

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
HOSPITAL DAS CLÍNICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENDOCRINOLOGIA
PEDIÁTRICA**

SÍNDROME DE PRADER-WILLI: UMA ABORDAGEM SISTÊMICA

MARIA LUIZA LAUAR CLARET LIMA

BELO HORIZONTE – MG

2020

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
HOSPITAL DAS CLÍNICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENDOCRINOLOGIA
PEDIÁTRICA**

SÍNDROME DE PRADER-WILLI: UMA ABORDAGEM SISTÊMICA

Trabalho de conclusão do Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia Pediátrica da Universidade Federal de Minas Gerais, como pré-requisito para a aprovação no Curso de Endocrinologia Pediátrica.

Orientador: Rafael Machado Mantovani

MARIA LUIZA LAUAR CLARET LIMA

BELO HORIZONTE – MG

2020

L732s Lima, Maria Luiza Lauer Claret.
Síndrome de Prader-Willi [manuscrito] [manuscrito]: uma abordagem sistêmica. / Maria Luiza Lauer Claret Lima. - - Belo Horizonte: 2021.

58f.: il.

Orientador (a): Rafael Machado Mantovani.

Área de concentração: Endocrinologia Pediátrica.

Monografia (Especialização): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Síndrome de Prader-Willi. 2. Obesidade Pediátrica. 3. Hiperfagia. 4. Hipotonia Muscular. 5. Hormônio do Crescimento. 6. Protocolos Clínicos. 7. Diagnóstico Precoce. 8. Dissertações Acadêmicas. I. Mantovani, Rafael Machado. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WS 330

Bibliotecário responsável: Fabiene Letizia Alves Furtado CRB- 6/2745



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
COLEGIADO DO CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA

FOLHA DE APROVAÇÃO

"Síndrome de Prader-Willi: uma abordagem sistêmica"

MARIA LUIZA LAUAR CLARET LIMA

Monografia defendida e aprovada, no dia **12 de fevereiro de 2021**, submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Curso de ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA, da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito para obtenção do certificado de Especialista em ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA, área de concentração ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA, constituída pelos seguintes professores:

PROF. RAFAEL MACHADO MANTOVANI - Orientador

HC/UFMG

PROFA. ISABELA LEITE PEZZUTI

UFMG

PROF. SAMUEL DUTRA ANTONIO

HC/UFMG

Belo Horizonte, 12 de fevereiro de 2021.



Documento assinado eletronicamente por **Rafael Machado Mantovani, Usuário Externo**, em 23/02/2021, às 19:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Isabela Leite Pezzuti, Professora do Magistério Superior**, em 02/03/2021, às 14:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Samuel Dutra Antonio, Usuário Externo**, em 05/03/2021, às 23:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0581499** e o código CRC **45324380**.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SPW	Síndrome de Prader-Willi
GH	Hormônio de crescimento
IMC	Índice de Massa Corporal
GER	Gasto Energético em Repouso
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IGFBP-1	Proteína ligadora 1 do IGF
TSH	Hormônio estimulador da tireoide
T4	Tiroxina
T3	Tri-iodotironina
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
LH	Hormônio luteinizante
FSH	Hormônio folículo-estimulante
HAM	Hormônio anti-mülleriano
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DMO	Densidade Mineral Óssea
GLP-1	<i>Glucagon-like peptide-1</i>
NAC	N-acetilcisteína

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Manifestações clínicas da síndrome de Prader-Willi, de acordo com o sistema afetado ⁴	14
Tabela 2: Sumário das Fases Nutricionais associadas à hiperfagia na Síndrome Prader Willi ⁴	17
Tabela 3: Critérios maiores e menores utilizados para o diagnóstico clínico de Síndrome de Prader-Willi ⁴	28
Tabela 4: Tabela 4: Métodos diagnósticos para detecção do mecanismo genético envolvido na SPW	29
Tabela 5: Esquema de escolha: testosterona de ação curta intramuscular	34
Tabela 6: Esquema de escolha: 17-beta-estradiol via transdérmica	35
Tabela 7: Esquema alternativo: 17-beta-estradiol via oral	35
Tabela 8: Progestágenos utilizados na indução puberal de meninas.....	36

RESUMO

Introdução: A Síndrome de Prader-Willi (SPW) é um distúrbio genético causado pela ausência da expressão de genes localizados no cromossomo 15 paterno. É caracterizada por hipotonia neonatal, baixa estatura, problemas comportamentais, déficit cognitivo, dismorfismos faciais, múltiplas anormalidades endócrinas (hipogonadismo, deficiência de hormônio do crescimento, hipotireoidismo e insuficiência adrenal central), hiperfagia e obesidade grave. O manejo dos pacientes com SPW envolve uma equipe multidisciplinar, incluindo o endocrinologista pediátrico, o qual fará o rastreio e o tratamento de complicações relacionadas à disfunção hipotalâmica. **Objetivo:** O presente trabalho tem como objetivo estabelecer um protocolo para orientar a prática clínica e uniformizar as condutas durante o acompanhamento de pacientes diagnosticados com SPW no serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. **Métodos:** Para a elaboração desse protocolo, realizou-se um levantamento bibliográfico na base de dados PUBMED, LILACS e COCHRANE, sendo selecionados artigos publicados nos últimos 10 anos. **Conclusão:** O diagnóstico precoce é importante e pode mudar o curso da doença. O estabelecimento de alimentação adequada e hábitos de vida saudáveis, bem como a terapia precoce com hormônio de crescimento, demonstraram ser benéficos aos pacientes. É importante realizar o rastreamento de complicações endocrinológicas relacionadas à disfunção hipotalâmica para instituir um tratamento adequado.

Palavras-chave: Síndrome de Prader-Willi, obesidade pediátrica, hiperfagia, hipotonia muscular, hormônio do crescimento, protocolos clínicos, diagnóstico precoce, dissertação acadêmica.

ABSTRACT

Introduction: Prader-Willi Syndrome (PSW) is a genetic disorder caused by the lack of expression of genes located on the paternal chromosome 15. It is characterized by neonatal hypotonia, short stature, behavioral problems, cognitive deficits, facial dysmorphisms, multiple endocrine abnormalities (hypogonadism, growth hormone deficiency, hypothyroidism and central adrenal insufficiency), hyperphagia and severe obesity. The management of patients with PWS involves a multidisciplinary team, including a pediatric endocrinologist, who will screen and treat complications related to hypothalamic dysfunction. **Objective:** This study aims to establish a protocol to guide clinical practice and standardize the conducts during the follow-up of patients diagnosed with PWS in the Pediatric Endocrinology service of the Hospital das Clínicas of the Federal University of Minas Gerais. **Methods:** For the elaboration of this protocol, a bibliographical survey was carried out in the PUBMED, LILACS and COCHRANE databases, being selected articles published in the last 10 years. **Conclusion:** Early diagnosis is important and can change the course of the disease. Establishing adequate nutrition and healthy lifestyle habits, as well as early therapy with growth hormone, have been shown to be beneficial to patients. It is important to screen for endocrinological complications related to hypothalamic dysfunction in order to institute adequate treatment.

Keywords: Prader-Willi syndrome, pediatric obesity, hyperphagia, muscle hypotonia, growth hormone, clinical protocols, early diagnosis, academic dissertation.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
1.1 Justificativa.....	10
1.2 Objetivos	10
1.3 Métodos.....	10
1.4 Resultados	11
2 FATORES GENÉTICOS	12
2.1 Gene Necdin	12
2.2 Gene MAGEL2	12
2.3 Gene SNRPN.....	13
2.4 Gene SNORD116	13
2.5 Gene MKRN3.....	13
3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	14
3.1 Hipotonia.....	15
3.2 Dismorfismos	15
3.3 Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor	16
3.4 Problemas comportamentais	16
3.5 Hiperfagia e obesidade	16
3.6 Alterações respiratórias	18
3.7 Alterações endócrinas	19
3.7.1 Deficiência do Hormônio de Crescimento (GH).....	19
3.7.2 Hipotireoidismo.....	20
3.7.3 Insuficiência adrenal.....	21
3.7.4 Hipogonadismo	21
3.7.4.1 Pacientes do sexo masculino	22
3.7.4.2 Pacientes do sexo feminino.....	22
3.7.5 Adrenarca precoce	23
3.7.6 Diabetes mellitus	23
3.7.7 Diminuição da densidade mineral óssea	24
3.7.8 Outros achados	25

4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DOS DIFERENTES SUBTIPOS GENÉTICOS.....	26
4.1 Deleção paterna de novo	26
4.2 Dissomia uniparental	26
4.3 Defeito de imprinting.....	27
5 DIAGNÓSTICO	28
6 TRATAMENTO	30
6.1 Tratamento de manifestações endócrinas.....	30
6.1.1 Terapia com GH recombinante humano.....	30
6.1.1.1 Benefícios da terapia com GH recombinante humano	30
6.1.1.1.1 Altura	30
6.1.1.1.2 Composição corporal.....	31
6.1.1.1.3 Força e agilidade.....	31
6.1.1.1.4 Cognição	32
6.1.1.2 Segurança do tratamento	32
6.1.1.2.1 Escoliose	32
6.1.1.2.2 Intolerância à glicose	32
6.1.1.2.3 Comprometimento cardiorrespiratório e morte súbita	33
6.1.2 Terapia de reposição de esteroides sexuais	34
6.1.3 Tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2).....	36
6.1.4 Tratamento da obesidade - restrição calórica e atividade física.....	37
6.1.5 Tratamento do hipotireoidismo	38
6.1.6 Tratamento da insuficiência adrenal.....	38
6.1.7 Tratamento com cálcio e vitamina D	38
6.2 Tratamento das manifestações respiratórias	39
6.2.1 Apneia central do sono.....	39
6.2.2 Apneia obstrutiva do sono	39
6.3 Tratamento dos problemas comportamentais.....	39
6.4 Tratamento da hipotonia e dos distúrbios de fala.....	40
6.5 Novas abordagens terapêuticas	41
6.5.1 Ocitocina	41
6.5.2 N-acetilcisteína.....	42

6.5.3 Diazóxido.....	43
6.5.4 Agonistas do receptor glucagon-like peptide-1 (GLP-1).....	43
6.5.5 Análogos de grelina não-acetilados	44
6.5.6 Cirurgia bariátrica	44
7 MONITORIZAÇÃO.....	45
8 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS	47
9 PROGNÓSTICO	48
10 COMPLICAÇÕES	49
11 CONCLUSÃO	50
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:.....	51
ANEXO 1: GENES PRESENTES NO CROMOSSOMO 15q11.2-q13	56
ANEXO 2: RECOMENDAÇÕES PARA O USO DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO:	567
ANEXO 3: CURVAS PADRONIZADAS PARA PESO DE BEBÊS DO SEXO MASCULINO (SUPERIOR) E FEMININO (INFERIOR) COM SPW (LINHAS CONTÍNUAS) E PERCENTIL 50 DE CRIANÇAS SEM A SÍNDROME (LINHA TRACEJADA).....	58

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Prader-Willi (SPW) é um distúrbio genético causado pela ausência da expressão de genes localizados no cromossomo 15 paterno¹. Foi inicialmente descrita por Prader, Labhart e Willi em 1956 e é caracterizada por hipotonia neonatal, baixa estatura, problemas comportamentais, déficit cognitivo, dismorfismos faciais, múltiplas anormalidades endócrinas (hipogonadismo, deficiência de hormônio do crescimento, hipotireoidismo e insuficiência adrenal central), hiperfagia e obesidade grave¹.

A prevalência estimada da SPW é de 1/10.000 – 1/30.000 indivíduos, com distribuição semelhante de homens e mulheres afetados. Todos os grupos étnicos estão representados, porém, ocorre mais em caucasianos. Com base em estudos populacionais, a taxa de mortalidade na SPW é estimada em 3% ao ano¹.

1.1 Justificativa

Pacientes com SPW com diagnóstico e tratamento precoces, monitoramento do peso, acompanhamento psicológico e hábitos de vida saudáveis, têm um prognóstico melhor. Por isso a importância de se estabelecer um protocolo clínico, com o intuito de melhorar a qualidade de vida do indivíduo e diminuir a morbimortalidade da doença.

1.2 Objetivos

O objetivo do presente trabalho é elaborar um protocolo institucional com recomendações para o manejo clínico de pacientes com SPW acompanhados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Esse protocolo tem o intuito de uniformizar as condutas relacionadas às complicações endocrinológicas na faixa etária pediátrica dos pacientes com a síndrome atendidos neste serviço.

1.3 Métodos

Realizou-se um levantamento bibliográfico na base de dados PUBMED, LILACS e COCHRANE, com a seleção de trabalhos científicos publicados entre 2005 e 2020. A pesquisa foi realizada em língua inglesa utilizando os seguintes termos: “*Prader Willi syndrome*”, “*hypotalamic dysfunction*”, “*metabolic and endocrine complications*”, “*growth hormone treatment*”, “*PWS molecular classes*”, “*obesity*” e “*short stature*”.

Foram selecionados 50 artigos de acordo com a relevância e adaptação ao tema. Posteriormente, sete artigos anteriores a 2010 foram adicionados, por serem relevantes a este trabalho.

Após a análise dos dados, foi elaborado um protocolo que reúne o manejo clínico necessário aos pacientes com SPW.

1.4 Resultados

Os resultados da revisão bibliográfica estão sumarizados a seguir e serão descritos ao longo deste documento.

2 FATORES GENÉTICOS

Normalmente, na região do cromossomo 15q11.2-q13, apenas os genes herdados do alelo paterno são expressos, enquanto os genes do alelo materno são inativados por mecanismos epigenéticos¹. Por algum defeito genético, os indivíduos com SPW não expressam os genes paternos localizados no cromossomo 15q11.2-q13¹. Existem três principais classes moleculares ou subtipos genéticos: deleção paterna de novo da região 15q11.2-q13, que corresponde a 70% dos casos; dissomia uniparental materna, correspondendo a 25-30% dos casos; e defeito no centro de *imprinting*, responsável por 1% dos casos. Outras anormalidades do cromossomo 15, como translocações e inversões, são raras³.

A ausência dos genes presentes no cromossomo 15q11.2-q13 são responsáveis pelas manifestações fenotípicas da síndrome (Anexo 1). Alguns genes estão descritos a seguir:

2.1 Gene *Necdin*

O gene *Necdin* (*NDN*) codifica a proteína necdina, que é expressa no hipotálamo²⁴. Estudos experimentais em camundongos nocauteados para o gene *NDN* evidenciaram quatro fenótipos semelhantes aos encontrados em pacientes com SPW²⁴. Um modelo de camundongo com deficiência de necdina apresentou insuficiência respiratória secundária a um distúrbio primário do centro respiratório, com resposta diminuída à hipercapnia²⁴. Outro modelo mostrou redução dos neurônios liberadores de gonadotrofinas (GnRH) na área pré-óptica – o que pode explicar o hipogonadismo característico da SPW²⁴. Estudos comportamentais identificaram aumento de raspagem da pele, similar às manifestações cutâneas da síndrome, além de um aumento da tolerância à dor²⁴.

2.2 Gene *MAGEL2*

O gene *MAGEL2* codifica a proteína *MAGEL2*, que é expressa nos núcleos hipotalâmicos supra-ópticos, paraventriculares e supraquiasmáticos²⁴. Camundongos nocauteados para o gene *MAGEL2* apresentaram diminuição dos níveis de orexina – hormônio regulador do sono e do apetite –, com redução do tempo de vigília²⁴. Esses camundongos também apresentaram retardo do crescimento pós-natal até a 6ª semana de vida, e, posteriormente, um crescimento de recuperação acelerado, com aumento da adiposidade²⁴. Por fim, observou-se atraso no início da puberdade e diminuição da fertilidade em fêmeas²⁴.

2.3 Gene *SNRPN*

Modelos de camundongos nocauteados para o gene *SNRPN* têm fenótipo variável com alguns apresentando hipotonia e dificuldade de alimentação²⁴. A mortalidade precoce, até então, impediu a análise do estado metabólico e do comportamento alimentar ao longo do tempo²⁴.

2.4 Gene *SNORD116*

A molécula *SNORD116* é expressa nos centros de controle do apetite do hipotálamo, incluindo os núcleos arqueados, paraventriculares e ventromediais²⁴. Sua deleção em camundongos leva à ansiedade, deficiência motora, dificuldade de aprendizagem e retardo do crescimento, características comuns aos pacientes com SPW²⁴.

2.5 Gene *MKRN3*

Gene com importante papel no início da puberdade. Mutações com perda de função do gene *MKRN3* são descritas na patogênese da puberdade precoce central, embora, na SPW, seja mais prevalente um hipogonadismo de causa central e/ou periférica²⁴.

3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A SPW cursa com diversas manifestações clínicas que englobam os diferentes sistemas do organismo. Essas manifestações estão sumarizadas na Tabela 1, de acordo com o sistema afetado⁴. A base fisiopatológica é majoritariamente causada pela deficiência de hormônio de crescimento (GH) e pela anormalidade do eixo hipotálamo-hipófise⁴.

Tabela 1: Manifestações clínicas da síndrome de Prader-Willi, de acordo com o sistema afetado e tempo de manifestação⁴.

Sistema	Manifestações clínicas	Período de tempo
Respiratório	Infecções respiratórias	Período neonatal, primeira infância e segunda infância
	Apneia do sono	
	Hiperplasia tonsilar	
Face	Olhos amendoados	Desde o período neonatal ao longo da vida
	Estrabismo	
	Diâmetro frontal estreito	
	Ponte nasal estreita	
	Lábio superior fino	
Musculoesquelético	Hipopigmentação	Período neonatal, primeira infância, segunda infância e adolescência
	Hipotonia	
	Mãos estreitas e borda ulnar reta	
Desenvolvimento	Escoliose	Desde a infância ao longo da vida
	Retardo mental	
	Problemas comportamentais	
	Distúrbios psiquiátricos	

Endócrino	Deficiência do hormônio de crescimento	
	Hipotireoidismo	Período neonatal, primeira infância, segunda infância e ao longo da vida
	Insuficiência adrenal	
	Obesidade	
	Diabetes <i>mellitus</i>	
Reprodutivo	Hipogonadismo	
	Puberdade precoce	Primeira infância, segunda infância e vida adulta
	Infertilidade	

3.1 Hipotonia

A hipotonia neonatal é muito característica e está presente na maioria dos indivíduos com SPW⁴. Eles apresentam dificuldade de sucção, letargia e choro fraco nos primeiros meses de vida, sendo necessário, muitas vezes, nutrição enteral por sonda ou por gastrostomia²⁶. Apesar de a hipotonia melhorar ao longo dos anos, pacientes com a síndrome permanecem moderadamente hipotônicos na vida adulta, com menor tônus muscular se comparados aos adultos não afetados⁴.

Além disso, 30% dos pacientes desenvolvem escoliose antes dos 10 anos de idade⁴. A escoliose é atribuída a uma combinação de obesidade e hipotonia muscular, características presentes em crianças com SPW⁴.

3.2 Dismorfismos

Algumas características faciais incluem: fissuras palpebrais em forma de amêndoa, diâmetro frontal estreito, lábio superior fino, ponte nasal estreita, cantos da boca voltados para baixo e hipoplasia do esmalte dentário²⁶. É comum que os pacientes apresentem problemas oculares como: estrabismo, miopia e esotropia⁴. Além disso, observam-se mãos e pés pequenos e hipopigmentação dos olhos, cabelos e pele⁴.

3.3 Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor

Em aproximadamente 90 a 100% dos pacientes com SPW, o atraso do desenvolvimento motor é evidente durante a infância⁴. Os primeiros marcos do desenvolvimento demoram o dobro do tempo para serem alcançados quando comparados às crianças não afetadas⁴.

O atraso da fala e da linguagem varia entre os indivíduos com SPW⁴. Os pacientes, normalmente, iniciam o desenvolvimento da linguagem com 1 ano e 6 meses, porém, o atraso na fala pode se prolongar até os 6 anos de idade⁴. Problemas de linguagem incluem: dificuldades de gramática e de habilidades narrativas⁴. A presença de saliva espessa e de hipotonia podem afetar a qualidade da voz, a fluência da fala e a articulação das palavras⁴.

O déficit intelectual normalmente se torna evidente durante o período escolar⁴. Estudos mostram que a maioria dos pacientes com SPW apresentam deficiência intelectual leve, com um QI médio de 60 a 70,6⁴. No entanto, como resultado de seu comportamento social imaturo e mal-adaptativo, seu desempenho acadêmico é pior do que o esperado⁴.

3.4 Problemas comportamentais

Crianças e adolescentes com SPW têm um perfil comportamental típico envolvendo compulsividade, teimosia, acessos de raiva e atitude manipuladora⁴. Setenta a noventa por cento dos pacientes apresentam dificuldade de lidar com mudanças de rotina na primeira infância⁴. Além disso, hiperatividade, déficit de atenção e transtorno de escoriação (“*skin picking*”) são frequentes e têm início precoce⁴. Cerca de 10 a 20% dos indivíduos afetados desenvolvem psicose no início da vida adulta⁴.

3.5 Hiperfagia e obesidade

Existem quatro fases nutricionais descritas, que vão desde a dificuldade de nutrição e de crescimento – *failure to thrive* - à obesidade, uma das principais características da SPW⁴. Essas fases estão descritas na Tabela 2:

Tabela 2: Sumário das Fases Nutricionais na Síndrome Prader Willi⁴.

Fases	Idade	Características nutricionais
0	Pré-natal	Peso de nascimento reduzido e movimentos fetais diminuídos
1a	0-9 meses	Hipotonia com dificuldade de alimentação; apetite diminuído
1b	9-25 meses	Melhora do apetite e da alimentação com moderado crescimento de recuperação (principalmente relacionado ao peso)
2a	2,1-4,5 anos	Ganho de peso; o apetite e a ingesta de calorias não são excessivos
2b	4,5-8 anos	Aumento do apetite e da ingesta de calorias, mas a saciedade está presente
3	8 anos até idade adulta	Hiperfagia; saciedade ausente
4	Vida adulta	Apetite é saciável

A SPW representa a causa mais comum de obesidade sindrômica, responsável pelo aumento das complicações metabólicas e da mortalidade observada nesses indivíduos³.

A prevalência de sobrepeso e obesidade na SPW é de aproximadamente 82 a 98%³. Como principais causas, observamos alterações no gasto energético e ingestão aumentada de alimentos, secundária a uma disfunção no centro hipotalâmico da saciedade³.

Alterações da estrutura cerebral, documentadas em estudos de imagem realizados em ratos, sugerem que várias áreas do cérebro desempenham um papel crucial na regulação da saciedade e podem estar presentes nos pacientes com SPW³. Exemplos de tais alterações: resposta funcional aumentada do hipotálamo aos

estímulos alimentares e interação reduzida entre o *estriatum* ventral e as estruturas límbicas³.

A ingestão calórica excessiva foi observada em todos os subtipos genéticos da síndrome e tem sido definida como uma marca registrada da doença³. Na ausência de supervisão rigorosa, muitos pacientes chegam a pesar mais do que o dobro do peso ideal para a idade³.

Acreditava-se que a obesidade na SPW estivesse relacionada a anormalidades na via adipócito-leptina-hipotalâmica. Porém, embora altos níveis de leptina tenham sido observados em pacientes com a síndrome, quando a concentração foi ajustada para o índice de massa corporal (IMC), nenhuma diferença foi observada em comparação aos pacientes não afetados³. Em contrapartida, a grelina – hormônio orexígeno – foi encontrada em níveis plasmáticos aumentados nesses pacientes, o que sugere sua participação na patogênese da obesidade³.

A obesidade de indivíduos com SPW é metabolicamente diferente da obesidade simples: os pacientes com a síndrome possuem uma quantidade menor de massa magra e um nível mais alto de massa gorda em comparação aos indivíduos “simplesmente” obesos³. A diminuição da massa muscular está associada a um Gasto Energético em Repouso (GER) reduzido nesses pacientes³. Diferentemente do observado em indivíduos “simplesmente” obesos, o excesso de massa gorda em pacientes com SPW é normalmente distribuído no tronco e nas extremidades proximais dos membros³.

3.6 Alterações respiratórias

O comprometimento respiratório pode estar presente já no período neonatal e suas principais causas incluem: a hipotonia muscular faríngea e tonsilar, a hipertrofia de adenoide e os dismorfismos faciais (como retrognatia)⁴. A apneia do sono de origem central é mais comum em crianças menores de dois anos de idade, enquanto as crianças mais velhas sofrem com problemas respiratórios obstrutivos, incluindo a apneia obstrutiva do sono⁴.

Devido à hipotonia dos músculos respiratórios, o reflexo da tosse, nesses pacientes, está diminuído, predispondo a infecções respiratórias recorrentes⁴.

3.7 Alterações endócrinas

3.7.1 Deficiência do Hormônio de Crescimento (GH)

Em crianças com Síndrome de Prader Willi (SPW), observa-se um leve a moderado atraso no crescimento intrauterino (peso, comprimento e IMC ao nascimento são 15% menores comparados aos pares não afetados), assim como um atraso no crescimento pós-natal⁴.

Entre 2 e 4 anos de idade, a curva de peso tende a normalizar, devido a um aumento no consumo de calorias, porém, o crescimento de recuperação relacionado ao comprimento, geralmente, não ocorre²⁹.

Durante a infância, a velocidade de crescimento é reduzida ou encontra-se no limite inferior da normalidade⁴. Além disso, a ausência de um desenvolvimento puberal adequado resulta em uma baixa estatura final na idade adulta (média de 152 cm no sexo masculino e 146 cm no sexo feminino)⁶.

Essas alterações podem ser atribuídas a uma anormalidade hipotalâmica²⁹. A deficiência de GH é a endocrinopatia mais frequente e estudada em SPW²⁹. Testes de estímulo para GH (com clonidina ou insulina) não responsivos foram evidenciados em diversos estudos, com uma prevalência de 40 a 100%^{10,11}.

Crianças com SPW têm uma maturação óssea atrasada, ao contrário de crianças obesas que não apresentam a síndrome, as quais possuem normalmente idade óssea adequada para a idade cronológica, ou até mesmo avançada²⁹.

Os níveis de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) são relativamente baixos em pacientes com SPW (média de -1,5 DP) comparado com crianças da mesma idade e peso normal²⁹. Entretanto, esses níveis não são tão baixos quanto os observados em indivíduos com deficiência grave de GH⁸, devido à hiperinsulinemia, condição frequente em pacientes com SPW, que leva à redução dos níveis de proteína ligadora 1 do IGF - IGFBP-1 -, com aumento do IGF-1 livre⁹.

Finalmente, há também uma importante diferença na composição corporal entre pacientes com SPW e indivíduos “simplesmente” obesos, com excesso de massa gorda tipicamente distribuída no tronco e na extremidade proximal dos membros nesses pacientes³. Essa característica é mais um indicador de que a secreção de GH é anormal em crianças com SPW.

3.7.2 Hipotireoidismo

Um quadro de hipotireoidismo central pode acontecer na SPW, secundário a uma disfunção hipotalâmica. Existem dados conflitantes na literatura sobre a sua prevalência: alguns estudos relatam uma taxa de 2 a 4% - semelhante ao da população geral -, enquanto outros autores relatam uma prevalência de 20 a 30%³.

Sharkia e colaboradores realizaram um estudo com 23 recém-nascidos com SPW e viram que, durante a triagem neonatal para hipotireoidismo congênito, os níveis de hormônio estimulador da tireoide (TSH) e tiroxina (T4) livre encontravam-se normais em todos os pacientes e semelhantes aos dos controles não afetados³⁵.

No entanto, Vaiani e colaboradores, ao analisarem a função tireoidiana de 18 crianças com SPW menores de dois anos de idade, encontraram níveis séricos baixos de TSH e T4 livre em 13 delas, sugerindo que a disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide pode ser uma característica comum na síndrome durante a infância³⁶.

Esses estudos sugerem que o hipotireoidismo central pode não estar presente ao nascimento, mas pode ocorrer durante a infância e, portanto, a triagem neonatal não seria suficiente para identificá-lo^{35, 36}. Dessa forma, recomenda-se que a função tireoidiana seja avaliada aos 3, 6 e 12 meses de idade e, em seguida, anualmente³.

Deve-se ter atenção especial à função tireoidiana nos pacientes que iniciarem terapia com GH, já que podem necessitar de tratamento de reposição com levotirofina: em um estudo realizado com 75 crianças com SPW em tratamento com o hormônio, observou-se redução dos níveis de T4 livre, com TSH normal e tri-iodotironina (T3) relativamente aumentado, sugerindo que a terapia com GH seja responsável por um aumento da conversão de T4 em T3^{35, 36}.

3.7.3 Insuficiência adrenal

Pela disfunção hipotalâmica que os pacientes com SPW apresentam, há risco associado de insuficiência adrenal central²⁴. Sua prevalência permanece desconhecida: alguns estudos baseados em testes de estímulo com metirapona evidenciaram taxas de insuficiência adrenal central de até 60%²⁴. No entanto, os tipos de teste variam consideravelmente e estudos mais recentes utilizando testes de estímulo com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) sugeriram prevalência mais baixa, de 14,6%³⁷.

A identificação e o tratamento da insuficiência adrenal central são fundamentais; caso contrário, alguns pacientes podem apresentar alta morbimortalidade: glândulas adrenais de pequeno volume foram encontradas na autópsia de pacientes com SPW que apresentaram morte súbita na infância³⁸.

Além disso, deve-se ter atenção às crianças em terapia com GH, o qual pode diminuir a conversão de cortisona em cortisol, pela inibição da enzima 11-beta hidroxesteróide desidrogenase tipo 1, precipitando uma insuficiência adrenal²⁴.

3.7.4 Hipogonadismo

O hipogonadismo representa uma característica clínica comum em pacientes com SPW³. Assim como as outras manifestações endócrinas da síndrome, o hipogonadismo era classicamente considerado como de origem central, devido à disfunção hipotalâmica e consequente diminuição da secreção de gonadotrofinas pela hipófise³.

Estudos evidenciaram que o hipogonadismo pode ter causas variáveis e, portanto, pacientes com SPW apresentam fenótipos heterogêneos, podendo manifestar hipogonadismo central, primário ou uma combinação das duas formas. Porém, mais recentemente, demonstrou-se que a insuficiência gonadal primária representa a causa principal do hipogonadismo em ambos os sexos³.

3.7.4.1 Pacientes do sexo masculino

Os pacientes com SPW apresentam criptorquidia uni ou bilateral em 66 a 100% dos casos, requerendo orquidopexia para fixação dos testículos na bolsa³. Além disso, esses pacientes podem apresentar hipoplasia escrotal e micropênis, o qual se manifesta ao nascimento ou na primeira infância³.

Na maioria dos pacientes do sexo masculino, a minipuberdade ocorre normalmente, com aumento transitório dos níveis de gonadotrofinas e testosterona durante os primeiros meses de vida³. No início da puberdade, a testosterona aumenta em comparação aos níveis pré-púberes, mas permanece baixa³. Os níveis de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH) podem variar, dependendo da disfunção hipotalâmica. Em pacientes do sexo masculino, a disfunção gonadal primária é comum, enquanto o hipogonadismo central é raro³. Conseqüentemente, em geral, os níveis séricos de LH encontram-se normais, enquanto os níveis de FSH estão altos ou no limite superior da normalidade³.

Os níveis de Inibina B - um marcador de função testicular - podem ser normais em lactentes, mas estão diminuídos na maioria dos adolescentes e adultos com SPW³. Muitos estudos evidenciaram idade normal de início da puberdade, porém, puberdade precoce ou atraso puberal podem ocorrer³.

Normalmente, observamos um desenvolvimento puberal incompleto e o volume testicular permanece pequeno na idade adulta³. Homens com SPW são inférteis, sendo que nenhum caso de paternidade foi relatado na literatura³.

3.7.4.2 Pacientes do sexo feminino

O padrão de disfunção gonadal de pacientes do sexo feminino com SPW é semelhante ao dos pacientes do sexo masculino, porém, geralmente é menos grave³. A hipoplasia da genitália externa - pequenos lábios e clitóris - é frequente ao nascimento, sendo observada em até 76% dos casos³.

A minipuberdade é normal em lactentes e o início da puberdade geralmente ocorre em idade normal, porém, a progressão puberal é lenta³. A maioria das mulheres

com SPW tem amenorreia primária. No entanto, até 25% delas apresentam menarca espontânea - que ocorre tardiamente (idade média de 20 anos) - e evoluem para oligomenorreia e amenorreia secundária³.

Após o início da puberdade, os níveis séricos de estradiol estão normais ou no limite inferior da normalidade, sendo que os níveis de LH e FSH dependem da disfunção hipotalâmica³.

Os níveis séricos de inibina B – marcador de função ovariana – estão baixos na maioria das mulheres adultas, enquanto o hormônio anti-mülleriano (HAM) está normal³. Estudos mostram que concentrações séricas de inibina B maiores que 20 pg/mL se correlacionam com o potencial de fertilidade das pacientes com SPW, embora esses valores estejam baixos se comparados aos indivíduos saudáveis³. Alguns casos de gravidez já foram relatados na literatura³.

3.7.5 Adrenarca precoce

A adrenarca precoce nos pacientes com SPW tem prevalência de 30% e, normalmente, é benigna, não exigindo investigação ou tratamento adicionais, apenas um acompanhamento e uma avaliação cuidadosa³.

Em comparação com crianças saudáveis, indivíduos com a síndrome apresentam níveis séricos de sulfato de dehidroepiandrosterona mais elevados, refletindo a maturação precoce da zona reticular adrenal³.

3.7.6 Diabetes *mellitus*

A obesidade é um forte fator de risco para o desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2)²⁴. A prevalência de DM2 em adultos com SPW (7% - 20%) é maior do que na população geral (5% – 7%), sendo que a idade média de início da doença é aos 20 anos²⁴.

Assumia-se que o DM2 em indivíduos com SPW se desenvolvia como consequência de uma obesidade mórbida e uma resistência à insulina concomitante³. No entanto, estudos recentes sugerem que a relação entre obesidade mórbida e

desenvolvimento de DM2 é mais complexa e parece diferir em pacientes com SPW *versus* indivíduos não afetados³.

Observa-se, em alguns estudos, que há uma maior sensibilidade à insulina (menor insulina sérica e menor índice de resistência insulínica) em pacientes com SPW quando comparados aos indivíduos obesos não afetados^{3, 24}. Uma possível explicação para isso seria o maior acúmulo de gordura subcutânea - em detrimento da gordura visceral -, níveis aumentados de grelina e adiponectina, bem como baixas concentrações de GH nesses pacientes^{3, 24}. Há, também, a hipótese de que a hiperadiponectinemia relativa pode promover a oxidação de ácidos graxos e, assim, aumentar a sensibilidade à insulina²⁴.

Esses dados, entretanto, não são unívocos. Em alguns estudos, os níveis de insulina e o grau de resistência insulínica mostraram ser semelhantes nos indivíduos com SPW e em controles “simplesmente” obesos, com proporção de gordura subcutânea e visceral equivalente nos dois grupos³. Portanto, mais estudos sobre o perfil metabólico desses pacientes são necessários.

Atualmente, o que melhor explica a alteração da homeostase da glicose em pacientes com SPW seria uma disfunção das células β do pâncreas^{3, 24}. Schuster e colaboradores mostraram que indivíduos com SPW apresentam uma deficiência na primeira e na segunda fase de liberação de insulina após estímulo com glicose^{3, 9, 24}.

Possíveis causas da disfunção das células β detectadas na SPW são:

- Diminuição da secreção de GH com conseqüente redução do crescimento das células β ^{3, 9};
- Redução do tônus vagal no pâncreas, diminuindo a secreção de insulina^{3, 9}.

3.7.7 Diminuição da densidade mineral óssea

Há um aumento da frequência de osteoporose e fraturas em indivíduos com SPW, com uma prevalência de 29% em adultos³³. Estudos que analisaram a densidade mineral óssea (DMO) de adultos com SPW identificaram baixa DMO total e altas taxas de osteoporose, provavelmente relacionada ao hipogonadismo e aos baixos níveis de hormônios sexuais séricos³³.

3.7.8 Outros achados

- Sonolência diurna excessiva, que se assemelha à narcolepsia³⁴.
- Displasia de quadril (10–20%)³⁴.
- Escoliose (40-80%)³⁴.
- Edema e ulceração nas pernas (especialmente em obesos)³⁴.
- Instabilidade da temperatura corporal³⁴.
- Saliva espessa³⁴.
- Alto limiar de dor e de vômito³⁴.
- Convulsões (10–20%)³⁴.

4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DOS DIFERENTES SUBTIPOS GENÉTICOS

4.1 Deleção paterna *de novo*

A deleção paterna *de novo* pode ser subdividida em dois tipos, de acordo com o tamanho da deleção: tipo I e tipo II^{25, 50}. Na deleção tipo I, a perda é de 6 Mb, que é 500 kb maior do que a deleção tipo II^{25, 50}. Deleções atípicas ocorrem em 7% a 9% dos casos e podem ser maiores ou menores do que o tipo I ou o tipo II^{25, 50}.

A deleção tipo I engloba mais quatro genes (*NIPA1*, *NIPA2*, *CYFIP1*, *GCP5*)^{25, 50}. Esses genes, quando ausentes, estão associados à piora do desenvolvimento neurológico e cognitivo, ao aumento da compulsão alimentar; à piora do comportamento e dos distúrbios de sono e ao prejuízo da articulação da fala^{25, 50}. Portanto, os pacientes com deleção tipo I têm um fenótipo mais grave^{25, 50}.

4.2 Dissomia uniparental

A dissomia uniparental pode ser dividida em:

- Isodissomia: os dois cromossomos presentes no zigoto têm a mesma origem e as mesmas informações gênicas^{25, 50}. Seria um cromossomo vindo da duplicação de outro, com os mesmos alelos e os mesmos *loci*^{25, 50}.
- Heterodissomia: os cromossomos são provenientes do mesmo genitor (mesma origem), mas possuem informações diferentes^{25, 50}.

Indivíduos com SPW com dissomia uniparental decorrente de uma isodissomia têm maior risco de desenvolverem perda auditiva, anormalidades cardíacas, convulsões e defeitos metabólicos^{25, 50}.

Acredita-se que há uma relação positiva entre dissomia uniparental e idade materna avançada, atribuída à não disjunção durante a meiose, formando um zigoto trissômico com perda subsequente do cromossomo paterno por meio de um evento de resgate no início da gestação^{25, 50}.

Indivíduos com dissomia uniparental têm maior inteligência verbal e problemas comportamentais mais brandos, mas são mais propensos a desenvolver psicose na vida adulta^{25, 50}.

4.3 Defeito de *imprinting*

Pacientes com defeito de *imprinting* apresentam comportamentos semelhantes aos dos pacientes com dissomia uniparental^{25, 50}.

5 DIAGNÓSTICO

Em 1993, uma escala com critérios maiores e menores foi estabelecida para ajudar no diagnóstico de SPW (Tabela 3)⁴. Em crianças menores de três anos de idade, um total de 5 pontos sugere o diagnóstico, sendo, pelo menos, 4 atribuídos aos critérios maiores. Em crianças maiores de três anos, são necessários 8 pontos, sendo, pelo menos, 5 atribuídos aos critérios maiores⁴.

Tabela 3: Critérios maiores e menores utilizados para o diagnóstico clínico de Síndrome de Prader-Willi⁴.

Critérios maiores (1 ponto cada)	Critérios menores (1/2 ponto cada)	Critérios de suporte (nenhum ponto)
<ul style="list-style-type: none"> • Hipotonia e dificuldade de sucção • Problemas de alimentação e <i>failure to thrive</i> • Ganho de peso entre 1 e 6 anos de idade, hiperfagia, obesidade • Dismorfismos faciais típicos • Hipogonadismo • Atraso do desenvolvimento, déficit intelectual 	<ul style="list-style-type: none"> • Movimentos fetais reduzidos, letargia neonatal • Problemas comportamentais • Apneia do sono • Baixa estatura • Hipopigmentação de olhos, cabelos e pele • Mãos e pés pequenos • Mãos estreitas e borda ulnar reta • Miopia, esotropia • Saliva viscosa • Dificuldade na 	<ul style="list-style-type: none"> • Alto limiar a dor e vômitos • Instabilidade térmica • Escoliose e/ou cifose • Adrenarca precoce • Osteoporose • Habilidade especial para quebra-cabeças • Estudos neuromusculares normais

articulação da fala

- Transtorno de escoriação (“*Skin picking*”)
-

Embora esses sinais e sintomas clínicos sugiram a presença da SPW, é necessário realizar o teste genético, pois somente ele confirma o diagnóstico⁴.

O diagnóstico pré-natal envolve inúmeros exames: hibridização fluorescente *in situ* (FISH), análise da metilação do DNA, hibridização genômica comparativa por *array* (a-CGH), amplificação multiplex de sondas dependente de ligação (MLPA), análise cromossômica por *microarray* (CMA) e estudo molecular do polimorfismo do DNA³.

Se houver suspeita clínica de SPW após o nascimento, a investigação diagnóstica deve incluir: análise de metilação do DNA e/ou detecção da deleção ou de outra anomalia do cromossomo 15¹ (tabela 4).

Tabela 4: Métodos diagnósticos para detecção do mecanismo genético envolvido na SPW.¹

Método	Mecanismo genético detectado	Percentual de detecção do método
Análise de metilação do DNA	Deleção, dissomia uniparental e defeito de <i>imprinting</i>	>99%
Amplificação mutiplex de sondas dependente de ligação (MLPA)	Deleção, dissomia uniparental e defeito de <i>imprinting</i>	>99%
Hibridização fluorescente <i>in situ</i> (FISH)	Deleção	65 – 75%
Análise cromossômica por <i>microarray</i> (CMA)	Deleção	65 – 75%
Estudo molecular do polimorfismo do DNA	Dissomia uniparental e defeito de <i>imprinting</i>	20 – 30%

6 TRATAMENTO

6.1 Tratamento de manifestações endócrinas

6.1.1 Terapia com GH recombinante humano

A reposição de GH apresenta vários benefícios, incluindo: aumento da velocidade de crescimento e da estatura final, diminuição de massa gorda, melhora da força muscular, das habilidades motoras, da flexibilidade e da mobilidade, aumento de massa magra e melhora cognitiva^{6, 12}. Evidências sugerem que o tratamento precoce com GH é mais benéfico se comparado ao tratamento tardio⁴. O tratamento deve ser iniciado nos primeiros meses de vida (idealmente antes dos 4 a 6 meses de idade), tão logo o diagnóstico genético da SPW seja estabelecido⁴.

O uso de GH para o tratamento de crianças com SPW foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 2000¹⁵ e pela ANVISA em 2017, não dependendo da confirmação laboratorial de deficiência de GH¹⁵.

As recomendações para a terapia com GH estão sumarizadas no anexo 2.

6.1.1.1 Benefícios da terapia com GH recombinante humano

6.1.1.1.1 Altura

Vários estudos têm demonstrado um aumento da velocidade de crescimento em crianças com SPW tratadas com GH. Houve um aumento na velocidade de crescimento de -1,9 para +6,0 DP no primeiro ano de administração (0,1 UI/Kg/dia), enquanto, nos pacientes não tratados, observou-se um decréscimo na velocidade de crescimento de -0,1 para -1,4 DP¹²⁻¹⁴.

Carrel e colaboradores demonstraram que crianças com SPW em uso de GH durante 6 anos apresentaram altura pós-tratamento maior que os pacientes não tratados (131 ± 2 versus 114 ± 2 cm; $p < 0,001$)⁵. Da mesma forma, Bakker e colaboradores evidenciaram um aumento de altura média de 1,2 DP após 2-3 anos de

tratamento com GH; sendo que este resultado não diferiu significativamente entre os subtipos genéticos da síndrome¹⁶.

Esses achados indicam que a terapia com GH é efetiva em aumentar a velocidade de crescimento e a altura final em pacientes com SPW.

6.1.1.1.2 Composição corporal

O GH é um hormônio anabólico que promove o desenvolvimento de massa magra e estimula a lipólise. A administração do GH em crianças com a deficiência hormonal não só restaura o crescimento linear, como também promove o desenvolvimento de massa magra, diminui a massa gorda (aumentando a oxidação de gordura e o gasto energético), aumenta a densidade mineral óssea e reduz o risco cardiovascular^{7, 8, 17-19}.

Esse efeito é alcançado com uma dose de 1 a 1,5 mg/m²/dia de GH e a resposta é melhor durante os 12 primeiros meses de tratamento²⁹.

6.1.1.1.3 Força e agilidade

Em pacientes com SPW tratados com GH, há melhora da força e da agilidade, com aquisição de novas habilidades motoras grosseiras e benefícios no dia-a-dia desses pacientes²⁹.

Estudos documentaram melhora do tônus muscular e do desenvolvimento motor de lactentes, além de melhora da performance em corridas, saltos, exercícios abdominais e com os braços, após 12 meses de tratamento com GH, em comparação aos controles²⁹. Após 48 meses de tratamento, a performance em saltos e abdominais foi mantida, enquanto a habilidade em corridas e exercícios com os braços melhorou ainda mais²⁹. Além disso, observou-se uma melhora da musculatura respiratória após 1 ano de terapia, que se manteve após 24 meses²⁹.

6.1.1.1.4 Cognição

Estudos recentes demonstraram melhora do vocabulário e da leitura de pacientes com SPW que foram tratados com GH durante cerca de quatro anos, sugerindo que o tratamento previne a deterioração de habilidades cognitivas – particularmente nos pacientes com dissomia uniparental – e melhora o raciocínio verbal abstrato em crianças com SPW².

Observou-se também que, após tratamento de longa duração com GH, iniciado antes dos 7 anos de idade, houve uma melhora nas pontuações de QI em pacientes com SPW^{2,20}.

Quanto mais precocemente se inicia o tratamento com GH, mais benefícios são alcançados². Dykens e colaboradores demonstraram correlação semelhante em crianças com SPW que iniciaram o tratamento com menos de 1 ano de idade¹⁹. Essas crianças apresentaram pontuação significativamente maior que crianças tratadas tardiamente, principalmente em relação à linguagem não-verbal^{19, 20}.

6.1.1.2 Segurança do tratamento

6.1.1.2.1 Escoliose

Estudos comparando pacientes tratados e não tratados, durante 6 anos de acompanhamento, mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa relacionada ao desenvolvimento de escoliose grave entre os dois grupos²⁹. Ainda assim, é recomendável a monitorização do desenvolvimento de escoliose em todos os pacientes com SPW, tratados ou não com GH²⁹.

6.1.1.2.2 Intolerância à glicose

Apesar de o tratamento com GH resultar no aumento da resistência à insulina e, eventualmente, da glicemia de jejum, geralmente não há antecipação do

desenvolvimento de diabetes *mellitus*, já que sua ocorrência é mais influenciada pelo grau de obesidade e pela disfunção das células β ^{12, 21, 22}.

6.1.1.2.3 Comprometimento cardiorrespiratório e morte súbita

Independentemente do tratamento com GH, as crianças com SPW apresentam distúrbios respiratórios com maior frequência e gravidade, de origem multifatorial⁷:

- Alguns pacientes podem apresentar distúrbio primário do centro respiratório, com resposta diminuída à hipercapnia⁷.
- É comum o quadro de obstrução das vias aéreas superiores, devido à hipotonia da musculatura faríngea e à hiperplasia do tecido linfoide⁷.
- A alteração da composição corpórea resulta em redução da massa dos músculos respiratórios⁷.

Essas alterações têm importante papel na morbimortalidade dos pacientes com SPW. Os efeitos do tratamento com GH sobre a composição corpórea podem se refletir também em melhora da função respiratória desses pacientes, propiciando melhor ventilação alveolar⁷. Por outro lado, a hiperplasia das adenoides e o aumento de partes moles podem ser agravados pelo GH, o que pode piorar a obstrução de vias aéreas superiores e elevar o risco de apneia do sono e de morte súbita nos pacientes com SPW⁷.

Um estudo que analisou o óbito de 64 pacientes pediátricos com SPW identificou que os distúrbios respiratórios foram responsáveis por 61% das mortes²³. Destas, 68% eram de pacientes tratados com GH²³. O estudo observou que 75% dos óbitos nos pacientes tratados com GH ocorreu nos primeiros 9 meses de tratamento²³.

Com o intuito de se reduzir a mortalidade associada ao tratamento com GH, os pacientes com SPW devem ser submetidos à polissonografia e à avaliação otorrinolaringológica previamente à introdução do GH^{23, 24}. O aumento dos episódios de apneia de causa obstrutiva exige o estabelecimento de plano terapêutico específico antes da consideração da terapia com GH^{23, 24}.

Para se aumentar a segurança nos primeiros meses de tratamento, a dose do GH durante os meses iniciais deve ser baixa, e gradativamente ajustada até a dose de manutenção⁹.

6.1.2 Terapia de reposição de esteroides sexuais

Adolescentes de ambos os sexos com SPW apresentam, classicamente, desenvolvimento puberal ausente ou incompleto. Juntamente com a sarcopenia, a hipotonia muscular, o estilo de vida sedentário e a deficiência de GH, os baixos níveis de hormônios sexuais contribuem para o desenvolvimento de osteopenia e fraturas²⁴.

Em pacientes com hipogonadismo, a terapia de reposição hormonal com esteroides sexuais melhora a saúde óssea e o ganho de massa muscular, promovendo um bem-estar global²⁴.

Nos pacientes do sexo masculino, utiliza-se testosterona intramuscular:

- Dose inicial: 50 mg, uma vez por mês, com início aos 14 anos de idade¹. Pode-se aumentar a dose em 25 a 50 mg a cada 6 meses, conforme necessário¹.
 - Iniciar a terapia com baixa dose e titular cuidadosamente as doses subsequentes, avaliando o comportamento do paciente antes de cada mudança¹.
 - Estabelecer a dose eficaz mínima para se alcançar níveis séricos adequados de testosterona¹.

Tabela 5: Esquema de escolha: testosterona de ação curta intramuscular

Semestre	Dose (mg)	
1	50	Aplicar a cada 28 dias
2	100	Aplicar a cada 28 dias
3	150	Aplicar a cada 28 dias
4	200-250	Aplicar a cada 28 dias

5	200-250	Aplicar a cada 14 a 28 dias
---	---------	-----------------------------

Nas pacientes do sexo feminino, iniciar a indução puberal aos 12 anos de idade, utilizando-se o 17- β -estradiol (comprimido ou adesivo transdérmico)¹:

Tabela 6: Esquema de escolha: 17-beta-estradiol via transdérmica

Meses de tratamento	Dose (mcg/dia)	Estradot® ou System®
1° ao 6°	12,5	½ do adesivo de 25mcg, troca às segundas e sextas
7° ao 12°	25	1 adesivo de 25mcg, troca às segundas e sextas
13° ao 18°	50	1 adesivo de 50mcg, troca às segundas e sextas
19° ao 24°	75	1 ½ adesivo de 50mcg, troca às segundas e sextas
A partir do 24°	100	1 adesivo de 100mcg, troca às segundas e sextas

Tabela 7: Esquema alternativo: 17-beta-estradiol via oral

Semestre	Dose (mg/dia)	Natifa®, Estrofem®, Estrell®, Primogyna®
1° ao 6°	0,25	½ comprimido de 1mg em dias alternados
7° ao 12°	0,5	½ comprimido de 1mg diariamente
13° ao 18°	1	1 comprimido de 1mg diariamente
19° ao 24°	1,5	1½ comprimido de 1mg diariamente
A partir do 24°	2	1 comprimido de 2mg ou 2 comprimidos de 1mg diariamente

Quando a dose de estrogenização plena for atingida, a reposição isolada de estrógeno é substituída pela associação de estrógeno e progesterona, no intuito de mimetizar o ritmo de uma puberdade normal¹. Opções:

:

Tabela 8: Progestágenos utilizados na indução puberal de meninas

Progestágeno	Apresentações	Dose
1ª opção Acetato de Medroxiprogesterona VO (Provera®)	10mg	Tomar 10mg do dia 20 ao dia 30 de cada mês
Progesterona micronizada (Utrogestan®, Evocanil®)	100mg; 200mg	Tomar 100mg do dia 20 ao dia 30 de cada mês

O uso de contraceptivo oral hormonal é uma opção mais cômoda para a reposição combinada¹.

É necessário aconselhamento sobre contracepção às pacientes do sexo feminino, pois há relatos na literatura de mulheres com SPW férteis²⁴.

6.1.3 Tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2)

O tratamento para DM2 ou resistência insulínica em pacientes com SPW segue as diretrizes de rotina utilizadas para a população geral²⁵. Dieta e atividade física constituem a abordagem de primeira linha, sendo que a metformina pode ser usada como terapia adjuvante²⁵. Outros medicamentos hipoglicemiantes orais e insulina podem ser necessários com base na hemoglobina glicada²⁵.

Mais recentemente, o tratamento com agonistas do receptor *glucagon-like peptide-1* (ex. exenatida, liraglutida) tem mostrado efeitos benéficos relacionados ao peso, à saciedade e ao controle glicêmico em pacientes com SPW e DM2³⁰.

6.1.4 Tratamento da obesidade - restrição calórica e atividade física

Quando a hiperfagia se desenvolve, recomenda-se fazer restrição calórica, com consumo de 8 a 11 quilocalorias por centímetro de altura por dia para manter peso e 7 quilocalorias por centímetro de altura por dia para perder peso – o que corresponde a 60% das recomendações para crianças obesas não afetadas pela SPW³². Na idade adulta, o consumo de 800 a 1000 quilocalorias por dia é recomendado para a perda de peso e 1200 quilocalorias por dia para a sua manutenção³². Caso o paciente esteja em tratamento com GH ou faça atividade física regularmente, a ingestão de calorias deve ser individualizada³².

É recomendada a realização de 60 minutos de atividade física diariamente para auxiliar na prevenção e tratamento da obesidade³². Caso o paciente realize 45 a 60 minutos de atividade física diária, seu consumo calórico pode chegar a 1800 Kcal/dia³².

Outras estratégias de controle de peso incluem: travas na geladeira e despensa, quantidades e tipos limitados de alimentos disponíveis em casa, não utilizar alimentos como recompensa, oferecer porções reduzidas durante as refeições e incentivar a participação do paciente no planejamento do cardápio¹.

Além disso, recomenda-se esclarecer aos pacientes o plano alimentar diário, mostrando-lhes quais serão as refeições e lanches servidos ao longo do dia (alimentos específicos e porções), garantindo que não haverá oportunidade de adquirir qualquer outro alimento fora do planejado¹. Dessa forma, expectativas não são criadas e as decepções e acessos de raiva são minimizados¹.

6.1.5 Tratamento do hipotireoidismo

Quando o hipotireoidismo é diagnosticado, o tratamento com levotiroxina em doses típicas de reposição deve ser instituído²⁵.

6.1.6 Tratamento da insuficiência adrenal

Recomenda-se que pacientes com SPW devam receber dose de estresse de hidrocortisona (50 mg/m²/dia) empiricamente durante períodos de estresse, como doença aguda ou cirurgia, a menos que a insuficiência adrenal tenha sido descartada em exames anteriores²⁴.

6.1.7 Tratamento com cálcio e vitamina D

Para prevenção de osteoporose e osteopenia, a ingestão dietética de cálcio recomendada para pacientes com SPW varia de acordo com a idade e está listada a seguir¹:

- 1 a 3 anos: 700 mg/dia
- 4 a 8 anos: 1000 mg/dia
- 9 a 18 anos: 1300 mg/dia
- 19 a 70 anos: 1000 mg/dia
- > 70 anos: 1200 mg/dia

Concomitantemente, recomenda-se a suplementação de vitamina D nesses pacientes, nas seguintes doses¹:

- 1 a 70 anos: 600 UI/dia
- > 70 anos: 800 UI/dia

6.2 Tratamento das manifestações respiratórias

6.2.1 Apneia central do sono

Alguns centros recomendam terapia com oxigênio suplementar de baixo fluxo durante a noite²⁴.

6.2.2 Apneia obstrutiva do sono

Crianças mais velhas com apneia obstrutiva do sono podem lançar mão de glicocorticoides intranasais, cirurgia de amigdalectomia e adenoidectomia ou pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP)²⁴.

6.3 Tratamento dos problemas comportamentais

O tratamento dos distúrbios comportamentais na SPW é complexo e envolve uma equipe multidisciplinar: terapia ocupacional, terapia cognitiva comportamental, psiquiatria, psicopedagogia e equoterapia são exemplos de tratamentos eficazes e sua necessidade deve ser avaliada individualmente, de acordo com cada paciente³⁹.

Sabe-se que a educação parental é de extrema importância para o sucesso do tratamento³⁹. Práticas educativas parentais adaptadas às principais demandas de cuidado de um paciente com SPW podem resultar não só na diminuição de problemas comportamentais do indivíduo com a síndrome, mas também na melhora do relacionamento familiar e na redução de problemas de saúde mental dos pais³⁹.

Algumas estratégias são importantes:

- Estratégias de práticas educativas positivas (reforço positivo e oferecimento de recompensas quando o comportamento desejado é alcançado) e diminuição de práticas educativas negativas (punição, negligência ou disciplina relaxada) são mais eficazes^{1, 39}.
- As consequências de um comportamento não desejável devem ser explicadas ao indivíduo^{1, 39}.

- O transtorno de escoriação pode ser diminuído ao se oferecer alternativas divertidas e ricas em termos sensoriais, como estourar bolhas, brincar com lã etc^{1, 39}.
- Um ambiente controlado, com programação diária, rotina de exercícios e supervisão melhora o comportamento do paciente^{1, 39}.

Medicamentos psicotrópicos como estimulantes do sistema nervoso central, antidepressivos, ansiolíticos, antipsicóticos e estabilizadores de humor podem ser necessários¹.

6.4 Tratamento da hipotonia e dos distúrbios de fala

Fisioterapia e fonoaudiologia são indicadas¹.

De acordo com Ratliffe, vários pontos do tratamento fisioterápico devem ser destacados, entre eles⁴⁷:

- Fisioterapia em idade pré-escolar: as metas para este período focam em habilidades motoras grosseiras, como levantar, ficar em pé, agachar, caminhar, pular e correr⁴⁷. Para atingir a deambulação independente, as crianças precisam que lhes sejam apresentadas situações que as estimulem a levantar e ir⁴⁷. O terapeuta precisa ficar perto o suficiente para dar apoio se a criança precisar, de modo que a confiança não fique prejudicada por uma queda⁴⁷.
- Fisioterapia em idade escolar: os primeiros anos de escola são críticos para desenvolver rotinas que incentivem os padrões alimentares normais⁴⁷. Portanto, nesta fase, o controle de peso é essencial, e a fisioterapia auxilia nessa função, através de um programa de exercícios aeróbicos, conjuntamente com uma dieta acompanhada por um nutricionista, a qual o paciente deve seguir rigorosamente⁴⁷.
- Fisioterapia na adolescência e na idade adulta: uma das funções é continuar a implementar o programa diário de exercícios⁴⁷. A monitorização da escoliose deve ser regular, porque a deformidade pode progredir rapidamente durante a adolescência⁴⁷. O fisioterapeuta, juntamente com a equipe multidisciplinar, visa

tratar os problemas que cada criança apresenta, prevenindo problemas futuros e planejando a transição desta etapa para a vida adulta⁴⁷.

Em relação à função cardiorrespiratória, a fisioterapia é importante para a reabilitação do paciente⁴⁸. O protocolo de tratamento fisioterápico inclui⁴⁸:

- Aquecimento: visando preparar o paciente para o início da atividade física⁴⁸. Os objetivos fisiológicos do aquecimento neste momento é obter elevação da temperatura e preparo dos sistemas cardiovascular e respiratório⁴⁸. Podem ser realizados exercícios respiratórios através de inspiração profunda com apneia pós-inspiratória e inspiração fracionada⁴⁸.
- Exercícios aeróbicos: promovem uma melhora no condicionamento cardiorrespiratório, além do aumento da ventilação pulmonar, da eficiência respiratória, dos volumes pulmonares e da capacidade de difusão, melhorando a concentração do oxigênio arterial⁴⁸.
- Desaquecimento: é importante para que o paciente possa retornar aos níveis de repouso em todos os sistemas orgânicos, prevenindo possíveis complicações após os exercícios⁴⁸.

Quanto à terapia fonoaudiológica, observa-se que, em decorrência da heterogeneidade clínica descrita, o prognóstico de indivíduos com SPW é bastante variável⁴⁹.

Uma intervenção precoce realizada por equipe multidisciplinar que inclua o profissional fonoaudiólogo estimula o desenvolvimento de habilidades lexicais, pragmáticas e de linguagem oral da criança, melhorando a inteligibilidade da fala e os distúrbios de articulação⁴⁹.

6.5 Novas abordagens terapêuticas

6.5.1 Ocitocina

Pacientes com SPW têm menos neurônios no núcleo paraventricular do hipotálamo e, conseqüentemente, níveis plasmáticos diminuídos de ocitocina²⁸. Trata-

se de um hormônio anorexígeno e sua deficiência provoca hiperfagia, ansiedade e comportamentos obsessivos compulsivos²⁸.

Estudos pré-clínicos mostraram que a ocitocina aumenta a lipólise e a oxidação de gordura visceral, sendo que este efeito é alcançado com uma única dose intranasal da medicação²⁸. A ocitocina também aumenta a captação de glicose nos músculos esqueléticos ao ativar uma proteína quinase ativada por AMP (AMPK), preservando a massa muscular²⁸. Mais estudos são necessários para determinar se os efeitos da ocitocina no eixo hipotálamo-hipófise melhoram o perfil metabólico em humanos²⁸.

6.5.2 N-acetilcisteína

Crianças com SPW apresentam transtorno de escoriação (“*skin picking*”), comportamento obsessivo compulsivo que pode ser grave, levando a infecções de pele e cicatrizes. As áreas mais comumente afetadas são rosto, mãos e pernas²⁷.

Estudos pré-clínicos e de neuroimagem sugerem que a hiperatividade glutamatérgica esteja implicada na fisiopatologia do transtorno obsessivo compulsivo²⁷. A N-acetilcisteína (NAC) atua nas células da glia, reduzindo a liberação sináptica de glutamato e, conseqüentemente, melhorando o comportamento obsessivo compulsivo²⁷.

Miller e colaboradores avaliaram o efeito da NAC no transtorno de escoriação de pacientes com SPW^{27, 42}. Trinta e cinco crianças receberam uma dose oral de 450 a 1200 mg de NAC por dia e foram acompanhadas por 12 semanas^{27, 42}. Neste estudo, os resultados mostraram resolução completa do “*skin picking*” em aproximadamente 70% dos pacientes e melhora do transtorno em cerca de 30%^{27, 42}.

Embora a NAC seja geralmente bem tolerada, os efeitos colaterais incluem cólicas abdominais, flatulência e diarreia^{27, 42}.

6.5.3 Diazóxido

O diazóxido é um medicamento utilizado para o tratamento de hipoglicemia hiperinsulinêmica, mas estudos em andamento têm demonstrado seu papel na melhora da hiperfagia²⁴.

A medicação age nos neurônios localizados no núcleo arqueado do hipotálamo, aumentando a sensibilidade à insulina e à leptina²⁴. Clinicamente, observa-se redução da hiperfagia, emagrecimento, aumento do gasto energético em repouso e melhora dos comportamentos antissociais²⁴.

6.5.4 Agonistas do receptor *glucagon-like peptide-1* (GLP-1)

Os agonistas do receptor GLP-1 - exenatida e liraglutida -, conhecidamente eficazes no tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2, promovem perda de peso e redução do apetite³⁰.

Estudos recentes mostraram que, este medicamento, quando usado em pacientes com SPW, provoca diminuição do apetite, redução do IMC, melhora da saciedade e redução dos níveis séricos de grelina³⁰.

Um estudo piloto recente demonstrou que pacientes com SPW e pacientes “simplesmente” obesos (n = 8 e 11, respectivamente) que receberam uma dose única de exenatida de 10 mcg apresentaram saciedade aumentada, redução dos níveis de glicose e melhora da sensibilidade à insulina em comparação com os pacientes que receberam placebo⁴³. Após 1 ano em uso de exenatida, uma paciente de 19 anos de idade com SPW evoluiu com emagrecimento e diminuição do apetite⁴⁴ e uma paciente de 25 anos de idade, também portadora da síndrome, apresentou diminuição do IMC e dos níveis séricos de grelina⁴⁵. Seis pacientes com SPW apresentaram melhora do IMC, hemoglobina glicada e circunferência abdominal após 24 meses de tratamento com exenatida ou liraglutida³⁰.

Liberado para o tratamento de obesidade e DM2 em adultos desde 2016, o medicamento Liraglutida foi aprovado pela ANVISA em agosto de 2020 para uso em jovens a partir dos 12 anos de idade. A dose inicial normalmente prescrita é de 0,6

mg/dia, podendo ser aumentada até 3 mg/dia, de acordo com a tolerabilidade do paciente⁴⁶.

Os principais efeitos colaterais incluem: hipoglicemia, distúrbios gastrointestinais (náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia e distensão abdominal) e dor ou prurido no local da injeção⁴⁶.

6.5.5 Análogos de grelina não-acetilados

Os análogos de grelina não acetilados inibem a ação da grelina acilada circulante e melhoram o metabolismo da glicose³¹. Estudos em pacientes com SPW demonstraram diminuição do apetite, melhora da compulsão alimentar e diminuição da circunferência abdominal com o uso da medicação³¹.

6.5.6 Cirurgia bariátrica

A cirurgia bariátrica, cuja técnica consiste em diminuir o tamanho gástrico e, conseqüentemente, a ingestão calórica, tem sido aventada como uma opção para o tratamento da obesidade¹. Entretanto, não é recomendada em pacientes com SPW, devido às complicações, como: necrose gástrica, risco aumentado de ruptura gástrica e escoriação da pele no local da sutura¹.

7 MONITORIZAÇÃO

O monitoramento do peso corporal ou índice de massa corporal deve ser um processo contínuo ao longo da vida de um indivíduo com SPW, pois o ganho de peso pode contribuir para o desenvolvimento de outras comorbidades, como problemas ortopédicos, infecções cutâneas e doenças metabólicas e cardiovasculares¹. Desde o nascimento até os 36 meses de idade, o peso deve ser mantido entre os percentis 25 e 75 do gráfico de crescimento específico para a SPW (anexo 3)⁴⁰. Em crianças maiores de 36 meses de idade, adolescentes e adultos, o objetivo é prevenir o sobrepeso e a obesidade¹.

Um endocrinologista pediátrico deve estar envolvido no cuidado do paciente com SPW para avaliar e monitorar os distúrbios endócrinos, com consultas periódicas a cada 3 a 4 meses¹:

Recomenda-se que a função tireoidiana seja avaliada aos 3, 6 e 12 meses de idade e, em seguida, anualmente; bem como antes de iniciar a terapia com GH³.

Recomenda-se a dosagem de níveis basais e pós-estímulo com insulina para Cortisol e GH em todas as crianças com idade superior a 2 anos e/ou peso corporal superior a 20 Kg, para diagnóstico de insuficiência adrenal central e deficiência do hormônio do crescimento, respectivamente²⁴.

Os níveis de glicemia em jejum e perfil lipídico devem ser monitorizados em intervalos de aproximadamente seis meses¹.

A puberdade deve ser acompanhada, pois terapia de reposição de esteroides sexuais pode ser necessária¹.

Aos pacientes do sexo masculino em uso de testosterona, deve-se solicitar hemograma completo - para avaliar policitemia - anualmente¹.

Densidade mineral óssea deve ser solicitada em todos os meninos acima de 14 anos de idade e em todas as meninas acima de 11 anos de idade²⁵.

Polissonografia deve ser realizada para diagnóstico de distúrbios do sono e antes do início da terapia com GH⁴¹. Em crianças já em uso do hormônio de crescimento, recomenda-se a realização de polissonografia a cada 1 a 2 anos, ou antes, se piora dos sintomas respiratórios²⁴.

Acompanhamento com dentista deve ser realizado semestralmente ou anualmente a partir dos dois anos de idade, devido à hipoplasia do esmalte dental, presença de cáries dentárias e diminuição da secreção salivar¹.

Indivíduos com SPW apresentam risco elevado de melanoma e câncer de pele, devido à hipopigmentação cutânea¹. É recomendada proteção contra os raios ultravioleta, por meio do uso de protetor solar e roupas compridas para minimizar a exposição ao sol¹.

Crianças com SPW têm incidência aumentada de miopia, estrabismo e hipopigmentação da retina, necessitando de avaliação oftalmológica anualmente¹.

8 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Hipotonia neonatal pode estar presente em algumas neuropatias e miopatias, como a distrofia miotônica espinhal, por exemplo⁴¹. Existem algumas outras síndromes chamadas de Síndrome de Prader-Willi-*Like* (SPWL), que compartilham algumas características com a SPW, mas diferem em sua base genética⁴¹. Algumas manifestações clínicas da SPWL são: hipotonia, baixa estatura, obesidade e atrasos no desenvolvimento⁴¹.

Alguns pacientes que apresentam craniofaringioma em idade precoce podem manifestar características clínicas comuns à SPW, devido à disfunção hipotalâmica⁴¹.

9 PROGNÓSTICO

O prognóstico dependerá do acompanhamento clínico: pacientes com diagnóstico e tratamento precoces, monitoramento do peso, acompanhamento psicológico e hábitos de vida saudáveis têm um prognóstico melhor⁴¹.

A expectativa de vida é de aproximadamente 31 anos para as mulheres e 29 anos para os homens, mas, se o controle de peso for bem-sucedido, pacientes com SPW podem viver até a sétima década de vida¹.

10 COMPLICAÇÕES

As complicações e comorbidades associadas à SPW incluem¹:

Diabetes *mellitus*¹;

Hipertensão arterial sistêmica¹;

Problemas ortopédicos¹;

Osteoporose¹;

Hipoventilação e insuficiência cardíaca direita¹;

Esteatose hepática¹;

Narcole secundária à hipercarbúria¹;

Apneia obstrutiva do sono¹;

Úlceras de estase e celulite¹;

Graus variáveis de deficiência mental e doença psiquiátrica¹;

Distúrbios endócrinos, como: obesidade, baixa estatura, insuficiência adrenal, hipotireoidismo e hipogonadismo¹;

Distúrbios neurológicos, como convulsões, instabilidade térmica, hipotonia, disfunção do sistema nervoso autônomo e hiperfagia¹;

Distúrbios musculoesqueléticos, como: escoliose, subluxação do quadril, cifose, osteoporose e fraturas¹;

Balço energético e metabolismo alterados¹;

Problemas gastrointestinais (constipação intestinal, esvaziamento gástrico lentificado, gastroparesia, inflamação gástrica, necrose e ruptura gástrica, diminuição da secreção salivar e dificuldade de deglutição - com engasgos e aspiração -, ruminação e bruxismo)¹;

Hipertermia e hipotermia¹.

11 CONCLUSÃO

A SPW é um distúrbio complexo do eixo hipotálamo-hipófise, caracterizada pelo desenvolvimento de endocrinopatias múltiplas, problemas comportamentais, atraso no desenvolvimento, obesidade grave, entre outros problemas. O monitoramento e manejo dessas condições em crianças, adolescentes e adultos devem ser realizados por uma equipe multidisciplinar.

O diagnóstico precoce é importante e pode mudar o curso da doença. Nos últimos anos, os avanços científicos melhoraram o manejo clínico, resultando em melhor prognóstico e aumento da expectativa de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi Syndrome – Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. *Curr Pediatr Rev.* 2019.
2. Butler MG, Matthews NA, Patel N, et al. Impact of genetic subtypes of Prader-Willi syndrome with growth hormone therapy on intelligence and body mass index. *Am J Med Genet A.* 2019.
3. Muscogiuri G, Formoso G, Pugliese G, et al. Prader-Willi syndrome: An update on endocrine and metabolic complications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2019.
4. Abdilla Y, Andria Barbara M, Calleja-Agius J. Prader-Willi Syndrome: Background and Management. *Neonatal Netw.* 2017.
5. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, et al. Long-term growth hormone therapy changes the natural history of body composition and motor function in children with prader-willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010.
6. Eiholzer U. Deaths in children with Prader-Willi syndrome. A contribution to the debate about the safety of growth hormone treatment in children with PWS. *Horm Res.* 2005.
7. Bakker NE, van Doorn J, Renes JS, et al. IGF-1 Levels, Complex Formation, and IGF Bioactivity in Growth Hormone-Treated Children With Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015.
8. Franklin SL, Geffner ME. Growth hormone: the expansion of available products and indications. *Pediatr Clin North Am.* 2011.
9. Schuster DP, Osei K, Zipf WB. Characterization of alterations in glucose and insulin metabolism in Prader-Willi subjects. *Metabolism.* 1996
10. Bridges N. What is the value of growth hormone therapy in Prader Willi syndrome? *Arch Dis Child.* 2014.
11. Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EP, et al. Eight years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome: maintaining the positive effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013.

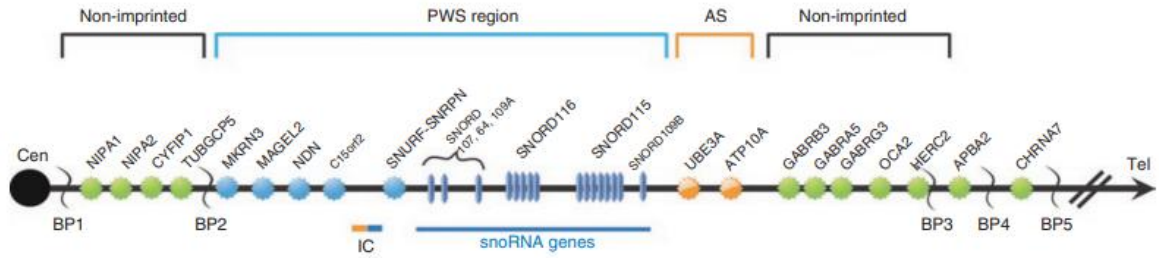
12. de Lind van Wijngaarden RF, Siemensma EP, Festen DA, et al. Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009.
13. Tauber M, Hokken-Koelega AC, Hauffa BP, et al. About the benefits of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr.* 2009.
14. Chen C, Visootsak J, Dills S, et al. Prader-Willi syndrome: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila).* 2007.
15. Oto Y, Obata K, Matsubara K, et al. Growth hormone secretion and its effect on height in pediatric patients with different genotypes of Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2012.
16. Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EP, et al. Bone mineral density in children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a longitudinal study during puberty and 9 years of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015.
17. Haqq AM, Stadler DD, Jackson RH, et al. Effects of growth hormone on pulmonary function, sleep quality, behavior, cognition, growth velocity, body composition, and resting energy expenditure in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003.
18. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, et al. Long-term growth hormone therapy changes the natural history of body composition and motor function in children with prader-willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010.
19. Dykens EM, Roof E, Hunt-Hawkins H. Cognitive and adaptive advantages of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *J Child Psychol Psychiatry.* 2017.
20. Höybye C, Thorén M, Böhm B. Cognitive, emotional, physical and social effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2005.
21. Deal CL, Tony M, Höybye C, et al. GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013.
22. Tauber M, Diene G, Molinas C, et al. Review of 64 cases of death in children with Prader-Willi syndrome (PWS). *Am J Med Genet A.* 2008.

23. Stafler P, Wallis C. Prader-Willi syndrome: who can have growth hormone? *Arch Dis Child*. 2008.
24. Irizarry KA, Miller M, Freemark M, et al. Prader Willi Syndrome: Genetics, Metabolomics, Hormonal Function, and New Approaches to Therapy. *Adv Pediatr*. 2016.
25. Alves C, Franco RR. Prader-Willi syndrome: endocrine manifestations and management. *Arch Endocrinol Metab*. 2020.
26. Fermin Gutierrez MA, Mendez MD. Prader-Willi Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 10, 2020.
27. Miller JL, Angulo M. An open-label pilot study of N-acetylcysteine for skin-picking in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 2014.
28. Johnson L, Manzardo AM, Miller JL, et al. Elevated plasma oxytocin levels in children with Prader-Willi syndrome compared with healthy unrelated siblings. *Am J Med Genet A*. 2016.
29. Carrel A.L., Allen D.B. Growth Hormone Therapy in Children with Prader-Willi Syndrome. Springer International Publishing AG, part of Springer Nature 2018.
30. Fintini D, Grugni G, Brufani C, et al. Use of GLP-1 receptor agonists in Prader-Willi Syndrome: report of six cases. *Diabetes Care*. 2014.
31. Allas S, Abribat T. Clinical perspectives for ghrelin-derived therapeutic products. *Endocr Dev*. 2013.
32. Butler MG. Management of obesity in Prader-Willi syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006.
33. Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EP, et al. Bone mineral density in children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a longitudinal study during puberty and 9 years of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015.
34. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, et al. Prader-Willi syndrome. *Genet Med*. 2012.
35. Sharkia M, Michaud S, Berthier MT, et al. Thyroid function from birth to adolescence in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr*. 2013.
36. Vaiani E, Herzovich V, Chaler E, et al. Thyroid axis dysfunction in patients with Prader-Willi syndrome during the first 2 years of life. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010.

37. Corrias A, Grugni G, Crinò A, et al. Assessment of central adrenal insufficiency in children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012.
38. Stevenson DA, Anaya TM, Clayton-Smith J, et al. Unexpected death and critical illness in Prader-Willi syndrome: report of ten individuals. *Am J Med Genet A*. 2004.
39. Mesquita MLGD, Suriano R, Carreiro LRR, et al. Parental training for the behavioral management of children with Prader-Willi syndrome : impact on the mental health and parenting practices of the caregiver Treino parental para manejo comportamental de crianças com síndrome de Prader-Willi : impacto sob. *Rev CEFAC*. 2016.
40. Butler MG, Sturich J, Lee J, et al. Growth standards of infants with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics* 2011.
41. Fermin Gutierrez MA, Mendez MD. Prader-Willi Syndrome. 2020 Aug 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
42. Miller JL, Angulo M. An open-label pilot study of N-acetylcysteine for skin-picking in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2014.
43. Khera R, Murad MH, Chandar AK, et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016.
44. Seetho IW, Jones G, Thomson GA, et al. Treating diabetes mellitus in Prader-Willi syndrome with exenatide. *Diabetes Res Clin Pract* 2011.
45. Senda M, Ogawa S, Nako K, et al. The glucagon-like peptide-1 analog liraglutide suppresses ghrelin and controls diabetes in a patient with Prader-Willi syndrome. *Endocr J* 2012.
46. Danne T, Biester T, Kapitzke K, et al. Liraglutide in an Adolescent Population with Obesity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 5-Week Trial to Assess Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Liraglutide in Adolescents Aged 12-17 Years. *J Pediatr*. 2017.
47. Ratliffe, K. T. Fisioterapia clínica pediátrica: guia para a equipe de fisioterapeutas. 3. ed. São Paulo: Santos, 2000.
48. Solà, J.; Giménes, P. G. Abordaje integral del Síndrome de Prader-Willi en la edad adulta. Servicio de Medicina Interna y Unidad de Diabetes, Endocrinología y Nutrición. Hospital de Sabadell. Universitat Autònoma de Barcelona. 2004.

49. Misquiatti, ARN; Cristóvão, MP; Brito, MC. Percurso e resultados da terapia fonoaudiológica na síndrome de Prader-Willi (SPW): relato de caso. J. Soc. Bras. Fonoaudiol., São Paulo , v. 23, n. 1, p. 77-81, Mar. 2011.
50. Butler MG, Hartin SN, Hossain WA, et al. Molecular genetic classification in Prader-Willi syndrome: a multisite cohort study. J Med Genet. 2019.

ANEXO 1: GENES PRESENTES NO CROMOSSOMO 15q11.2-q13



ANEXO 2: RECOMENDAÇÕES PARA O USO DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO:

- I. Após a confirmação genética do diagnóstico de SPW, o tratamento com rhGH deve ser considerado e, se iniciado, mantido enquanto os benefícios superarem os riscos.
- II. O teste de estímulo com GH não deve ser necessário para se iniciar o tratamento com rhGH em crianças com SPW.
- III. Antes do início da terapia com rhGH, os pacientes com SPW devem ter o diagnóstico genético confirmado e uma avaliação multidisciplinar especializada deve ser realizada.
- IV. Os critérios de exclusão para se iniciar o rhGH em pacientes com SPW incluem: obesidade grave, diabetes não controlado, diabetes não tratado, apneia obstrutiva do sono grave, câncer ativo e psicose ativa.
- V. A escoliose não deve ser considerada uma contraindicação ao tratamento com rhGH em pacientes com SPW.
- VI. Lactentes e crianças com SPW devem começar com uma dose diária de 0,5 mg/m²/ dia por via subcutânea com ajustes subsequentes para 1,0 mg/m²/dia a cada 3 a 6 meses, de acordo com a resposta clínica e orientada pelos níveis fisiológicos de IGF-1.
- VII. A seleção de pacientes com SPW para terapia com rhGH e o estabelecimento da dose não devem depender da classe genética da SPW (deleção, dissomia uniparental ou erro de *imprinting*).
- VIII. Pacientes com SPW recebendo rhGH devem ser monitorizados cuidadosamente em relação a possíveis efeitos adversos durante o tratamento.
- IX. O tratamento com hGH deve ocorrer juntamente com intervenções dietéticas, controle ambiental e mudança de hábitos de vida necessários para o cuidado de todos os pacientes com SPW.
- X. O comprometimento cognitivo não deve ser uma barreira ao tratamento com GH em pacientes com SPW.

ANEXO 3: CURVAS PADRONIZADAS PARA PESO DE BEBÊS DO SEXO MASCULINO (SUPERIOR) E FEMININO (INFERIOR) COM SPW (LINHAS CONTÍNUAS) E PERCENTIL 50 DE CRIANÇAS SEM A SÍNDROME (LINHA TRACEJADA).

