etilceito_final.pdf	23/05/2017 11:59:37	Paulo Ricardo Garcia Zan	Aceito
Outros	Atencao_coordenador.pdf	23/05/2017 10:48:13	Paulo Ricardo Garcia Zan	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	23/05/2017 10:43:18	Paulo Ricardo Garcia Zan	Aceito
Outros	RELATRIO_DE_PESQUISA.pdf	22/05/2017 10:07:51	Paulo Ricardo Garcia Zan	Aceito
Cronograma	Cronograma_2014.pdf	22/05/2017 10:07:07	Paulo Ricardo Garcia Zan	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 21 de Agosto de 2017

Assinado por:

Julia Fernanda Semmelmann Pereira Lima  
(Coordenador)

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245

Bairro: Sarmiento

CEP: 91.060-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3301-8804

E-mail: cep@ufpa.edu.br



**HOSPITAL MATERNO  
INFANTIL PRESIDENTE  
VARGAS - HMIPV - RS**



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Estudo dos aspectos etiológicos, clínicos e prognósticos de pacientes atendidos nos Serviços de Genética Clínica e Medicina Fetal do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas

**Pesquisador:** Rafael Fabiano Machado Rosa

**Área Temática:**

**Versão:** 6

**CAAE:** 06609712.3.1001.5329

**Instituição Proponente:** Hospital Materno Infantil Presidente Vargas - HMIPV - RS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.326.171

#### **Apresentação do Projeto:**

O pesquisador apresenta emenda ao projeto solicitando a renovação do cronograma para seguimento da linha de pesquisa iniciada em 2012.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Os objetivos originais da pesquisa permanecem inalterados.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os riscos e benefícios não contém alterações.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Esta alteração se refere somente à renovação do projeto do ponto de vista cronológico, já previsto no projeto original. Não houve alterações nos objetivos ou na metodologia do projeto.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

A emenda foi encaminhada corretamente, com justificativa adequada.

Endereço: Av. Independência 601 - Bl. C 1º andar

Bairro: Independência

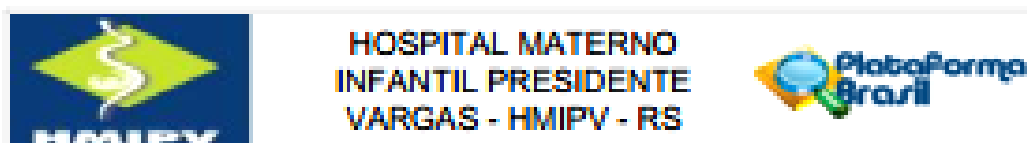
CEP: 91.035-076

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3266-3377

E-mail: hmipv.cep@hmipv.prfpos.com.br



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Estudo dos aspectos etiológicos, clínicos e prognósticos de pacientes atendidos nos Serviços de Genética Clínica e Medicina Fetal do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas

**Pesquisador:** Rafael Fabiano Machado Rosa

**Área Temática:**

**Versão:** 5

**CAAE:** 06609712.3.1001.5329

**Instituição Proponente:** Hospital Materno Infantil Presidente Vargas - HMIPV - RS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.326.171

#### Apresentação do Projeto:

O pesquisador apresenta emenda ao projeto solicitando a renovação do cronograma para seguimento da linha de pesquisa iniciada em 2012.

#### Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos originais da pesquisa permaneceram inalterados.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios não contém alterações.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Esta alteração se refere somente à renovação do projeto do ponto de vista cronológico, já previsto no projeto original. Não houve alterações nos objetivos ou na metodologia do projeto.

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A emenda foi encaminhada corretamente, com justificativa adequada.

Endereço: Av. Independência 661 - Bl. C P andar  
 Bairro: Independência CEP: 91.026-076  
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
 Telefone: (51) 3086-3377 E-mail: hmipv.cep@hmipv.prfpsa.com.br



**HOSPITAL MATERNO  
INFANTIL PRESIDENTE  
VARGAS - HMIPV - RS**



Continuação de Parecer 2.026.171

Outros	Parecer.doc	18:55:18		Aceito
Outros	Carta - Projeto Genética Prontuário Geral.jpg	28/10/2012 18:54:52		Aceito
Outros	Termo de Compromisso Uso dos Prontuários.jpg	28/10/2012 18:51:59		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo - Arquivo Medico.jpg	28/10/2012 18:50:49		Aceito
Outros	Termo - Medicina Fetal.jpg	28/10/2012 18:50:02		Aceito
Brochura Pesquisa	Encaminhamento Projeto de Pesquisa.jpg	28/10/2012 18:49:02		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 10 de Outubro de 2017

---

Assinado por:  
Maria da Graça Alexandre  
(Coordenador)

Endereço: Av. Independência 661 - Bl. C P andar

Bairro: Independência

CEP: 91.008-070

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3086-3377

E-mail: hmipv.cnp@hmipv.prefpoa.com.br

**COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE****COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP  
UFCSPA**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFCSPA, registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) sob o nº 075/05 em 23/07/04, analisou o Projeto:


**Projeto:** 09-498**Versão do Projeto:****Versão do TCLE:****Pesquisadores:**

GIORGIO ADRIANO PASKULIN  
RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA  
CARLA GRAZIADIO  
PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN

**Título:** ESTUDO DOS ASPECTOS ETIOLÓGICOS E CLÍNICOS DE PACIENTES PORTADORES DE DOENÇAS GENÉTICAS OU SÍNDROMES MALFORMATIVAS ATENDIDAS NO SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA DA UFCSPA/CHSCPA.

Esse projeto foi aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos conforme as Resoluções 196/09 e demais Resoluções complementares. Toda e qualquer alteração do projeto, assim como eventos adversos graves, deverão ser comunicados a este CEP. Os TCLE, quando necessários, somente poderão ser utilizados após prévia e explícita aprovação (carimbo) de sua redação por este CEP.

Porto Alegre, 14 de setembro de 2009.



José Geraldo Vernet Taborda  
Coordenador

## **7. APÊNDICES**

### **7.1. Artigo submetido relacionado a dissertação**

**“Diagnósticos de Enfermagem na síndrome de Turner”**

**Autores:**

Maurício Rouvel Nunes, Ana Paula Vanz, Simone Travi Canabarro, Rafael Fabiano  
Machado Rosa

Artigo submetido para publicação na Revista Brasileira de Enfermagem

## **Diagnósticos de Enfermagem na Síndrome de Turner**

**Descritores: Síndrome de Turner; Diagnóstico de Enfermagem; Processo de Enfermagem; Sinais e Sintomas; Genética**

**Maurício Rouvel Nunes<sup>I</sup>**

**Simone Travi Canabarro<sup>I</sup>**

**Ana Paula Vanz<sup>II</sup>**

**Rafael Fabiano Machado Rosa<sup>I</sup>**

<sup>I</sup> Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

<sup>II</sup> Faculdades Integradas de Taquara. Taquara, Rio Grande do Sul, Brasil.

### **AUTOR CORRESPONDENTE**

**Simone Travi Canabarro**

E-mail: [simonet@ufcspa.edu.br](mailto:simonet@ufcspa.edu.br)

## RESUMO

**Objetivo:** Inferir diagnósticos de enfermagem a partir das condições clínicas apresentadas pelas pacientes com síndrome de Turner (ST), conforme a taxonomia II NANDA-I. **Método:** Estudo transversal e retrospectivo. A amostra foi constituída por 59 pacientes com ST. Os dados foram extraídos dos seus prontuários e submetidos à inferência diagnóstica pautados na taxonomia II NANDA-I. **Resultados:** A constituição cromossômica mais frequente foi a monossomia do cromossomo X (40,7%) e a média de idade do diagnóstico das pacientes foi de 15,9 anos (variou de 1 mês a 34 anos). As principais dismorfias descritas foram: baixa estatura, cúbito valgo, *pectus excavatum* e palato ogival. Os diagnósticos inferidos para a população estudada foram isolamento social, mobilidade física prejudicada, deglutição prejudicada, baixa autoestima situacional e padrão respiratório ineficaz. **Conclusão:** A determinação de diagnósticos de enfermagem possibilita qualificar a assistência destas pacientes, a partir da determinação de evidências no seu cuidado.

**Descritores:** Síndrome de Turner; Diagnóstico de Enfermagem; Processo de Enfermagem; Sinais e Sintomas; Genética.

**Descriptors:** Turner Syndrome; Nursing Diagnosis; Nursing Process; Signs and Symptoms; Genetics.

**Descriptores:** Síndrome de Turner; Diagnóstico de Enfermería; Proceso de Enfermería; Signos y Síntomas; Genética.

**CORRESPONDING AUTHOR:** Simone Travi Canabarro E-mail: [simonet@ufcspa.edu.br](mailto:simonet@ufcspa.edu.br)

## INTRODUÇÃO

A síndrome de Turner (ST) ou de Ullrich-Turner caracteriza-se clinicamente por baixa estatura, pescoço alado e hipogonadismo. Foi descrita em 1938 por Henry Turner, sendo que a sua base genética foi descoberta em 1959. A ST possui uma incidência de 1/2.500 nascimentos do sexo feminino, sendo que as constituições cromossômicas associadas envolvem a monossomia completa ou parcial (principalmente envolvendo o braço curto) do cromossomo X. Estas podem ocorrer de forma isolada, ou em mosaico (envolvendo mais de uma linhagem celular)<sup>(1)</sup>. Destaca-se que a ST é a única monossomia cromossômica descrita como compatível com a vida<sup>(2)</sup>.

As dismorfias ou sinais clínicos na ST são variáveis, sendo que a baixa estatura é uma das características mais marcantes, seguida da micrognatia, do palato ogival, do cúbito valgo, do atraso da idade óssea, da hipoplasia ungueal, do tórax largo (ou em escudo), e das alterações renais e cardíacas<sup>(3,4)</sup>. Contudo, o quadro clínico pode ser sutil<sup>(5)</sup>. Além disso, as pacientes com ST possuem uma maior predisposição para a ocorrência de diversas comorbidades, tais como obesidade, hipotireoidismo, hipertensão arterial e déficits no desenvolvimento intelectual e neuropsicomotor<sup>(4)</sup>.

Assim, faz-se necessária a atuação do enfermeiro no que tange não só ao cuidado destas pacientes com ST como também na mitigação de possíveis complicações, através do mapeamento da sua evolução, no intuito de reunir estratégias para uma abordagem terapêutica adequada. O escopo dos cuidados aos pacientes que possuem doenças de origem genética está inserido na área denominada “enfermagem em genética e genômica”, que é de fundamental importância na prática assistencial do enfermeiro aos pacientes portadores de doenças raras<sup>(6)</sup>. Conforme a *International Society of Nurses in Genetics (ISONG)*, esta é definida como a proteção, a promoção e a otimização da saúde; a prevenção da doença e de possíveis lesões; o alívio do sofrimento por meio do

diagnóstico das respostas humanas; e a defesa, de forma pró-ativa, dos direitos dos indivíduos, de suas famílias e das comunidades sob cuidado<sup>(7)</sup>.

No Brasil, existem iniciativas acerca da disseminação do conhecimento de enfermagem na genética e na genômica, sendo estas respaldadas legalmente pelo parecer nº 032 de 2011, do Conselho Regional de Enfermagem de São Paulo, que conclui que o enfermeiro pode atuar na área de genética, e pela Resolução de nº 468/2014 do Conselho Federal de Enfermagem (COFEN), que estabelece diretrizes para a atuação privativa do enfermeiro dentro do aconselhamento genético no âmbito da equipe de enfermagem conforme formação específica para área<sup>(8)</sup>. A aplicabilidade da compreensão dos diagnósticos de enfermagem (DEs) na assistência realizada pelo enfermeiro com conhecimento em genética e genômica advém da necessidade dele prover um cuidado integral que é pautado na promoção da saúde, por meio da comunicação com a família e o paciente, bem como do apoio a decisões terapêuticas e que envolvam a qualidade de vida da família dentro do seu contexto, atuando no gerenciamento dos quadros sintomatológicos apresentados pelos pacientes portadores de condições genéticas<sup>(9)</sup>.

Assim como em outras doenças genéticas, a ST, por vezes, é pouco enfatizada nos currículos e na formação dos enfermeiros assistenciais, sendo que as informações voltadas para estes profissionais são pouco divulgadas. Estes se colocam frente ao desafio de adquirir o conhecimento em genética e genômica, com o intuito de realizar um cuidado seguro baseado no raciocínio clínico, para que o mesmo sirva de alicerce aos principais DEs e planeje, assim, a melhor forma de assistência<sup>(9)</sup>. Apesar da ST não ser incomum, ainda existem lacunas na literatura acerca da assistência de enfermagem sistematizada e no estudo das respostas humanas à condição de saúde e ao processo de vida de pacientes com esta condição, necessitando, portanto, de pesquisas de enfermagem voltadas ao auxílio do julgamento clínico, por meio da determinação de

diagnósticos de enfermagem, com a finalidade de auxiliar o profissional no processo prático do aconselhamento genético.

## **OBJETIVO**

Inferir diagnósticos de enfermagem a partir das condições clínicas apresentadas pelas pacientes com ST, conforme a taxonomia II NANDA-I.

## **MÉTODOS**

### **Aspectos éticos**

Este estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV), sendo respeitado todos os preceitos éticos e legais, conforme preconiza a Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde. Ao proceder o registro e análise dos dados, assegurou-se o anonimato das participantes.

### **Desenho, local do estudo e período**

Estudo transversal e retrospectivo, realizado nos Serviços de Genética Clínica da UFCSPA/Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (SCMPA) e do HMIPV, entre janeiro de 2018 e fevereiro de 2019.

### **População ou amostra; critérios de inclusão ou exclusão**

A amostra final foi constituída de 59 pacientes diagnosticadas com ST no período de 1993 a 2019. O critério de exclusão era a falta de uma descrição completa dos dados nos prontuários. Contudo, não ocorreram perdas.

## **Protocolo de estudo**

O julgamento clínico para inferir os diagnósticos de enfermagem deu-se em duas etapas: na primeira, foram elencadas as principais dismorfias descritas entre as pacientes e realizou-se uma revisão na literatura à procura de estudos que falassem sobre as mesmas, tanto do ponto de vista de achado como de resposta humana a elas. Na segunda etapa, realizou-se a identificação dos DEs associados às dismorfias com base na Taxonomia NANDA-I, verificando-se a definição do título do diagnóstico e das características definidoras, além dos fatores relacionados e das condições associadas.

## **Análise dos resultados e estatística**

As variáveis analisadas foram idade e faixa etária das pacientes, resultado do seu exame de cariótipo e dismorfias descritas na sua avaliação clínica. Os resultados obtidos foram expressos como média e frequência relativa, utilizando-se o pacote estatístico *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versão 18.0. O presente trabalho foi escrito de acordo com as diretrizes para comunicação de estudos observacionais em epidemiologia (STROBE).

## **RESULTADOS**

A amostra foi constituída de 59 pacientes, sendo que delas 25,4% eram menores de 2 anos de idade, 30,5% apresentavam entre 2 e 13 anos, e 40,7% 13 anos ou mais. A sua idade média foi de 15,9 anos e a mediana, de 10,6 anos (variou de 1 mês a 34 anos). No que concerne ao resultado do exame de cariótipo das pacientes, o predominante foi a monossomia do cromossomo X (45,X), observado em 40,7% dos casos. O restante (59,3%) foi constituído de casos de mosaicismo e de alterações estruturais, sendo que destas últimas destacaram-se a deleção do braço curto do cromossomo X [del(Xp)] (n=7)

e o isocromossomo do braço longo do cromossomo X [i(Xq)] (n=6), conforme a ordem de frequência na amostra.

No que tange às principais dismorfias encontradas no estudo, as mesmas consistiram de baixa estatura (82,2%), cúbito valgo (45,8%), *pectus excavatum* (14,6%) e palato alto/ogival (36,7%). Outras dismorfias também presentes incluíram as unhas típicas (hipoplásicas/hiperconvexas) (61,2%), a baixa implantação posterior do cabelo (52,1%), o epicanto (16,3%) e o hipertelorismo mamário (22,9%), características que fazem parte do espectro clínico da ST, mas que possuem um menor impacto na qualidade de vida e nas atividades de vida diária dessas pacientes.

As dismorfias foram elencados dentro de 5 DEs, que envolveram os domínios do conforto, da atividade/repouso, da nutrição e da autopercepção, e, de 5 agrupamentos de classes, conforme a Taxonomia II da NANDA-I. Neste último, fez-se uso das principais dismorfias descritas entre as pacientes: baixa estatura, cúbito valgo, *pectus excavatum* e palato ogival. Os DEs elencados foram: padrão respiratório ineficaz, mobilidade física prejudicada, deglutição prejudicada, baixa autoestima situacional e isolamento social, como pode ser observado no Quadro 1.

Quadro 1. Relação das dismorfias, condições associadas, características definidoras e fatores relacionados com os diagnósticos de enfermagem (DEs) prioritários identificados na amostra, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, 2019

<b>Dismorfias</b>	<b>Condições Associadas*</b>	<b>Características definidoras*</b>	<b>Fatores relacionados*</b>	<b>DE*</b>
Baixa estatura	- Alterações na aparência física - Alteração no bem-estar	- Doença - Sentir-se diferente dos outros	- Dificuldade para estabelecer relacionamentos	Isolamento social

Cúbito Valgo	- Alteração na integridade das estruturas ósseas - Restrições prescritas de movimento	- Redução na amplitude de movimentos	- Rigidez articular	Mobilidade física prejudicada
Palato ogival	- Anormalidade da orofaringe	- Pega ineficaz - Sucção ineficaz	- Problema de comportamento alimentar	Deglutição prejudicada
	- Prejuízo funcional	- Desafio situacional ao próprio valor	- Alteração da imagem corporal	Baixa autoestima situacional
<i>Pectus excavatum</i>	- Deformidade na parede torácica - Prejuízo musculoesquelético	- Dispneia - Excursão torácica alterada	- Fadiga da musculatura respiratória	Padrão respiratório ineficaz

## DISCUSSÃO

A ST é uma condição genética que acomete apenas mulheres, sendo considerada uma síndrome rara. Atualmente, as evidências demonstram que pode haver uma grande variabilidade nas manifestações clínicas destas pacientes, tornando a suspeita diagnóstica não tão evidente. Por isso, a importância da sua avaliação clínica e citogenética<sup>(10)</sup>. Em trabalho realizado no Brasil<sup>(11)</sup>, identificou-se que a constituição 45,X observada ao exame de cariótipo está presente entre 40-60% das pacientes, seguida do mosaicismos e de alterações estruturais, o que é concordante com os achados do nosso estudo.

No Brasil, a média de idade do diagnóstico das pacientes com ST é por volta dos 12 anos, sendo que metade delas são identificadas entre os 12 e os 18 anos<sup>(12)</sup>. Em nosso estudo, a média de idade do diagnóstico foi de 15,9 anos e a mediana de 10,6 anos, evidenciado que as pacientes estão sendo diagnosticadas tardiamente. Esta média de idade está acima daquela descrita em um estudo ucraniano recente, que encontrou um valor de 9,3 anos<sup>(13)</sup> e do recomendado às pacientes com ST, conforme o protocolo clínico e as diretrizes terapêuticas relacionadas do Ministério da Saúde, que recomenda o diagnóstico entre 2 e 12 de idade<sup>(14)</sup>. Sendo assim, o diagnóstico tardio possui importantes implicações, como atraso na indução da puberdade, visto que essas pacientes muito frequentemente necessitam de terapia com estrogênios para o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, no início da terapia com somatropina, ou hormônio do crescimento, que segundo metanálise realizada por Baxter e colaboradores<sup>(15)</sup> possui impacto significativo na qualidade de vida e na estatura adulta dessas pacientes. Cabe salientar que a dificuldade do diagnóstico precoce parece advir de determinantes socioeconômicos, de déficits de crescimento menos acentuados e de ausência de alterações físicas (como dismorfias) evidentes.

No que tange às alterações corporais, a baixa estatura é o sinal clínico mais comum na ST, observado em 95-100% das pacientes. Ela está relacionada à haploinsuficiência do gene *SHOX*<sup>(15)</sup>. Em nossa amostra, a sua frequência foi de 82,2%. Em relação a outras dismorfias, destaca-se o palato ogival e o cúbito valgo, que em nosso estudo foram mais comumente descritos do que no outro trabalho também realizado na América Latina<sup>(16)</sup>, salientando que o *pectus excavatum* que teve uma frequência relativa de 14,7% em nossa amostra não foi descrito nesse estudo latino-americano<sup>(16)</sup>.

Diante do exposto, é necessário compreender o impacto que essa condição implica na vida dessas pacientes. Assim, torna-se fundamental a congruência de uma equipe

multiprofissional voltada no acompanhamento em longo prazo a esses indivíduos, pois possuem uma condição crônica de saúde. Com advento dos estudos em genômica, houve uma melhoria na identificação de riscos, rastreamento e diagnósticos de doenças, bem como otimização da terapêutica. O enfermeiro, ao incorporar o conhecimento da genética e da genômica em sua prática, possibilita um cuidado pautado na qualidade de vida do paciente e incorpora os avanços tecnológicos na sua assistência<sup>(17)</sup>.

A interação entre a enfermagem com a genética e a genômica nasce em uma abordagem no qual elas fornecem ao cuidado uma nova especialidade, uma nova tecnologia e um novo olhar ao cuidar dos pacientes. Além disso, a ciência da enfermagem acrescenta visões de mundo e perspectivas diferentes, lidando com respostas humanas às condições de saúde e defendendo os direitos dos pacientes na era em que as informações genéticas influenciam fortemente as decisões em saúde<sup>(18)</sup>. Assim, a partir do julgamento clínico do enfermeiro a partir das distorções apresentadas pelas pacientes, pôde-se identificar possíveis DEs para amostra estudada.

A baixa estatura é um importante achado clínico entre as pacientes com ST e possui uma importante repercussão psicossocial dentro dos contextos de vida. No trabalho realizado por pesquisadores americanos<sup>(19)</sup>, os autores discorrem que as pacientes com ST possuem uma rede de apoio social mais frágil quando comparadas às demais mulheres, bem como possuem relacionamentos menos duradouros, e retratam que a baixa estatura possui um grande impacto no relacionamento interpessoal, resultando em rejeição no meio social e alterações de personalidade. Assim, para as pacientes com baixa estatura, que foi o achado mais frequentemente observado em nosso estudo, elencou-se o diagnóstico prioritário de “isolamento social”, substanciado pelas características definidoras: doença e sentir-se diferente dos outros, relacionado a

dificuldades de estabelecer relacionamentos, pautados nas alterações de bem-estar e na aparência física como condições associadas.

O cúbito valgo é um desvio para fora do antebraço em extensão que pode exigir até tratamentos cirúrgicos devido a razões estéticas. No entanto, há casos na literatura de pacientes com ST que desenvolvem limitações funcionais e paralisia do nervo ulnar secundárias a ele. A neuropatia ulnar ocorre quando há compressão do nervo de mesmo nome, ocasionando dormência, formigamento e fraqueza. Essa é uma condição crônica que necessita, muitas vezes, de intervenção cirúrgica. Ademais, essas pacientes possuem uma diminuição na mobilidade do membro e necessitam de reabilitação motora<sup>(20)</sup>. Assim, definiu-se o DE “mobilidade física prejudicada” para esta dismorfia, pautado na sua característica definidora: redução da amplitude dos movimentos, relacionado à rigidez articular e tendo como condição clínica associada, baseada no diagnóstico médico, as alterações na integridade das estruturas ósseas e na restrição prescrita de movimentos.

Anormalidades na orofaringe são frequentes entre as pacientes com ST, sendo que o palato em forma de ogiva ou alto tem importante função articulatória, pois o palato duro é parte integrante do sistema estomatognático e participa nas funções de deglutição, de sucção, de mastigação e de fonoarticulação, possuindo impacto significativo na qualidade de vida dessas pacientes<sup>(21)</sup>. O DE “deglutição prejudicada”, que é definido como o “funcionamento anormal do mecanismo de deglutição associado a déficits nas estruturas ou função oral, faríngea ou esofágica”, foi substanciado com as características definidoras: pega e sucção ineficazes, relacionados a problemas de comportamento alimentar, tendo como condição médica associada à anormalidade da orofaringe.

Ademais, essas pacientes, devido à sua gama de possíveis alterações físicas, podem apresentar uma predisposição a dificuldades de alterações sociais, que

repercutem negativamente no bem-estar, como evidenciado pela revisão de pesquisadores britânicos<sup>(22)</sup>. Assim, foi elencado o DE “baixa autoestima situacional”, que é definido como o “desenvolvimento de percepção negativa sobre o seu próprio valor em resposta a uma situação atual”, presente no domínio da autopercepção, a partir das características definidoras: desafio situacional ao próprio valor, relacionado a alteração da imagem corporal, pautado na condição associada de prejuízo funcional.

Para a dismorfia *pectus excavatum* foram identificadas as características definidoras dispneia e excursão torácica alterada, com o fator relacionado fadiga da musculatura acessória a partir das condições associadas, que são evidências médicas, além de deformidade na parede torácica e prejuízo músculo esquelético. O *pectus excavatum* é uma alteração do tórax caracterizada por depressão do esterno e das cartilagens costais anteriores. A maioria das pacientes que apresenta este achado é assintomática; no entanto, no início da puberdade muitas vezes surgem queixas de dispneia e de cansaço aos esforços, podendo estar relacionadas a problemas cardiovasculares, como diminuição do volume do ventrículo direito<sup>(23)</sup>. A diminuição da função pulmonar ainda é controversa na literatura. Contudo, há evidência de pacientes com ST apresentando testes de função pulmonar diminuídos<sup>(24)</sup>. No estudo multicêntrico realizado na América do Norte evidenciou-se que 62,1% dos pacientes com *pectus excavatum* possuíam falta de ar<sup>(25)</sup>. Assim sendo, o DE prioritário para as características definidoras e o fator relacionado foi “padrão respiratório ineficaz”, visto que o processo de ventilação nesses pacientes pode, em casos mais graves e com progressão, estar prejudicado.

### **Limitações do estudo**

Uma limitação do estudo foi a ausência de alguns dados complementares presentes nos prontuários das pacientes, sendo que nestes casos foram utilizadas informações secundárias presentes na literatura acerca da temática.

### **Contribuições para área de enfermagem**

O estudo pode favorecer o desenvolvimento de novas pesquisas dentro da área da enfermagem em genética e genômica. Os avanços das tecnologias em saúde, em particular da genética e genômica, permitem vislumbrar perspectivas futuras de um cuidado cada vez mais individualizado e personalizado. Por se tratar de uma nova competência na prática da enfermagem que está em ascensão isso poderá auxiliar na elaboração de protocolos assistenciais a serem aplicados em pacientes portadores de doenças raras, bem como prover um cuidado individualizado dos mesmos.

### **CONCLUSÃO**

Os DEs “isolamento social”, “mobilidade física prejudicada”, “deglutição prejudicada”, “baixa autoestima situacional” e “padrão respiratório ineficaz” foram elencados a partir das dismorfias identificadas na amostra estudada, o que corrobora em muito para a assistência da enfermagem às pacientes com ST.

### **REFERÊNCIAS**

1. Cui X , Cui Y , Shi L , Luan J , Zhou X , Han J. A basic understanding of Turner syndrome: Incidence, complications, diagnosis, and treatment. *Intractable Rare Dis Res.* 2018;7(4):223-228. doi: 10.5582/irdr.2017.01056.

2. Backeljauw P, Klein K. Sex hormone replacement therapy for individuals with Turner syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019;181(1):13-17. doi: 10.1002/ajmg.c.31685.
3. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(3):G1-G70. doi: 10.1530/EJE-17-0430.
4. de Araújo C, Galera BB, Galera MF, de Medeiros SF. Clinical and cytogenetic aspects of the Turner syndrome in the Brazilian Western region. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010;32(8):381-5. doi: 10.1590/s0100-72032010000800004.
5. Noordman I, Duijnhouwer A, Kapusta L, Kempers M, Roeleveld N, Schokking M, et al. Phenotype in girls and women with Turner syndrome: Association between dysmorphic features, karyotype and cardio-aortic malformations. *Eur J Med Genet.* 2018;61(6):301-306. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.01.004.
6. Sharoff L. Holistic Nursing in the Genetic/Genomic Era. *J Holist Nurs.* 2016;34(2):146-53. doi: 10.1177/0898010115587401.
7. Hickey KT, Taylor JY, Barr TL, Hauser NR, Jia H, Riga TC, et al. Nursing genetics and genomics: The International Society of Nurses in Genetics (ISONG) survey. *Nurse Educ Today.* 2018;63:12-17. doi: 10.1016/j.nedt.2018.01.002.
8. Cardoso MCV, Junior DAC. Enfermagem em genômica: o aconselhamento genético nas práticas assistenciais. *Rev Min Enferm.* 2016;20:e956. doi: 10.5935/1415-2762.20160025.
9. Floria Santos M, Ramos ES. Cuidado de enfermagem baseado em genômica para mulheres com síndrome de Turner. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 2006;14(5):645-650. doi: 10.1590/S0104-11692006000500002.

10. Marqui, ABT. Síndrome de Turner e polimorfismo genético: uma revisão sistemática. *Rev paul pediatr.* 2015;33(3):363-370. doi: 10.1016/j.rpped.2014.11.014.
11. Miguel Neto J, Marini SH, Faria AP, Guerra Júnior G, Guerra AT. Variables associated with diagnostic delay in Turner syndrome. *Rev paul pediatr.* 2011;29(1):67-72. doi: 10.1590/S0103-05822011000100011.
12. Jung MP , Amaral JL , Fontes RG , Costa AT , Wuillaume SM , Cardoso MH. Diagnosis of Turner's Syndrome: the experience of the Rio de Janeiro State Institute of Diabetes and Endocrinology between 1970 and 2008. *Rev Bras Saude Mater Infant.* 2010;10(1):117-124. doi: 10.1590/S1519-38292010000100012.
13. Zelinska N, Shevchenko I, Globa E. Nationwide Study of Turner Syndrome in Ukrainian Children: Prevalence, Genetic Variants and Phenotypic Features. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2018;10(3):256-263. doi: 10.4274/jcrpe.5119.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Síndrome de Turner. Brasília (DF). 2013 [cited 2019 oct 22]. Available from: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/03/pcdt-sindrome-de-turner-livro-2010.pdf>
15. Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007;24(1):CD003887. doi: 10.1002/14651858.CD003887.pub2.
16. Ibarra-Ramírez M, Martínez-de-Villarreal LE. Clinical and genetic aspects of Turner's syndrome. *Medicina Universitaria.* 2016;18(70):42-48. doi : 10.1016/j.rmu.2016.03.003.
17. Flowers E, Martin M, Abid H, Binford S, Mackin L. Pairing pedagogical and genomic advances to prepare advanced practice nurses for the era of precision health. *BMC Med Educ.* 2019;19(1):112. doi: 10.1186/s12909-019-1542-x.

18. Hu J, Yu L, Modanloo S, Zhou Y, Yang Y. A theoretical framework for interaction of nursing discipline with genetics and genomics. *Int J Nurs Sci*. 2018;5(4):336-342. doi: 10.1016/j.ijnss.2018.08.004.
19. Sandberg DE, Gardner M. Short Stature: Is It a Psychosocial Problem and Does Changing Height Matter?. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(4):963-82. doi: 10.1016/j.pcl.2015.04.009.
20. Mohan K, Ellanti P, Hadidi O, Bossut C. Tardy ulnar nerve palsy following a neglected childhood lateral epicondyle fracture non-union and resultant cubitus valgus deformity. *BMJ Case Rep*. 2018;11(1):e227918. doi: 10.1136/bcr-2018-227918.
21. Berwig LC, Silva AMT. Análise quantitativa do palato duro de respiradores orais: revisão de literatura. *Rev. soc. bras. fonoaudiol*. 2011;16(4):483-487. doi: 10.1590/S1516-80342011000400020.
22. Wolstencroft J, Skuse D. Social skills and relationships in Turner syndrome. *Curr Opin Psychiatry*. 2019;32(2):85-91. doi: 10.1097/YCO.0000000000000472.
23. Kelly RE Jr., Robert J. Obermeyer, Donald Nuss. Diminished pulmonary function in pectus excavatum: from denying the problem to finding the mechanism. *Ann Cardiothorac Surg*. 2016; 5(5): 466–475. doi: 10.21037/acs.2016.09.09.
24. Kelly RE Jr. Pectus excavatum: historical background, clinical picture, preoperative evaluation and criteria for operation. *Seminars in pediatric surgery*. 2008;17(3):181-93. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2008.03.002.
25. Kelly RE Jr, Shamberger RC, Mellins RB, Mitchell KK, Lawson ML, Oldham K, et al. Prospective multicenter study of surgical correction of pectus excavatum: design, perioperative complications, pain, and baseline pulmonary function facilitated by internet-based data collection. *J Am Coll Surg*. 2007;205(2):205-16. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.03.027.

## **7.2. Normas das revistas para submissão**

## **INSTRUÇÕES AOS AUTORES**

1. POLÍTICA EDITORIAL
2. CATEGORIAS DE MANUSCRITOS
3. PREPARO DOS MANUSCRITOS
4. PROCESSO DE SUBMISSÃO DO MANUSCRITO
5. PROCESSO DE AVALIAÇÃO DE MANUSCRITOS
6. REVISÃO TÉCNICA DE LÍNGUA PORTUGUESA E TRADUÇÃO DOS MANUSCRITOS
7. TAXAS DE AVALIAÇÃO E DE EDITORAÇÃO
1. **POLÍTICA EDITORIAL**

A **REBEn** tem a missão de divulgar a Ciência da Enfermagem e da Saúde. Aceita manuscritos nos idiomas português, inglês e espanhol. É publicada somente na versão eletrônica por meio de fascículos regulares e números temáticos.

Manuscritos redigidos em português ou espanhol, deverão ser traduzidos para o inglês em sua versão **final**.

Os manuscritos devem destinar-se exclusivamente à **REBEn**, não sendo permitida sua submissão simultânea a outro(s) periódico(s).

### **Declaração sobre Ética e Integridade em Pesquisa**

Para a publicação, a **REBEn** considera condição *sine qua non* que os manuscritos submetidos tenham cumprido as diretrizes ético-legais que envolvem a elaboração de trabalhos acadêmicos e/ou técnico-científicos e a pesquisa com seres humanos ou com animais.

Em se tratando de pesquisa envolvendo seres humanos, e atendendo o disposto na Resolução CNS nº 466/2012 (<http://aplicacao.saude.gov.br/plataformabrasil/login.jsf>), o(s) autor(es) deve(m) mencionar no manuscrito, a aprovação do projeto por Comitê de Ética reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, do Conselho Nacional de Saúde (CONEP-CNS), ou por órgão equivalente, quando tiver sido executada em outro país.

A **REBEn** adota a exigência da Organização Mundial da Saúde e do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas de registro prévio dos ensaios clínicos (estudos experimentais randomizados) em plataforma que atenda os critérios elaborados por estas duas organizações (Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos – REBEC (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>))

Na pesquisa experimental, envolvendo animais, deve ser respeitada a Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, que regulamenta o inciso VII do §1º do Art. 225 da Constituição Federal, estabelecendo procedimentos para o uso científico de animais; e as normas estabelecidas no *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (*Institute of Laboratory Animal Resources, National Academy of Sciences, Washington, D.C.*, Estados Unidos), de 1996, e nos Princípios Éticos na Experimentação Animal (Colégio Brasileiro de Experimentação Animal – COBEA, disponível em: [www.cobea.org.br](http://www.cobea.org.br)), de 1991. Estas informações devem constar no método de acordo com a recomendação do ARRIVE (<https://www.nc3rs.org.uk/arrive-guidelines>)

A **REBEn** apoia as Recomendações para a Condução, Relatório, Edição e Publicação de Trabalhos Acadêmicos em Revistas Médicas (*Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals*), do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (*International Committee of Medical Journal Editors*). Essas recomendações,

relativas à integridade e padrões éticos na condução e no relatório de pesquisas, estão disponíveis na URL [http://www.icmje.org/urm\\_main.html](http://www.icmje.org/urm_main.html).

Apoia, também, os padrões internacionais para publicação de pesquisa responsável, desenvolvidos pelo COPE (*Committee on Publication Ethics*) e destinados a editores e autores (disponíveis em: <http://publicationethics.org/international-standards-editors-and-authors>)

Conceitos, ideias ou opiniões emitidos nos manuscritos, bem como a procedência e exatidão das citações neles contidas, são de inteira responsabilidade do(s) autor(es).

A Revista Brasileira de Enfermagem adota o sistema *Ithenticate* para identificação de plágio. Práticas que ferem a integridade científica como plágio e autoplágio serão levadas para avaliação do Conselho Editorial para decisão das penalidades como: suspensão de publicar no periódico por período determinado pelo Conselho Editorial. Os autores serão imediatamente comunicados de todas as etapas deste processo.

## 2. CATEGORIAS DE MANUSCRITOS

Tipos de artigos considerados:

- **Editorial:** texto sobre assunto de interesse para o momento histórico ou a produção do conhecimento veiculada a um determinado fascículo, com possível repercussão Enfermagem e Saúde. Pode conter até **duas (2) páginas**, incluindo até **4 referências**, quando houver.
- **Artigos originais:** estudos que agreguem informações novas para a área da Enfermagem e da Saúde. Estão incluídos nesta categoria: ensaios clínicos randomizados, estudos de caso-controle, coorte, prevalência, incidência, estudos de acurácia, estudo de caso e estudos qualitativos. Os artigos originais devem conter um máximo de **quinze (15) páginas**, incluindo resumos e **no máximo 50 referências e até 7 autores**.
- Os autores devem adotar as diretrizes do <https://www.equator-network.org/> para escrever todo o tipo de artigo. É obrigatório indicar no método em “**desenho do estudo**” qual instrumento do Equator foi utilizado para nortear a metodologia. O não cumprimento dessa norma levará ao arquivamento do manuscrito.
- **Revisão:** utiliza métodos sistemáticos e critérios explícitos para identificar, selecionar e avaliar criticamente pesquisas relevantes, e para coletar e analisar dados dos estudos incluídos na revisão. Estão incluídos nesta categoria: revisão sistemática com e sem meta-análises, revisão integrativa e *Scoping Review*. As revisões devem conter um máximo de **vinte (20) páginas**, incluindo resumos, com **no máximo 50 referências e até 6 autores**.
- A REBEn requer que os protocolos das revisões sejam registrados no **PROSPERO**, <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>, ou disponibilizados em um site de acesso livre.
- Os autores deverão respeitar as seguintes diretrizes para escreverem cada tipo de revisão (<https://www.equator-network.org/>):
  - Revisões sistemáticas da literatura e meta-análises: PRISMA
  - *Scoping Review*: PRISMA ScR
  - **Reflexão** – Formulação discursiva aprofundada, focalizando conceito ou constructo teórico da Enfermagem ou de área afim; ou discussão sobre um tema específico, estabelecendo analogias, apresentando e analisando diferentes pontos de vista, teóricos e/ou práticos. Deve conter um máximo de **dez (10) páginas**, incluindo resumos, **no máximo 10 referências e até 4 autores**.

- **Relato de Experiência e/ ou Inovação Tecnológica** – Estudo em que se descreve uma situação da prática e ou **inovação tecnológica** (ensino, assistência, pesquisa ou gestão/gerenciamento), as estratégias de intervenção e a avaliação de sua eficácia, de interesse para a atuação profissional. Deve conter um máximo de **dez (10) páginas**, incluindo resumos, **no máximo 10 referências** e **até 4 autores**.
- **Carta ao Editor** – máximo **1 página**.
- **Resposta do autor** – máximo **250 palavras**.

### **3. PREPARO DOS MANUSCRITOS**

Recomendamos a utilização dos *guidelines* disponíveis no <http://www.equator-network.org/> para consolidação do manuscrito. Informe nos métodos qual foi utilizado (exceção: Relato de Experiência e Reflexão).

A **REBEn** adota as recomendações de *Vancouver*, disponível na URL [http://www.icmje.org/urm\\_main.html](http://www.icmje.org/urm_main.html).

Os **manuscritos somente serão aceitos**, para avaliação, se estiverem rigorosamente de acordo com o modelo disponível no [Template 1](#).

Os manuscritos de todas as categorias aceitos para submissão à **REBEn** deverão ser preparados da seguinte forma:

Arquivo do *Microsoft Office Word*, com configuração obrigatória das páginas em papel A4 (210x297mm) e margens de 2 cm em todos os lados, fonte *Times New Roman* tamanho 12, espaçamento de 1,5 pt entre linhas, parágrafos com recuo de 1,25 cm.

- O uso de negrito deve se restringir ao título e subtítulos do manuscrito.
- O itálico será aplicado somente para destacar termos ou expressões relevantes para o objeto do estudo, e
- Nas citações de autores, *ipsis litteris*:
- Com até três linhas, usar aspas e inseri-las na sequência normal do texto;
- Naquelas com mais de três linhas, destacá-las em novo parágrafo, sem aspas, fonte *Times New Roman* tamanho 11, espaçamento simples entre linhas e recuo de 3 cm da margem esquerda.
- No caso de fala de depoentes ou sujeitos de pesquisa, destacá-las em novo parágrafo, **sem aspas**, fonte *Times New Roman* tamanho 11, espaçamento simples entre linhas e recuo de 3 cm da margem esquerda.
- As citações de autores no texto devem ser numeradas de forma consecutiva, na ordem em que forem mencionadas pela primeira vez no texto;
- Devem ser utilizados números arábicos, entre parênteses e sobrescritos, sem espaço entre o número da citação e a palavra anterior, e antecedendo a pontuação da frase ou parágrafo [Exemplo: cuidado<sup>(5)</sup>,].
- Quando se tratar de citações sequenciais, os números serão separados por um traço [Exemplo: cuidado<sup>(1-5)</sup>.], quando intercaladas, separados por vírgula [Exemplo: cuidado<sup>(1,3,5)</sup>.].
- As notas de rodapé deverão ser restritas ao mínimo indispensável.
- Apêndices e anexos serão desconsiderados.
- Não numerar as páginas ou parágrafos no manuscrito.

#### **3.1 Estrutura do texto**

**Não** devem ser usadas abreviaturas no título e subtítulos do manuscrito, no resumo, em tabelas e figuras.

No texto, usar somente abreviações padronizadas. Na primeira citação, a abreviatura é apresentada entre parênteses, precedida pelo termo por extenso.

Artigos de **Pesquisa** e de **Revisão** devem seguir a estrutura convencional: Introdução, Método, Resultados, Discussão e Conclusões (pesquisas de abordagem quantitativa) ou Considerações Finais (pesquisas de abordagem qualitativa) e Referências. Os manuscritos de outras categorias podem seguir estrutura diferente.

### **3.2 Documento Principal (Template 1)**

O documento principal, **sem identificação dos autores**, deve conter:

- **Título do artigo:** até 15 palavras, no máximo, no idioma do manuscrito. Para compor, utilize pelo menos 3 descritores;
- **Resumo e os descritores:** resumo limitado a **150 palavras no mesmo idioma do manuscrito**. Deverá estar estruturado em **Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusão ou Considerações Finais**.
- Logo abaixo do resumo, incluir cinco descritores no nos três idiomas (português, inglês e espanhol):
- Português e espanhol devem ser extraídos do DeCS: <http://decs.bvs.br>;
- Inglês cinco extraídos do MeSH: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.
- **Corpo do texto:** consiste no corpo do manuscrito, propriamente dito;

A estrutura do manuscrito nas categorias pesquisa e revisão são: **Introdução, Objetivo, Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão (para pesquisa quantitativa) ou considerações finais (pesquisa qualitativa); todos os subtítulos devem ser destacados em negrito no texto.**

**As figuras, tabelas e quadros devem ser apresentadas no corpo do manuscrito.**

Ilustrações (tabelas, quadros e figuras, como fotografias, desenhos, gráficos, etc.) serão numeradas, consecutivamente, com algarismos arábicos, na ordem em que forem inseridas no texto, não podendo ultrapassar **o número de cinco**. Qualquer que seja o tipo de ilustração, sua identificação aparece na parte superior, precedida da palavra designativa (tabela, figura, quadro) seguida do número de ordem de sua ocorrência no texto, em algarismos arábicos, travessão e do respectivo título (Ex.: Tabela 1 – título). Após a ilustração, na parte inferior, inserir a legenda, notas e outras informações necessárias à sua compreensão, se houver (ver: ABNT NBR 14724/2011 – Informação e documentação – Trabalhos acadêmicos – Apresentação). **A fonte consultada deverá ser incluída abaixo das imagens somente se for de dados secundários. Abreviações devem ser informadas em nota abaixo da figura.** As tabelas devem ser padronizadas conforme recomendações do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Normas de apresentação tabular. 3. ed. Rio de Janeiro, 1993, disponíveis em <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv23907.pdf>

Os subtítulos do método e discussão deverão ser destacados em negrito conforme recomendação do *checklist*.

As ilustrações devem estar em boa qualidade de leitura em alta resolução. Tabelas, gráficos e quadros devem ser apresentados no formato .doc, de forma editável no corpo no manuscrito.

- **Fomento:** é obrigatório citar fonte de fomento à pesquisa (se houver). Esta informação deve ser inserida na página de títulos.
- **Agradecimentos:** são opcionais às pessoas que contribuíram para a realização do estudo, mas não se constituem autores e devem ser apresentados na página de título até que a avaliação seja concluída por questão de sigilo.

- **Referências:** o número de referências é limitado conforme a categoria do manuscrito. As referências, apresentadas no final do trabalho, devem ser numeradas, consecutivamente, de acordo com a ordem em que foram incluídas no texto; e conforme o estilo indicado pelo Comitê Internacional de Editores Científicos de Revistas Biomédicas (ICMJE). Exemplos do estilo de Vancouver estão disponíveis por meio do site da *National Library of Medicine* (NLM) em *Citing Medicine* – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>
- No mínimo, 50% das referências devem ser preferencialmente produções publicadas nos últimos 5 anos e destas, 20% nos últimos 2 anos. A REBEn sugere que 40% das referências sejam de revistas brasileiras, da coleção Scielo e RevEnf.
- Para os artigos disponibilizados em português e inglês, deve ser citada a versão em inglês, com a paginação correspondente.
- Evitar citações de teses, dissertações, livros e capítulos, jornais ou revistas não científicas (*Magazines*) e no prelo, exceto quando se tratar de referencial teórico (Ex: *Handbook Cochrane*).
- A REBEn incentiva o uso do DOI, pois garante um link permanente de acesso para o artigo eletrônico.
- Para artigos ou textos publicados na internet que não contenham o DOI, indicar o endereço da URL completa bem como a data de acesso em que foi consultada.

#### **Exemplos mais comuns de referências:**

##### **Artigos com o identificador DOI:**

Lavorato Neto G, Rodrigues L, Silva DARD, Turato ER, Campos CJG. Spirituality review on mental health and psychiatric nursing. *Rev Bras Enferm.* 2018;71(supl 5):2323-33. doi: 10.1590/0034-7167-2016-0429.

##### **Artigos Eletrônicos:**

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, et al. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 [cited 2018 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

##### **Artigos em outro idioma**

Cruz MSD, Bernal RTI, Claro RM. [Trends in leisure-time physical activity in Brazilian adults (2006-2016)]. *Cad Saude Publica.* 2018. 22;34(10):e00114817. doi: 10.1590/0102-311X00114817 Portuguese.

##### **Livro**

Jenkins PF. *Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide.* New York: Oxford University Press; 2005. 194 p.

##### **Livro na Internet**

Higgins JP, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [Internet]. Version 4.2.6. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd.; 2006 [cited 2018 Oct 15]. 257 p. Available from: <http://www.cochrane.org/resources/handbook/handbook.pdf>

#### **4. PROCESSO DE SUBMISSÃO DO MANUSCRITO**

Os manuscritos devem ser submetidos a REBEn por meio da URL <http://www.scielo.br/reben/>, acessando o link *Submissão Online*.

Para iniciar o processo, o responsável pela submissão deverá cadastrar-se previamente no sistema como autor. O sistema é autoexplicativo e, ao concluir o processo, será gerada uma ID para o manuscrito, com código numérico (Exemplo: REBEn 2019-0001).

O autor responsável pela submissão deve ter à mão toda a documentação necessária: O checklist para auxiliar os autores, na submissão está disponível para *download*.

- Página de Título (Template 2);
- Documento Principal no Modelo Indicado (Template 1);
- Declaração de Responsabilidade pela Autoria, Exclusividade e Transferência de Direitos Autorais e de Ciência das Instruções da REBEn aos autores (Modelo de Declaração);
- Carta ao Editor (*cover letter*);
- Comprovante de **aprovação** do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética;
- Comprovante de pagamento de taxa de avaliação;

O responsável pela submissão receberá uma mensagem informando a URL do manuscrito e um *login*, para que possa acompanhar, na interface de administração do sistema, o progresso do documento nas etapas do processo editorial.

Só serão verificados pelo escritório editorial quanto à adequação às normas, os manuscritos que estiverem formatados no modelo de submissão (Template 1). Antes de submeter o manuscrito os autores devem verificar as normas da REBEn, seguir rigorosamente o checklist e ter todos os documentos necessários para submissão. É obrigatório o preenchimento completo dos metadados no formulário de submissão.

Cada documento deve ser anexado, separadamente, no campo indicado pelo sistema.

Para iniciar o processo, o responsável pela submissão deverá cadastrar-se previamente no sistema como autor criando/associando o cadastro do ORCID (*Open Research and Contributor ID* – <https://orcid.org/signin>). Todos os autores devem ter o cadastro associado ao ORCID atualizado.

Os autores devem indicar quatro possíveis pareceristas para avaliação do manuscrito. Estes indicados deverão ser obrigatoriamente doutores, não ter conflito de interesses e não pertencer a instituições de qualquer dos autores. Os pareceristas podem ser acatados ou não pelos editores associados. Possíveis revisores podem ser localizados na plataforma lattes de acordo com a temática do manuscrito.

**Os manuscritos que não se adequarem às normas na segunda rodada do checklist serão arquivados sem devolução da taxa de avaliação.**

## **5. PROCESSO DE AVALIAÇÃO DE MANUSCRITOS**

Após aprovação o manuscrito é enviado pelos Editores-Chefes aos editores associados e encaminhado para análise por pares (*peer review*), adotando-se a avaliação duplo-cega (*double-blind review*).

### **5.1 Processo de Revisão por Pares**

Após avaliação pelos editores o manuscrito é encaminhado para análise por pares (*peer review*), adotando-se a avaliação duplo-cega (*double-blind review*). Os pareceres emitidos pelos avaliadores podem considerar o manuscrito aceito, rejeitado ou que requer revisões, seja de forma ou de conteúdo. Os pareceres

emitidos pelos avaliadores são apreciados pelos Editores Chefes, e um parecer final é enviado aos autores.

Os pareceres emitidos pelos avaliadores podem considerar o manuscrito aceito, rejeitado ou que requer revisões, seja de forma ou de conteúdo. Após apreciação dos Editores-Chefes um parecer final, sustentado pelas revisões, é enviado para os autores.

Os artigos aceitos entram no fluxo contínuo de publicação não sendo possível informar o número e páginas até ser disponibilizado online no SciELO. Por esta razão, no aceite do manuscrito é informado somente o ano da publicação.

## **6. REVISÃO TÉCNICA DE LÍNGUA PORTUGUESA E TRADUÇÃO DOS MANUSCRITOS**

Quando o artigo for aceito, o autor receberá um email com a mensagem automática de artigo não submetido (*unsubmitted*). Essa mensagem libera o manuscrito para a tradução e revisão técnica de linguagem. Os tradutores e revisores certificados pela REBEn estão relacionados neste documento. A devolutiva do manuscrito nas versões traduzidas, revisadas e certificadas bem como o comprovante de pagamento da taxa de editoração, deverão ser inseridos no sistema no prazo de **até 25 dias corridos**. Este prazo não atendido e a não conformidade com o modelo (Template 1), ocasionará o **arquivamento** do manuscrito

## **Sobre nós**

A Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (Rev Bras Ginecol Obstet., ISSN 1806-9339), publicação mensal de divulgação científica da Federação das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), é dirigida a obstetras, ginecologistas e profissionais de áreas afins, com o propósito de publicar resultados de pesquisa sobre temas relevantes no campo da Ginecologia, Obstetrícia e áreas correlatas. É aberta a contribuições nacionais e internacionais. A revista recebe submissões apenas no idioma inglês.

## **Subáreas do conhecimento em Ginecologia e Obstetrícia de interesse:**

- Atenção primária;
- Ciência básica e translacional;
- Cirurgia ginecológica e uroginecologia;
- Contracepção;
- Doenças do trato genital inferior;
- Doenças sexualmente transmissíveis;
- Endocrinologia ginecológica;
- Endoscopia ginecológica;
- Ensino e Treinamento;
- Epidemiologia e estatística;
- Ética;
- Fisiologia do Sistema Reprodutor Feminino;
- Ginecologia geral;
- Ginecologia pediátrica e do adolescente;
- Gravidez de alto risco;
- Imagem;
- Mastologia;
- Medicina fetal;
- Menopausa;
- Multidisciplinaridade;
- Obstetrícia;
- Oncologia ginecológica;
- Qualidade de Vida;

- Reprodução humana e fertilização assistida;
- Sexualidade.

### **Fontes de indexação**

- Isi - Web of Science - Web of Knowledge (*Emerging*)
- Scopus - Sci Verse
- SciELO - Scientific Eletronic Library on-line
- Lilacs - Literatura Latina-Americana em Ciências da Saúde
- SCImago - SCImago Journal & Country Rank
- PubMed Central/ Medline


### **Propriedade intelectual**

Todo o conteúdo do periódico, exceto onde está identificado, está licenciado sob uma [Licença Creative Commons](#) do tipo atribuição BY.

A revista on-line tem acesso aberto e gratuito.

### **Instruções aos Autores**

#### **Escopo e Política**

 Todo o conteúdo do periódico, exceto onde está identificado, está licenciado sob uma Licença Creative Commons

O material enviado para análise não pode ter sido submetido simultaneamente à publicação em outras revistas nem publicado anteriormente. Na seleção dos manuscritos para publicação, são avaliadas originalidade, relevância do tema e qualidade da metodologia utilizada, além da adequação às normas editoriais adotadas pela revista. O material publicado passa a ser propriedade intelectual da Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia e da Febrasgo.

#### **Avaliação dos manuscritos**

Os manuscritos submetidos à revista são recebidos pelo Escritório Editorial, que realiza a conferência das documentações obrigatórias, bem como analisa se as normas editoriais contidas nas Instruções aos Autores foram cumpridas. Se o processo estiver em conformidade, o manuscrito será enviado ao Editor-Chefe que fará uma avaliação de mérito do manuscrito submetido. Se o Editor-Chefe concluir que o trabalho está em condições científicas e técnicas favoráveis, o manuscrito será encaminhado aos Editores Associados, que, por sua vez, designarão pareceristas (processo *double mind*) para avaliar o trabalho. Os pareceres dos revisores e as instruções do editor serão enviados para os autores para que eles tomem conhecimento das alterações a serem introduzidas. Os autores devem reenviar o texto com as modificações sugeridas no prazo solicitado. Ao resubmeter o manuscrito, as correções solicitadas devem estar em destaque no texto (grifadas em amarelo). Em casos de não concordância com as sugestões,

inclua as observações nos balões comentários. Seja assertivo e pontual com a inquirição, inclusive sustentando a hipótese com referências. **IMPORTANTE!** Os Autores devem cumprir os prazos, visto que o não atendimento resultará atraso de sua publicação ou até mesmo no arquivamento do processo. Os autores podem solicitar em qualquer ponto do processo de análise e edição do texto a sustação do processo e a retirada do trabalho, exceto quando o manuscrito estiver aceito para publicação. Os conceitos e as declarações contidos nos artigos são de responsabilidade dos autores.

### **Diretrizes**

Como **Visão**, a RBGO pretende se tornar um periódico reconhecido internacionalmente como referência de pesquisas em Ginecologia e Obstetrícia, tornando se uma das principais revistas da especialidade no ranking mundial. RBGO deverá ser em veículo científico essencial para os programas de pós-graduação no Brasil, na divulgação da produção científica de alunos e orientadores/pesquisadores.

A RBGO tem como **Missão** contribuir para o desenvolvimento da pesquisa brasileira em Ginecologia e Obstetrícia, assim como auxiliar os alunos de pós-graduação e jovens pesquisadores no aprimoramento de sua capacitação científica e como órgão facilitador da divulgação dos resultados de suas pesquisas, que possam contribuir para a melhoria da assistência e da qualidade de vida da mulher.

Os **Valores** cultivados por RBGO serão sempre a inovação e o compromisso com a qualidade, em respeito à Ética na pesquisa e nas suas edições.

### **Preparando um manuscrito para submissão**

#### **Documentos obrigatórios para submissão**

Ao submeter um manuscrito à RBGO anexe os documentos listados abaixo na plataforma de submissão ScholarOne. Cabe ressaltar que o não encaminhamento resultará no cancelamento do processo submetido. Documentação obrigatória para a submissão online:

- Autorização de transferência dos direitos autorais assinada por todos os autores (escaneada e anexada como documento suplementar) **Modelo**;
- Em conformidade com o capítulo XII.2 da Res. CNS 466/2012, no Brasil, pesquisas envolvendo seres humanos necessitam informar o número do registro referente ao Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) ou o número do parecer de aprovação da pesquisa (CEP/CONEP) no Comitê de Ética. Manuscritos internacionais devem apresentar a documentação ética local para seguirem no processo de submissão;
- Carta de Apresentação (Cover Letter): deverá ser redigida com o propósito de justificar a publicação. Deve-se identificar os autores, a titulação da equipe que pretende publicar, instituição de origem dos autores e a intenção de publicação;
- Página de Título;
- Manuscrito.

#### **Página de Título**

- Título do manuscrito, no idioma inglês, com no máximo 18 palavras;

- Nome completo, sem abreviações, dos autores (no máximo seis);
- Autor correspondente (Nome completo, endereço profissional de correspondência e e-mail para contato);
- Afiliação Institucional de cada autor. Exemplo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.
- Conflitos de interesse: os autores devem informar quaisquer potenciais conflitos de interesse seja ele político, econômico, de recursos para execução da pesquisa ou de propriedade intelectual;
- **Agradecimentos:** os agradecimentos ficam restritos às pessoas e instituições que contribuíram de maneira relevante, para o desenvolvimento da pesquisa. Qualquer apoio financeiro seja ele oriundo de órgãos de fomento ou empresas privadas deve ser mencionado na seção Agradecimentos. A RBGO, para os autores Brasileiros, solicita que os financiamentos das agências CNPq, Capes, FAPESP entre outras, sejam obrigatoriamente mencionadas com o número do processo da pesquisa ou de bolsas concedidas.
- **Contribuições:** conforme os critérios de autoria científica do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), o crédito de autoria deve ser fundamentado em três condições que devem ser atendidas integralmente: 1. Contribuições substanciais para concepção e delineamento, coleta de dados ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual e 3. Aprovação final da versão a ser publicada.

## Manuscrito

### Instruções aos Autores

A Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia publica as seguintes categorias de manuscritos:

**Artigos Originais**, trabalhos completos prospectivos, experimentais ou retrospectivos. Manuscritos contendo resultados de pesquisa clínica ou experimental original têm prioridade para publicação.

**Relatos de Casos**, de grande interesse e bem documentados, do ponto de vista clínico e laboratorial. Os autores deverão indicar na carta de encaminhamento os aspectos novos ou inesperados em relação aos casos já publicados. O texto das seções Introdução e Discussão deve ser baseado em revisão bibliográfica atualizada.

**Artigos de Revisão**, incluindo *comprehensive reviews* metanálises ou revisões sistemáticas. Contribuições espontâneas são aceitas. Devem ser descritos os métodos e procedimentos adotados para a obtenção do texto, que deve ter como base referências recentes, inclusive do ano em curso. Tratando-se de tema ainda sujeito a controvérsias, a revisão deve discutir as tendências e as linhas de investigação em curso. Apresentar, além do texto da revisão, resumo e conclusões. Ver a seção "Instruções aos Autores" para informações quanto ao corpo do texto e página de título;

**Cartas ao Editor**, versando sobre matéria editorial ou não, mas com apresentação de informações relevantes ao leitor. As cartas podem ser resumidas pela editoria, mas com manutenção dos pontos principais. No caso de críticas a trabalhos publicados, a carta é enviada aos autores para que sua resposta possa ser publicada simultaneamente;

**Editorial**, somente a convite do editor.

### **Título**

Ao escrever um artigo científico, o pesquisador deve se atentar na elaboração do título do manuscrito. O título é o cartão de visitas de qualquer publicação. Deve ser elaborado com muito cuidado e de preferência escrito apenas após a finalização do artigo. Um bom título é aquele que descreve adequadamente o conteúdo do manuscrito. Geralmente, ele não é uma frase, pois não contém o sujeito, além de verbos e objetos arranjados. Os títulos raramente devem conter abreviações, fórmulas químicas, adjetivos acessivos, nome de cidades entre outros. O título dos manuscritos submetidos à RBGO deve conter no máximo 18 palavras.

### **Resumo**

O resumo deve fornecer o contexto ou a base para o estudo e deve estabelecer os objetivos do estudo, os procedimentos básicos, os principais resultados e as principais conclusões. Deve enfatizar aspectos novos e importantes do estudo ou das observações. Pelo fato de os resumos serem a única parte substantiva do artigo indexada em muitas bases de dados eletrônicas, os autores devem cuidar para que os resumos reflitam o conteúdo do artigo de modo preciso e destacar. No Resumo não utilize abreviações, símbolos e referências. No caso de artigos originais oriundos de ensaios clínicos, os autores devem informar o número de registro ao término da redação.

### **Resumo informativo, do tipo estruturado, de artigo original**

Os resumos dos artigos originais submetidos à RBGO devem ser, obrigatoriamente, estruturados em quatro seções e conter no máximo 250 palavras:

**Objetivo:** O que foi feito; a questão formulada pelo investigador.

**Métodos:** Como foi feito; o método, incluindo o material usado para alcançar o objetivo.

**Resultados:** O que foi encontrado, o achado principal e, se necessário, os achados secundários.

**Conclusão:** O que foi concluído; a resposta para a questão formulada.

### **Resumo informativo, do tipo estruturado, de artigo de revisão sistemática**

Dentre os itens a serem incluídos, estão o objetivo da revisão à pergunta formulada, a fonte de dados, os procedimentos de seleção dos estudos e de coleta de dados, os resultados e as conclusões. Os resumos dos artigos de revisão sistemática submetidos à RBGO devem ser, obrigatoriamente, estruturados em seis seções e conter no máximo 250 palavras:

**Objetivo:** Declarar o objetivo principal do artigo.

**Fontes dos dados:** Descrever as fontes de dados examinadas, com datas, termos de indexação e limitações inclusive.

**Seleção dos estudos:** Especificar o número de estudos revisados e os critérios empregados em sua seleção.

**Coleta de dados:** Resumir a conduta utilizada para extrair os dados e como ela foi usada.

**Síntese dos dados:** Expor os resultados principais da revisão e os métodos empregados para obtê-los.

**Conclusões:** Indicar as conclusões principais e sua utilidade clínica.

## **Resumo informativo, do tipo não estruturado, de artigos de revisão, exceto revisão sistemática e estudos de caso**

Deve conter a essência do artigo, abrangendo a finalidade, o método, os resultados e as conclusões ou recomendações. Expõe detalhes suficientes para que o leitor possa decidir sobre a conveniência da leitura de todo o texto (Limite de palavras: 150).

### **Palavras-chave**

As palavras-chave de um trabalho científico indicam o conteúdo temático do texto que representam. Dentre os objetivos dos termos mencionados considera-se como principais a identificação do conteúdo temático, a indexação do trabalho nas bases de dados e a rápida localização e recuperação do conteúdo. Os sistemas de palavras-chave utilizados pela RBGO são o DeCS (Descritores em Ciências da Saúde – Indexador Lilacs) e o MeSH (Medical Subject Headings – Indexador MEDLINE-PubMed). Por gentileza, escolha cinco descritores que representem o seu trabalho nestas plataformas.

**Corpo do manuscrito (Os manuscritos submetidos à RBGO devem possuir no máximo 4000 palavras, sendo que as tabelas, quadros e figuras da seção Resultados não são contabilizados, bem como as Referências)**

### **Introdução**

A seção **Introdução** de um artigo científico tem por finalidade informar o que foi pesquisado e o porquê da investigação. É a parte do artigo que prepara o leitor para entender a investigação e a justificativa de sua realização. O conteúdo a ser informado nesta seção deve fornecer contexto ou base para o estudo (isto é, a natureza do problema e a sua importância); declarar o propósito específico, o objetivo de pesquisa ou a hipótese testada no estudo ou observação. O objetivo de pesquisa normalmente tem um foco mais preciso quando é formulado como uma pergunta. Tanto os objetivos principais quanto os secundários devem estar claros e quaisquer análises em um subgrupo pré-especificados devem ser descritas; dar somente referências estritamente pertinentes e não incluir dados ou conclusões do trabalho que está sendo relatado.

### **Métodos**

**Métodos**, segundo o dicionário Houaiss, “é um processo organizado, lógico e sistemático de pesquisa”. Método compreende o material e os procedimentos adotados na pesquisa de modo a poder responder à questão central de investigação. Estructure a seção Métodos da RBGO iniciando pelo tipo de delineamento do estudo; o cenário da pesquisa (local e a época em que se desenrolou); a amostra de participantes; a coleta de dados; a intervenção a ser avaliada (se houver) e também a intervenção alternativa; os métodos estatísticos empregados e os aspectos éticos de investigação. Ao pensar na redação do delineamento do estudo reflita se o delineamento é apropriado para alcançar o objetivo da investigação, se a análise dos dados reflete o delineamento e se foi alcançado o que se esperava com o uso daquele delineamento para

pesquisar o tema. A seguir os delineamentos utilizados em pesquisa clínica ou epidemiológica e que deverão constar na seção Métodos do manuscrito enviado à RBGO:

<b>Tipos de estudo</b> (adaptada de Pereira, 2014*):
<b>Relato de Caso (Estudo de Caso):</b> Investigação aprofundada de uma situação, na qual estão incluídas uma ou poucas pessoas (de 10 ou menos usualmente);
<b>Série de Casos:</b> Conjunto de pacientes (por exemplo, mais de 10 pessoas) com o mesmo diagnóstico ou submetidos a mesma intervenção. Trata-se, em geral, de série consecutiva de doentes, vistos em um hospital ou em outra instituição de saúde, durante certo período. Não há grupo-controle interno composto simultaneamente. A comparação é feita em controles externos. Dá-se o nome de controle externo ou histórico ao grupo usado para comparação dos resultados, mas que não tenha sido constituído ao mesmo tempo, no interior da pesquisa: por exemplo, a série de casos é comparada com os pacientes de anos anteriores.
<b>Estudo Transversal (Ou Seccional):</b> Investigação para determinar prevalência; para examinar a relação entre eventos (exposição, doença e outras variáveis de interesse), em um determinado momento. Os dados sobre causa e efeito são coletados simultaneamente: por exemplo, a série de casos é comparada com os pacientes de anos anteriores.
<b>Estudo de caso-controle:</b> Particular forma de investigação etiológica, de cunho retrospectivo; parte-se do efeito em busca das causas. Grupos de indivíduos, respectivamente, com um determinado agravo à saúde e, sem este, são comparados com respeito a exposições que sofreram no passado de modo que se teste a hipótese de a exposição a determinados fatores de risco serem causas contribuintes da doença. Por exemplo, indivíduos acometidos por dor lombar são comparados com igual número de indivíduos (grupo-controle), de mesmo sexo e idade, mas sem dor lombar.
<b>Estudo de coorte:</b> Particular forma de investigação de fatores etiológicos; parte-se da causa em busca dos efeitos; portanto, o contrário do estudo de caso-controle. Um grupo de pessoas é identificado, e é coletada a informação pertinente sobre a exposição de interesse, de modo que o grupo pode ser acompanhado, no tempo e se verifica os que não desenvolvem a doença em foco e se essa exposição prévia está relacionada à ocorrência de doença. Por exemplo, os fumantes são comparados com controles não fumantes; a incidência de câncer de bexiga é determinada para cada grupo.
<b>Estudo randomizado:</b> Tem a conotação de estudo experimental para avaliar uma intervenção; daí a sinonímia <i>estudo de intervenção</i> . Pode ser realizado em ambiente clínico; por vezes designado simplesmente como ensaio clínico ou estudo clínico. Também é realizado em nível comunitário. No ensaio clínico, os participantes são alocados, aleatoriamente, para formar grupos, chamados de estudo (experimental) e controle (ou testemunho), a serem submetidos ou não a uma intervenção (aplicação de um medicamento ou de uma vacina, por exemplo). Os participantes são acompanhados para verificar a ocorrência de desfecho de interesse. Dessa maneira, a relação entre intervenção e efeito é examinada em condições controladas de observação, em geral, com avaliação duplo-cega. No caso de <b>estudo randomizado</b> informe o número do Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (REBEC) e/ou o número do <i>International Clinical Trials Registration Platform</i> (ICTRP/OMS), na página de título.

**Estudo ecológico:** Pesquisa realizada com estatísticas: a unidade de observação e análise não é constituída de indivíduos, mas de grupo de indivíduos; daí, seus sinônimos: estudo de grupos, de agregados, de conglomerados, estatísticos ou comunitários. Por exemplo, a investigação sobre a variação, entre países europeus, dos coeficientes de mortalidade por doenças do sistema vascular e do consume *per capita* de vinho.

**Revisão Sistemática e Metanálise:** Tipo de revisão em que há uma pergunta claramente formulada e são usados métodos explícitos para identificar, selecionar e avaliar criticamente pesquisas relevantes, e também para coletar e analisar dados a partir dos estudos que estão incluídos na revisão. São aplicadas estratégias que limitam vieses, na localização, na seleção, na avaliação crítica e na síntese dos estudos relevantes sobre determinado tema. A metanálise pode fazer ou não parte da revisão sistemática. Metanálise é a revisão de dois ou mais estudos, para obter estimativa global, quantitativa, sobre a questão ou hipótese investigada; emprega métodos estatísticos para combinar resultados dos estudos utilizados na revisão.

**Fonte:** \*Pereira MG. Artigos Científicos – Como redigir, publicar e avaliar. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2014.

#### **Roteiro para revisão estatística de trabalhos científicos originais**

**Objetivo do estudo:** O objetivo do estudo está suficientemente descrito, incluindo hipóteses pré-estabelecidas?

**Delineamento:** O delineamento é apropriado para alcançar o objetivo proposto?

**Características da amostra:** Há relato satisfatório sobre a seleção das pessoas para inclusão no estudo? Uma taxa satisfatória de respostas (de casos válidos) foi alcançada? Se houve seguimento dos participantes, ele foi suficientemente longo e completo? Se houve emparelhamento (por exemplo, de casos e controles), ele é adequado? Como se lidou com os dados não disponíveis (*missing data*)?

**Coleta de dados (mensuração dos resultados):** Os métodos de mensuração foram detalhados para cada variável de interesse? A comparabilidade dos métodos de mensuração utilizados nos grupos está descrita? A validade e a reprodutividade dos métodos empregados foram consideradas?

**Tamanho da amostra:** Foram fornecidas informações adequadas sobre o cálculo do tamanho da amostra? A lógica utilizada para a determinação do tamanho do estudo está descrita, incluindo considerações práticas e estatísticas?

**Métodos estatísticos:** O teste estatístico utilizado para cada comparação foi informado? Indique se os pressupostos para uso do teste foram obedecidos. São informados os métodos utilizados para qualquer outra análise realizada? Por exemplo, análise por subgrupos e análise de sensibilidade. Os principais resultados estão acompanhados da precisão da estimativa? Informe o valor p, o intervalo de confiança. O nível alfa foi informado? Indique o nível alfa, abaixo do qual os resultados são estatisticamente significantes. O erro beta foi informado? Ou então, indique o poder estatístico da amostra. O ajuste foi feito para os principais fatores geradores de confusão? Foram descritos os motivos que explicaram a inclusão de uns e a exclusão de outros? A diferença encontrada é estatisticamente significativa? Assegure-se que há análises suficientes para mostrar que a diferença estatisticamente significativa não é devida a algum

viés (por exemplo, falta de comparabilidade entre os grupos ou distorção na coleta de dados). Se a diferença encontrada é significativa, ela também é relevante? Especifique a mínima diferença clinicamente importante. Deixe clara a distinção entre diferença estatisticamente e diferença clínica relevante. O teste é uni ou bicaudal? Forneça essa informação, se apropriado. Qual o programa estatístico empregado? Dê a referência de onde encontrá-lo. Informe a versão utilizada.

**Resumo:** O resumo contém síntese adequada do artigo?

**Recomendação sobre o artigo:** O artigo está em padrão estatístico aceitável para publicação? Em caso negativo, o artigo poderá ser aceito após revisão adequada?

**Fonte:** \*Pereira MG. Artigos Científicos – Como redigir, publicar e avaliar. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2014.

### **IMPORTANTE!**

A RBGO aderiu à iniciativa do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) e da Rede EQUATOR destinadas ao aperfeiçoamento da apresentação dos resultados de pesquisas. Consulte as guias interacionais relacionadas:

#### **Ensaio clínico randomizado:**

<http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/consort/>

#### **Revisões sistemáticas e metanálises:**

<http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma/>

#### **Estudos observacionais em epidemiologia:**

<http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/strobe/>

#### **Estudos qualitativos:**

<http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/srqr/>

### **Resultados**

O propósito da seção **Resultados** é mostrar o que foi encontrado na pesquisa. São os dados originais obtidos e sintetizados pelo autor, com o intuito de fornecer resposta à questão que motivou a investigação. Para a redação da seção, apresente os resultados em sequência lógica no texto, nas tabelas e nas ilustrações, mencionando primeiro os achados mais importantes. Não repita no texto todas as informações das tabelas ou ilustrações; enfatize ou resuma apenas observações importantes. Materiais adicionais ou suplementares e detalhes técnicos podem ser colocados em um apêndice, no qual estarão acessíveis, mas não interromperão o fluxo do texto. Como alternativa, essas informações podem ser publicadas apenas na versão eletrônica da Revista. Quando os dados são resumidos na seção resultado, dar os resultados numéricos não apenas em valores derivados (por exemplo, percentuais), mas também em valores absolutos, a partir dos quais os derivados foram calculados, e especificar os métodos estatísticos usados para analisá-los. Use apenas as tabelas e figuras necessárias para explicar o argumento do trabalho e para avaliar o seu embasamento. Quando for cientificamente apropriado, as análises dos dados com variáveis tais como idade e sexo devem ser incluídas. Não ultrapasse o limite de no máximo cinco tabelas, cinco quadros ou cinco figuras. As tabelas, quadros e/ou figuras devem ser inclusas no corpo do manuscrito e não contabilizam o limite solicitado de 4000 palavras.

## **ATENÇÃO!**

As seções **Métodos** e **Resultados** nos **Estudos de Caso** devem ser substituídas pelo termo **Descrição do Caso**.

### **Discussão**

Na seção **Discussão** enfatize os aspectos novos e importantes do estudo e as conclusões deles derivadas. Não repita detalhadamente dados ou outras informações apresentados nas seções de introdução ou de resultados. Para estudos experimentais, é útil iniciar a discussão resumindo brevemente os principais achados, comparar e contrastar os resultados com outros estudos relevantes, declarar as limitações do estudo e explorar as implicações dos achados para pesquisas futuras e para a prática clínica. Evite alegar precedência e aludir a trabalhos que não estejam completos. Não discuta dados que não são diretamente relacionados aos resultados da pesquisa apresentada. Proponha novas hipóteses quando justificável, mas qualificá-las claramente como tal. No último parágrafo da seção **Discussão** informe qual a informação do seu trabalho que contribui relativamente para o avanço-novo conhecimento.

### **Conclusão**

A seção **Conclusão** tem por função relacionar as conclusões com os objetivos do estudo, mas o autor deve evitar afirmações sem embasamento e conclusões que não tenham sustentação adequada pelos dados. Em especial, os autores devem evitar fazer afirmações sobre benefícios econômicos e custos, a menos que seu original inclua análises econômicas e dados apropriados.

### **Referências**

Uma pesquisa é fundamentada nos resultados de outras que a antecederam. Uma vez publicada, passa a ser apoio para trabalhos futuros sobre o tema. No relato que faz de sua pesquisa, o autor assinala os trabalhos consultados que julga pertinente informar aos leitores, daí a importância de escolher boas Referências. As referências adequadamente escolhidas dão credibilidade ao relato. Elas são fonte de convencimento do leitor da validade dos fatos e argumentos apresentados.

**Atenção!** Para os manuscritos submetidos à RBGO, os autores devem numerar as referências por ordem de entrada no trabalho e usar esses números para as citações no texto. Evite o número excessivo de referências, selecionando as mais relevantes para cada afirmação e dando preferência para os trabalhos mais recentes. Não empregue citações de difícil acesso, como resumos de trabalhos apresentados em congressos, teses ou publicações de circulação restrita (não indexados). Busque citar as referências primárias e convencionais (artigos em periódicos científicos e os livros-textos). Não empregue referências do tipo "observações não publicadas" e "comunicação pessoal". Publicações dos autores (autocitação) devem ser empregadas apenas se houver necessidade clara e forem relacionadas ao tema. Nesse caso, incluir entre as referências bibliográficas apenas trabalhos originais publicados em periódicos regulares (não citar capítulos ou revisões). O número de referências deve ser de 35, exceto para artigos de revisão. Os autores são responsáveis pela exatidão dos dados constantes das referências.

Para formatar as suas referências, consulte a **Vancouver**.

\*As instruções aos Autores deste periódico foram elaboradas baseadas na obra literária **Artigos Científicos: Como redigir, publicar e avaliar de Maurício Gomes Pereira, Editora Guanabara Koogan, 2014.**

#### **Envio de manuscritos**

Os artigos deverão, obrigatoriamente, ser submetidos por via eletrônica, de acordo com as instruções publicadas no site <http://mc04.manuscriptcentral.com/rbgo-scielo>

#### **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**

Endereço: Av. Brigadeiro Luiz Antonio, 3421, 01401-001, sala 903, Jardim Paulista, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: + 55 11 5573.4919

Email: [editorial.office@febrasgo.org.br](mailto:editorial.office@febrasgo.org.br)

Home Page: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/issue/10.1055/s-006-33175>