

Hormônio do Crescimento e Síndrome de Prader-Willi

UMA REFERÊNCIA PARA FAMÍLIAS,
CUIDADORES E PROFISSIONAIS DA SAÚDE



Juntos, por uma vida mais leve

Hormônio do Crescimento e Síndrome de Prader-Willi

Uma referência para famílias,
cuidadores e profissionais da saúde

Revisado pela Dra. Ruth Rocha Franco,
endocrinologista pediátrica especialista
na síndrome de Prader-Willi



Juntos, por uma vida mais leve

Associação Brasileira da Síndrome de Prader-Willi – SPW Brasil

Av. Presidente Wilson, 231 – Sala 1.401 – Centro – Rio de Janeiro – RJ – CEP: 20.030-021

E-mail: info@spwbrasil.com.br

Website: www.spwbrasil.com.br

Instagram: [@spwbrasil](https://www.instagram.com/spwbrasil)

NOTA DA EDITORA:

Embora acreditemos que as informações contidas nesta revista sejam precisas no momento da publicação, elas não pretendem substituir a orientação médica, que deve ser obtida com profissionais qualificados.

Tradução e adaptação brasileira de Growth
Hormone and Prader-Willi Syndrome – Third Edition
© 2024 Prader-Willi Syndrome Association (PWSA – USA)

SUMÁRIO

SEÇÃO 1	Introdução e história	5
SEÇÃO 2	Síndrome de Prader-Willi e crescimento	9
SEÇÃO 3	Efeitos do tratamento com GH em crianças com SPW.....	15
SEÇÃO 4	O que está envolvido no tratamento com o GH?	23
SEÇÃO 5	Visão geral da síndrome de Prader-Willi	31
SEÇÃO 6	Recomendações para avaliação das anormalidades respiratórias associadas ao sono na síndrome de Prader-Willi.....	35
SEÇÃO 7	Linha do tempo	39



Seção 1

INTRODUÇÃO E HISTÓRIA

Desde o ano 2000, a terapia com hormônio do crescimento (GH) tornou-se o padrão ouro de tratamento para indivíduos com síndrome de Prader-Willi (SPW), quando prescrita por um endocrinologista experiente. Em bebês e crianças com SPW, o hormônio do crescimento recombinante humano (rhGH) pode ajudar na altura, no peso, na composição corporal, na força e na agilidade, além de favorecer o desenvolvimento cognitivo e a atenção. Estudos com uso do GH humano em adultos com SPW também mostraram resultados positivos no fortalecimento ósseo, na composição corporal – incluindo mais massa magra – maiores níveis de energia e resistência, e melhoria modesta na cognição.

Antes de 1990, embora houvesse vários relatos de caso, não existiam estudos controlados sobre o uso do GH recombinante em pessoas com SPW. Naquela época, havia um grande debate entre os pesquisadores sobre se as crianças com SPW teriam deficiência de hormônio do crescimento (DGH) verdadeira. Essa era uma questão importante, pois o tratamento com GH só havia sido aprovado para crianças com DGH e outras condições raras. Enquanto algumas crianças com SPW receberam tratamento, outras tiveram o tratamento negado porque não se conseguiu provar por meio de testes provocativos que elas tinham DGH. Mesmo que um médico prescrevesse o GH, o plano de saúde poderia se recusar a cobrir o custo por ele ser considerado um tratamento “experimental” em crianças com SPW. Estudos subsequentes em crianças com SPW confirmaram que a síndrome causa um distúrbio verdadeiro da secreção de GH, o que resulta em deficiência absoluta ou funcional do hormônio do crescimento.

Pioneiro dos primeiros trabalhos na área foi o Dr. Moris Angulo, que atua no Conselho Consultivo Clínico e Científico da PWSA – USA, e o Dr. Phillip Lee, então da Baylor College of Medicine, no Texas, ex-membro do Conselho Consultivo Científico da PWSA – USA. O Dr. Lee, que relatou o uso de GH com alguns pacientes em 1987 em uma reunião sobre a SPW em Houston, também organizou o primeiro simpósio sobre GH e a SPW, realizado na conferência da PWSA – USA de 1999 em San Diego. Posteriormente, o Dr. Angulo fez uma apresentação em Jerusalém, Israel, em outubro de 1989, documentando a deficiência de GH em cinco crianças com SPW.

Relatos dos primeiros estudos “controlados” da terapia com GH em indivíduos com SPW começaram a aparecer em revistas médicas na década de 1990. O Dr. Angulo publicou, em 1996, o artigo “Secreção de hormônio do crescimento e efeitos da terapia com hormônio do crescimento na velocidade de crescimento e no ganho de peso em crianças





com síndrome de Prader-Willi”. O Dr. Martin Ritzen, da Suécia, relatou na conferência nacional de 1998 da PWSA – USA resultados de um grande estudo que comparou crianças com SPW tratadas com GH com um grupo semelhante de crianças que não foram tratadas. Os resultados indicaram que a terapia com GH não só aumentou a altura e a taxa de crescimento, como também aumentou a massa muscular, melhorou o desenvolvimento ósseo e reduziu modestamente a gordura corporal.

Em 1999, relatos de um estudo nos EUA de crianças com SPW e com deficiência de GH por Myers, Carrell, Whitman et al. mostraram resultados igualmente consideráveis. Uma declaração de consenso internacional assinada por 21 endocrinologistas em todo o mundo foi publicada em julho de 2000, afirmando que “a terapia com GH deve ser disponibilizada a todas as crianças com SPW” e que “se deve considerar a eliminação da necessidade de testes de estímulo de GH antes do tratamento”.

Uma segunda declaração de consenso internacional ainda mais robusta, fornecendo diretrizes para a terapia com hormônio de crescimento recombinante na SPW, foi publicada em 2013.

Imediatamente antes da publicação da declaração de consenso de julho de 2000, a Food and Drug Administration (FDA) – agência federal que regula as indústrias farmacêutica, alimentícia, veterinária e cosmética nos EUA – tomou medidas. Em junho daquele ano, a FDA aprovou um pedido da Pharmacia Corporation (que havia sido recentemente adquirida pela Pfizer), fabricante da marca Genotropin® de hormônio do crescimento recombinante, para que comercializasse e promovesse seu produto para o tratamento da deficiência de crescimento na síndrome de Prader-Willi.

Para as famílias nos Estados Unidos, a decisão da FDA removeu uma das últimas barreiras de obtenção do hormônio do crescimento para seus filhos. Como a síndrome de Prader-Willi é uma “indicação” aprovada para a terapia com o GH, as crianças com SPW naquele país podem solicitar esse tratamento com base apenas em seu diagnóstico genético e padrão de crescimento, sem precisar dos resultados do teste de estímulo de GH.

No Brasil, para que um medicamento seja disponibilizado gratuitamente pelo SUS, é necessária a recomendação da CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde). O processo envolve a elaboração de PCDTs (Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas), que são documentos que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. Eles devem ser baseados em evidência científica e considerar critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas. Ainda não temos um PCDT para a síndrome de Prader-Willi aprovado pela CONITEC.

Embora o tratamento com GH humano não diminua o apetite, essa terapia – em conjunto com intervenções dietéticas, ambientais e de estilo de vida – tem ajudado a criar toda uma nova geração de crianças com SPW que são mais altas, mais magras, mais ativas e alertas, e que estão tendo vidas mais longevas e saudáveis.

Esta publicação destina-se a ajudar famílias, cuidadores e profissionais da saúde a compreender as questões envolvidas na síndrome de Prader-Willi para que, junto com o seu endocrinologista, todos possam tomar decisões em prol da saúde ideal da criança ou do adulto com SPW.



Seção 2

SÍNDROME DE PRADER-WILLI E CRESCIMENTO

Um padrão diferente de crescimento

Crianças com síndrome de Prader-Willi (SPW) crescem e se desenvolvem diferentemente de outras crianças por duas razões principais: 1) uma composição corporal atípica desde o nascimento e 2) para a maioria das crianças com SPW, uma produção insuficiente de certos hormônios necessários ao crescimento ideal. Apesar de existirem variações individuais, os acontecimentos a seguir são comuns para crianças com SPW que não recebem tratamento com hormônio do crescimento.

Nascimento e primeiros anos de vida – Embora a maioria das crianças com SPW possa nascer com peso e comprimento típicos, estatísticas mostram que aproximadamente 30% dos recém-nascidos apresentam baixo peso. Grande parte dos bebês é descrita como “bonecos de pano” devido ao baixo tônus muscular (hipotonia). Por causa dessa hipotonia, a maioria dos recém-nascidos com SPW tem problemas de sucção e ganho de peso, o que exige técnicas especiais de alimentação para que sobrevivam e cresçam. Com melhorias graduais na força e no tônus muscular, as crianças começam a atingir os principais marcos do desenvolvimento motor (rolar, sentar-se, andar etc.), embora geralmente mais tarde do que as outras crianças.

À medida que as crianças com SPW se desenvolvem, sua gordura corporal aumenta numa proporção maior do que os músculos e a estatura. Medições de altura de várias crianças com SPW revelam que, pelo menos, metade delas está crescendo a uma taxa muito abaixo da média a partir dos 2 anos de idade, e a maioria termina abaixo do percentil 5 após a adolescência. Apesar de se alimentarem bem, muitas continuam a ser mais fracas e menos ativas do que outras crianças. A criança em idade pré-escolar muitas vezes começa a desejar mais comida do que seu corpo consegue utilizar, e o excesso de peso pode instalar-se rapidamente.

Em abril de 2011, um grupo de 10 pesquisadores norte-americanos publicou curvas de crescimento padronizadas para meninos e meninas com SPW entre 0 e 36 meses de idade e que não haviam recebido previamente terapia com GH. Incluídos nos cinco conjuntos das curvas de crescimento, representando 108 meninos e 78 meninas, estão dados de peso, comprimento, perímetro cefálico, peso/comprimento e índice de massa corporal (IMC). Todas as informações foram comparadas com os dados de crescimento

nacional do percentil 50 para crianças sem patologias, divulgados em 2003 pelos Centers for Disease Control and Prevention dos Estados Unidos.

Ao desenvolverem as curvas de crescimento específicas para a SPW, os pesquisadores relataram que “não foram observadas diferenças significativas no crescimento ao se comparar os dados entre bebês (meninos ou meninas) com SPW por deleção ou outros defeitos genéticos, incluindo dissomia uniparental materna do cromossomo 15”.

Os autores observaram: “Nós encorajamos o uso dessas medidas de crescimento (pelo pediatra e nutricionista) ao examinar bebês com SPW e ao avaliar seu crescimento para fins de comparação, monitoramento dos padrões de crescimento, avaliações nutricionais e registro de respostas à terapia com hormônio do crescimento comumente utilizada em bebês e crianças com SPW.”

Curvas semelhantes para crianças/jovens entre 3 e 18 anos de idade sem tratamento prévio com GH foram publicadas em 2015. Essas curvas padronizadas foram complementadas por um conjunto de curvas, publicadas em 2016, para crianças/jovens de 0 a 18 anos de idade com SPW submetidos à terapia com hormônio do crescimento.

Esses gráficos foram publicados na *Pediatrics*, revista oficial da Academia Americana de Pediatria, e podem ser acessados em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3065075/> ou pelo nome do artigo: Growth Standards of Infants With Prader-Willi Syndrome, 2011 Apr (em inglês).

Infância – Ao longo dos anos escolares, um perfil físico típico geralmente se torna aparente na criança com SPW que não recebeu os benefícios da terapia com hormônio do crescimento. Lembre-se de que já indicamos anteriormente que as medições de altura de muitas crianças com SPW revelam que, pelo menos, metade cresce a uma taxa muito abaixo da média a partir dos 2 anos de idade e que a maioria acaba abaixo do percentil 5 após a adolescência. Como resultado, é provável que a criança tenha baixa estatura (em comparação com os amigos da turma e outros membros da família); tenha mãos e pés pequenos; e tenha baixo desenvolvimento muscular com excesso de gordura, principalmente no meio do corpo. Estudos de composição corporal descobriram que crianças e adultos com SPW tendem a ter mais do que o dobro da quantidade de gordura corporal do que outros de sua idade – muitas vezes equivalendo a cerca de 40% a 50% de seu peso corporal total.

Durante a puberdade, as diferenças entre os jovens com SPW e seus pares tornam-se ainda mais evidentes. Sem tratamento com GH, adolescentes com a síndrome não experimentam o estirão de crescimento do adolescente típico. A maioria dos adolescentes também não desenvolve as mudanças corporais associadas ao desenvolvimento sexual. Assim, a maioria dos adultos com SPW é mais baixa do que a maioria dos outros adultos e ainda não apresenta caracteres sexuais compatíveis com a idade adulta.

Nota: Essas não são as únicas características da síndrome de Prader-Willi. Para obter uma visão geral mais completa, consulte a Seção 5 desta revista.

O que causa esses problemas de crescimento?

Para entender o crescimento e o tratamento com o GH na SPW, é importante ter uma compreensão básica de como os hormônios normalmente funcionam. O sistema endócrino é composto por muitas glândulas que produzem e liberam hormônios na corrente sanguínea.

O problema central na SPW é a alteração na região do hipotálamo, área localizada no encéfalo que conecta os dois sistemas-chave do corpo para a sobrevivência: o sistema nervoso e o sistema endócrino. O hipotálamo é responsável por comandar a produção de diversos hormônios e, por isso, desempenha um papel fundamental no crescimento, no desenvolvimento sexual, na regulação do apetite, no controle do metabolismo, na temperatura corporal e no humor da pessoa. Essas são funções que normalmente estão afetadas em quem tem SPW.

Logo abaixo do hipotálamo está situada a hipófise (ou glândula pituitária), que se conecta diretamente com o hipotálamo da qual recebe mensagens que serão transmitidas para as outras glândulas responsáveis pela produção hormonal. A hipófise produz e libera muitos hormônios. Entre eles, estão o hormônio do crescimento (GH); as gonadotrofinas (LH e FSH), que estimulam as gônadas (testículos e ovários) a produzir hormônios sexuais para o desenvolvimento e a reprodução sexual; o TSH, que estimula a glândula tireoide; e o ACTH, que estimula a produção do hormônio do estresse, conhecido como cortisol.

Como funciona o hormônio do crescimento

Tudo começa quando o hipotálamo envia um mensageiro químico para a hipófise, chamado de hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH). Este envia sinais para a hipófise a fim de que ela libere o GH, o que ocorre em pequenas ondas ao longo do dia, mas principalmente durante as primeiras horas de sono à noite.

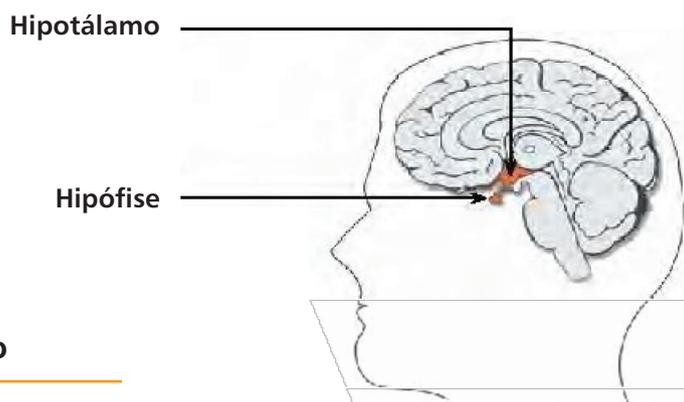
O hormônio do crescimento viaja pela corrente sanguínea e tem como alvo as células com receptores de GH, que são programadas para responder. Existem receptores de GH em muitos órgãos do corpo, porém o mais importante deles é o fígado. O GH não é o responsável direto da maior parte do crescimento de ossos e tecidos no corpo; em vez disso, ele envia sinais para que o fígado fabrique e libere os fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs). O principal deles é uma proteína chamada IGF-1 (responsável por cerca de 80% do crescimento e dos efeitos anabólicos). O IGF-1 estimula o crescimento de novas células na cartilagem perto das extremidades dos ossos esqueléticos (as

epífises) e nos tecidos musculares. Essa proteína é comumente usada como referência para ajustar a dose de GH durante a terapia.

O sistema de crescimento do corpo também tem freios e contrapesos. Por exemplo, quando há um alto nível de GH ou de IGF-1 no sistema, o hipotálamo recebe uma mensagem e, em seguida, produz um outro hormônio chamado somatostatina, que diz à hipófise que pare de liberar GH na corrente sanguínea.

Problemas de crescimento e tratamento

Problemas de crescimento podem surgir quando há disfunções em diferentes partes do sistema endócrino, incluindo o hipotálamo, a hipófise, o fígado e o sistema de feedback que controla o hipotálamo. Na síndrome de Prader-Willi, por exemplo, a ausência de certos genes pode afetar a capacidade do hipotálamo de enviar as instruções necessárias para a produção hormonal pela hipófise. Isso, por sua vez, pode impactar na produção de fatores de crescimento, como o IGF-1, pelo fígado, bem como o funcionamento de outras glândulas e órgãos do corpo.

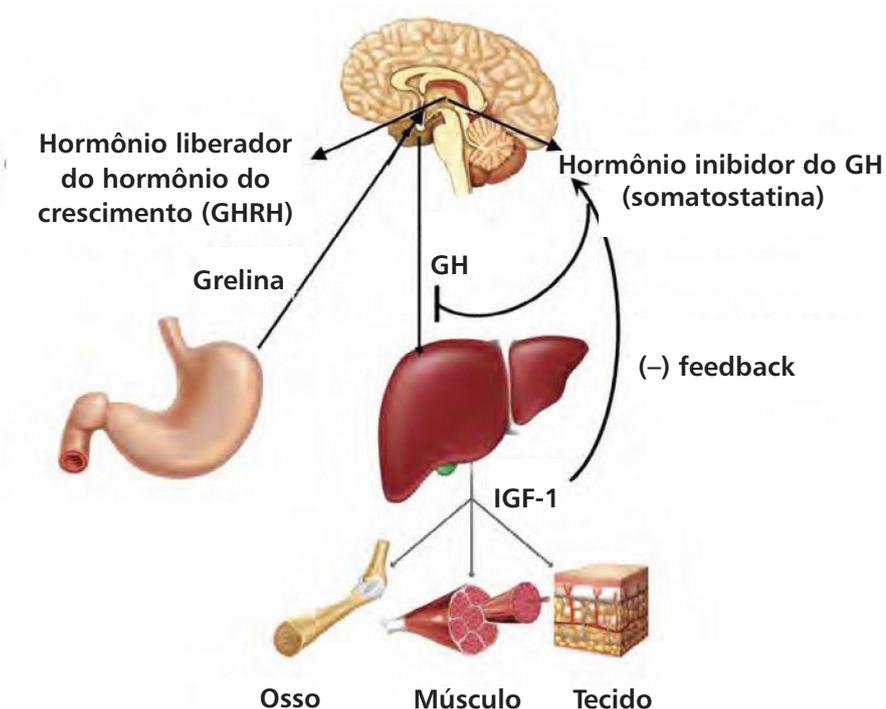


Hormônios	Órgãos-alvo
GH	→ Fígado, outros tecidos
TSH	→ Glândula tireoide
ACTH	→ Glândulas adrenais
LH / FSH	→ Ovários e testículos
Prolactina	→ Glândulas mamárias

O hormônio do crescimento (GH) é um dos seis principais hormônios produzidos e armazenados no lobo anterior da hipófise (ou glândula pituitária). Os hormônios hipofisários são liberados na corrente sanguínea e viajam até seus órgãos-alvo, onde estimulam a liberação de hormônios ou ações adicionais.

O eixo GH/IGF é formado pelo IGF-1 e várias proteínas de ligação ao IGF de alta e baixa afinidade (IGFBPs). Todo o sistema é fortemente regulado por um ciclo de feedback que envolve o hormônio do crescimento secretado pela hipófise e a produção e secreção de GH controladas pelo hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH) no hipotálamo.

Como indicado anteriormente, o GH é produzido por nossa glândula mestra, a hipófise. A maioria (80%) de seus efeitos se dá por meio de outra proteína, o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) sintetizado pelo fígado. Outros fatores como a grelina (produzida no estômago) também podem estimular a liberação de GH. Como você pode ver na figura abaixo, o GH não só promove o crescimento e um efeito anabólico nos ossos e músculos, como também estimula a quebra de gordura.



A grelina é um hormônio produzido pelo estômago e pelo intestino delgado:

- *Aumenta a ingestão de alimentos*
- *Ajuda a estimular a hipófise a liberar GH*

Quando há uma falha nesse sistema, sinais de deficiência de GH podem começar a aparecer. Muitas das características que as pessoas com SPW apresentam – taxa de crescimento lenta, baixa estatura, crescimento e desenvolvimento muscular insuficientes, aumento da gordura corporal central, e nível de atividade reduzido – são decorrentes da deficiência de GH.



Muitos outros fatores relacionados ao sistema endócrino podem afetar o crescimento na SPW; dentre eles podemos citar: os hormônios tireoidianos e reprodutivos, a dieta, o sono e o nível de exercício. Felizmente, hoje é possível suplementar o hormônio do crescimento quando o corpo não o produz de maneira suficiente.

A terapia com hormônio do crescimento consiste na administração de GH humano recombinante (rhGH) ao corpo para compensar o que a hipófise não consegue produzir. O GH deve ser administrado em forma de injeção, porque é um hormônio proteico, que seria destruído pela digestão se tomado como comprimido. Fornecer GH para alguém que precisa não é diferente de fornecer insulina para uma pessoa com diabetes ou hormônio da tireoide para alguém com hipotireoidismo.

A necessidade de tratamento com hormônio do crescimento na SPW

Ensaio clínico sobre o GH em crianças com SPW demonstram claramente que muitos dos problemas relacionados ao crescimento descritos no início desta seção podem ser corrigidos, pelo menos parcialmente, se a terapia com GH for iniciada precocemente. Também foi demonstrado que adultos com SPW, mesmo aqueles que nunca receberam o tratamento com GH quando crianças, podem se beneficiar dessa terapia.

As seções 3, 4 e 5 desta publicação discutirão mais detalhadamente os benefícios e os riscos do uso do GH, bem como algumas das informações vitais e necessárias antes de se iniciar o tratamento em lactentes, crianças ou adultos com SPW.

Seção 3

EFEITOS DO TRATAMENTO COM GH EM CRIANÇAS COM SPW

Pesquisas realizadas em diversos países têm confirmado o que se suspeitava desde o final da década de 1980: a terapia com hormônio do crescimento traz muitos benefícios para crianças e adultos com síndrome de Prader-Willi. No entanto, ainda há algumas questões em aberto: Qual é o momento ideal para iniciar o tratamento com GH? E em que idade deve-se interromper a terapia? Esta seção fornece informações sobre os benefícios dessa abordagem terapêutica, bem como os possíveis efeitos colaterais.

Benefícios do tratamento com GH

Melhorias documentadas

Diversos estudos documentaram mudanças físicas positivas em crianças submetidas ao tratamento com hormônio do crescimento. É importante notar que os primeiros estudos foram realizados em crianças com idades entre 4 e 13 anos. Nesses casos, observou-se um crescimento significativo, principalmente durante o primeiro ano de tratamento, especialmente nas mãos, nos pés e nas características faciais. Hoje, a maioria das crianças começa o tratamento ainda bebê, o que torna as melhorias listadas abaixo mais sutis e progressivas ao longo do tempo.

- ✓ **Aumento da altura e da taxa de crescimento** – Crianças que recebem o GH crescem o dobro ou mais da taxa que cresciam antes do tratamento. Por exemplo, alguns participantes do estudo cresceram 12 cm/ano (no primeiro ano de tratamento), em comparação com 5 cm/ano antes do tratamento. Uma criança que recebe GH tende a medir mais alto nas curvas de crescimento padrão em comparação com antes do tratamento e continua a crescer seguindo essa trajetória mais elevada enquanto a terapia com GH for mantida. Dependendo da idade de início do tratamento, a altura final de uma criança pode ser mais próxima da altura de crianças da população geral sem SPW. Há gráficos específicos de peso e estatura para pessoas com SPW desenvolvidos para populações americanas ou europeias, que podem ser usados para comparar o progresso durante o tratamento com GH. No entanto, é importante notar que essas curvas podem ser influenciadas por diferenças étnicas. Considerando-se a diversidade étnica do Brasil, é viável utilizar as curvas padrão da Organização Mundial da Saúde (OMS), comumente empregadas no nosso país.

- 
- ✓ **Melhora da função respiratória** – O tratamento com GH pode resultar em uma melhoria na capacidade respiratória das crianças por conta do fortalecimento dos músculos respiratórios e de uma resposta mais eficaz ao acúmulo de dióxido de carbono (CO₂). Esse efeito é especialmente perceptível em bebês e crianças pequenas.
 - ✓ **Aumento do gasto energético de repouso (GER)** – O GER representa a quantidade de calorias que o corpo queima enquanto está em repouso, o que corresponde à maior parte do gasto calórico diário, ou seja, à taxa basal de metabolismo do indivíduo. O GER tende a aumentar com o fortalecimento da musculatura e com a prática de atividade física mais intensa. Pelo menos um estudo demonstrou melhoria no GER após dois anos de tratamento com GH.
 - ✓ **Aumento do tamanho de mãos e pés para proporções ideais** – O tratamento com GH permite que o tamanho das mãos e dos pés acompanhe o crescimento da altura, muitas vezes em apenas um ano. Sem o GH, os indivíduos com SPW normalmente teriam mãos e pés menores do que seria esperado para o seu tamanho corporal, o que poderia também afetar as habilidades motoras.
 - ✓ **Aumento da massa e do desenvolvimento muscular** – Foram constatados aumento no diâmetro dos músculos, na porcentagem de massa muscular (em relação ao peso corporal total) e melhora no tônus muscular. Apesar de a quantidade de músculo não atingir totalmente os níveis normais, ela é significativamente melhorada. Crianças jovens e com baixo peso, em um estudo, ganharam peso por causa do aumento da massa muscular. Os benefícios do aumento da massa muscular e da força incluem o aumento da atividade e a melhora do metabolismo. Embora esses benefícios sejam cruciais em qualquer idade, quando o GH é iniciado na infância, o melhor desenvolvimento muscular pode contribuir para o alcance precoce dos marcos motores e para a capacidade de o lactente explorar o mundo. Tal exploração pode contribuir para melhorar o desenvolvimento cognitivo e social da pessoa.
 - ✓ **Melhora do desempenho físico** – Estudos documentam melhorias no desempenho físico com o tratamento com GH por causa do aumento da força muscular e da função respiratória. As crianças são capazes de correr mais rápido, saltar mais longe, levantar mais peso e fazer mais abdominais do que aquelas que não foram tratadas com GH.
 - ✓ **Aumento na densidade mineral óssea (DMO)** – Pesquisadores descobriram que a DMO aumentou em uma taxa mais rápida em crianças que receberam GH do que naquelas que não receberam a terapia. Aumentos contínuos após dois anos de tratamento sugerem que a terapia com GH pode ajudar a evitar a osteoporose (fragilidade dos ossos), que deve ser considerada em adultos com SPW.
 - ✓ **Perímetro cefálico melhorado** – Vários estudos com crianças com SPW que receberam tratamento com hormônio do crescimento desde a infância por um período de

seis anos mostram um perímetro cefálico muito mais típico. Esse resultado pode servir como um indicador de um melhor crescimento cerebral.

- ✓ **Melhor cognição** – Alguns estudos sugerem que o início precoce do tratamento com GH na infância pode facilitar o desenvolvimento da cognição na mesma taxa que seus pares não afetados. E estudos de comparação de indivíduos afetados tratados desde a infância até a primeira infância parecem mostrar melhores escores em testes cognitivos. Muitos estudos relatam melhor atenção em jovens tratados com hormônio do crescimento, o que pode, em parte, explicar a melhora das pontuações do teste cognitivo; no entanto, estudos de longo prazo são necessários para documentar que a cognição melhorada permanece estável e não é uma função das demandas do teste para crianças mais novas que não dependem tanto de habilidades verbais e pensamento abstrato.
- ✓ **Diminuição do índice de massa corporal (IMC)** – O IMC, que é uma medida da obesidade com base no peso e na altura, diminui com o tratamento com GH e aumenta quando o tratamento é interrompido.
- ✓ **Melhora nos níveis de colesterol** – Estudos mostram que o colesterol total diminui em crianças tratadas, enquanto seus níveis de HDL (lipoproteína de alta densidade, ou o chamado “colesterol bom”) aumentam.
- ✓ **Acúmulo de gordura corporal mais típico durante o crescimento** – O excesso de tecido adiposo é uma característica da SPW. O tratamento com GH, particularmente quando iniciado na infância, parece modificar a quantidade total de tecido adiposo em excesso. No entanto, na maioria dos indivíduos tratados com GH, a quantidade de tecido adiposo permanece aumentada quando comparada com pares da mesma faixa etária sem síndrome de Prader-Willi.

Observações das famílias

Relatos de pais coletados durante diversos estudos sugerem que o tratamento com GH pode trazer uma série de benefícios reais para crianças com SPW e suas famílias:

- ✓ **Melhoria no estado de alerta e no nível de atividade**
Crianças que recebem GH parecem ter mais energia e resistência para as atividades diárias.
- ✓ **Melhoria nas habilidades motoras e no exercício físico**
Mães, pais e cuidadores relataram estar mais impressionados com a nova força muscular e habilidades de seus filhos. Alguns disseram que seus filhos foram capazes de

experimentar novos esportes ou outras atividades físicas; outros relataram mais força e independência em tarefas cotidianas, como subir degraus de ônibus e carregar mantimentos.

✓ **Melhoria sutil no comportamento**

Uma pesquisa sobre o comportamento de crianças com SPW, realizada periodicamente como parte de um estudo com o hormônio do crescimento nos EUA, sugere que a terapia com GH pode ter efeitos positivos sobre a depressão, os comportamentos obsessivo-compulsivos ou repetitivos, e a escoriação da pele.

✓ **Tamanho e aparência melhorados**

Crianças tratadas com GH começam a se parecer fisicamente mais com outras crianças de sua idade. Além de promover maior autoestima, a família observa benefícios práticos, como poder comprar roupas que caibam em seus filhos e de que eles de fato gostem.

✓ **Melhoria das relações familiares**

Muitas famílias relatam que as relações entre irmãos melhoram quando o irmão com SPW não “parece mais tão diferente”.

✓ **Efeitos variáveis em problemas de comportamento e crises de raiva**

Problemas de comportamento devem ser considerados importantes na SPW. Uma pesquisa americana entrevistou mães, pais e cuidadores sobre o comportamento antes e durante todo o tratamento com GH. O estudo não encontrou aumento dos comportamentos problemáticos por causa do GH, mas um relatório observou que o comportamento parecia piorar quando a terapia com o hormônio era interrompida. Famílias de crianças fisicamente agressivas podem ter motivos para preocupação com o ganho de tamanho e força de seus filhos por causa do tratamento. Essas famílias são aconselhadas a procurar a ajuda de um especialista em comportamento, independentemente de seu filho iniciar ou não o tratamento com GH.

Áreas sem alteração

Nenhum dos estudos sobre o tratamento com GH em crianças com SPW documentou melhora ou piora em qualquer um dos seguintes aspectos:

✓ **Apetite e comportamentos de busca por alimentos**

Embora alguns cuidadores tenham relatado que o apetite de seus filhos aumentou ou diminuiu durante o tratamento com GH, nenhum dos estudos com crianças com SPW documentou uma mudança no apetite e nos comportamentos de busca por alimentos. Mesmo para as crianças em uso de GH que podiam comer calorias extras, restrições alimentares permanecem necessárias.

✓ **Idade óssea (usada como fator preditor para quando uma criança para de crescer)**

O tratamento com GH não parece acelerar o avanço da idade óssea. (Se a idade óssea avança muito rapidamente, o período de crescimento potencial torna-se mais curto.) Muitas crianças com SPW têm atraso na idade óssea, que está associada à deficiência de hormônio do crescimento. Pode haver aumento da aromatização periférica dos andrógenos, o que favorece o amadurecimento da placa de crescimento e o avanço da idade óssea.

O que acontece se meu filho parar o tratamento com GH?

Pessoas que interrompem a terapia com o hormônio do crescimento provavelmente terão seu crescimento desacelerado, além de perderem gradativamente os outros benefícios físicos que o GH produz, ou seja, desenvolvimento muscular, redução de gordura e aumento do nível de energia. É provável também que ganhem peso. Se seu filho está se beneficiando da terapia com GH, mas precisa parar por conta de um efeito colateral, pode ser possível para ele ou ela continuar o tratamento em um nível de dosagem mais baixo, ou parar o tratamento e, em seguida, reiniciá-lo depois que os problemas forem resolvidos. Mesmo uma dose baixa consegue melhorar a composição corporal. Geralmente, não há problema com a interrupção e reinicialização do tratamento com GH, mas os riscos e benefícios dessa terapia devem sempre ser discutidos com o médico.

Efeitos colaterais

Tal como acontece com qualquer medicação, a terapia com GH pode ter efeitos colaterais indesejáveis em alguns casos. Portanto, riscos e benefícios do tratamento devem ser discutidos minuciosamente com os médicos antes de se iniciar a terapia.

Os efeitos secundários mais frequentes são brandos, como alterações na pele no local da injeção; por exemplo, pequenos hematomas, sangramento leve, pequenas saliências na pele ou um recuo no local da injeção (devido ao uso constante de um mesmo local de aplicação). Alguns desses efeitos podem ser evitados ou atenuados com uma mudança nos procedimentos ou dispositivos de injeção. Embora estudos coletivos de pessoas com SPW não relatem efeitos colaterais generalizados do tratamento com GH, existem reações raras que às vezes ocorrem:

✓ **Cefaleias**

Alguns indivíduos sentem dores de cabeça durante o tratamento com GH, provavelmente devido à retenção de líquido extra no corpo. Esse sintoma geralmente ocorre



nas primeiras oito semanas de tratamento. Apesar de as dores de cabeça às vezes desaparecerem sozinhas, em alguns casos pode ser necessário diminuir a dose de GH e ir aumentando-a gradativamente. Em raros casos, dores de cabeça mais frequentes ou intensas podem ocorrer acompanhadas por vômitos e distúrbios da visão devido à hipertensão intracraniana.

Essa condição, chamada de hipertensão intracraniana ou pseudotumor cerebral, é comumente suspeitada pelo surgimento de papiledema (edema dos discos ópticos em ambos os olhos) e diagnosticada por oftalmologistas e endocrinologistas. Quando isso ocorre, a pessoa afetada deve entrar em contato com seu médico imediatamente. Embora sejam muito graves, os sintomas desaparecem quando o tratamento com GH é interrompido. O indivíduo muitas vezes é capaz de reiniciar o GH em uma dose mais baixa e ir aumentando-a gradualmente sem que esse problema se repita.

✓ **Inchaço nos pés e nas pernas (edema)**

O surgimento de edema, decorrente do acúmulo de líquidos, foi relatado em alguns casos durante o início do tratamento. Isso é mais comum na população adulta com SPW (até 40%). Esse problema pode desaparecer por conta própria, ou quando a dose de GH é diminuída a fim de resolvê-lo.

✓ **Aumento dos níveis de insulina**

Baixos níveis de insulina são encontrados em crianças com SPW antes da terapia com GH, e esses níveis podem aumentar significativamente durante o tratamento. A insulina é um hormônio produzido pelo pâncreas, que é necessário para o metabolismo de carboidratos e glicose. Embora o aumento da insulina geralmente permaneça dentro dos níveis normais, foram relatados casos de crianças que recebiam GH e se tornaram resistentes à insulina, desenvolvendo diabetes tipo 2. Em cada caso, isso ocorreu após ganho de peso significativo (a obesidade interfere nos receptores de insulina do corpo), e o diabetes desapareceu quando o tratamento com GH foi interrompido e os níveis de insulina diminuíram. Indivíduos com SPW e deficiência de GH devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais e sintomas de intolerância à glicose durante o tratamento com o hormônio, particularmente se estiverem com obesidade grave ou tiverem história familiar de diabetes mellitus.

✓ **Diminuição dos níveis de hormônio tireoidiano (tiroxina)**

Alguns indivíduos com SPW desenvolvem deficiência tireoidiana após o início do tratamento com GH e necessitam de monitoramento dos níveis de hormônio tireoidiano, incluindo TSH, T4 e T4 livre, antes de considerar a reposição oral de hormônio tireoidiano.

✓ **Disfunção respiratória**

Uma história e avaliação cuidadosas de anormalidades respiratórias devem ser obtidas antes e durante a terapia com GH. Indivíduos com apneia do sono devem ser avaliados por um médico especialista em medicina do sono, pneumologista, otorrinola-

ringologista e gastroenterologista antes e logo após o início do tratamento com GH. (Consulte a Seção 6. Recomendações para Avaliação das Anormalidades Respiratórias Associadas ao Sono na SPW.)

✓ **Progressão da escoliose**

Crianças com SPW têm cerca de 70% de risco de desenvolverem deformidades da coluna, incluindo escoliose e cifose, provavelmente por causa de músculos fracos e articulações frouxas. Embora um crescimento rápido possa piorar a escoliose, estudos não encontraram diferença significativa na progressão da curvatura entre indivíduos com escoliose que foram tratados com GH e os que não receberam tratamento. Parece que os benefícios gerais do GH para a criança com SPW superam em muito qualquer efeito dele na coluna. Em geral, deformidades da coluna podem precisar de tratamento, como órtese ou cirurgia. O GH é conhecido por melhorar a densidade mineral óssea, o que pode ser muito importante para o sucesso de um procedimento cirúrgico para escolioses graves. A decisão de iniciar ou continuar o tratamento com GH em um indivíduo com anormalidades vertebrais deve ser tomada em consulta com endocrinologista e cirurgião ortopédico com experiência na SPW.

✓ **Alongamento da face**

Essa mudança sutil na proporção da face após o tratamento com GH foi observada por vários pesquisadores da SPW. O maxilar inferior tende a ser mais responsivo ao tratamento com GH do que o maxilar superior, o que pode ser responsável por essas alterações faciais. Não há aparecimento de deformidade decorrente dessa alteração na mandíbula, mas isso pode afetar o alinhamento dos dentes e os planos de tratamento ortodôntico (aparelho ortodôntico).

✓ **Acromegalia**

Esse é o termo que designa o crescimento extremo de mãos, pés, ou rosto causado por excesso de hormônio do crescimento no corpo, uma condição rara geralmente causada por um tumor na hipófise. O desenvolvimento de acromegalia é o risco para quem recebe uma dose excessivamente alta de GH durante um período de tratamento. É muito importante evitar dar dosagens acima das recomendadas tanto para uma criança em crescimento como para um adolescente ou adulto cujas placas de crescimento ósseas já fecharam. Radiografias periódicas da idade óssea em geral podem ser feitas para acompanhar a evolução do tratamento.

AVISOS PADRÃO

A literatura sobre hormônio do crescimento discute vários outros possíveis efeitos colaterais do tratamento com GH. Nenhum dos seguintes efeitos foi relatado em quaisquer estudos de pesquisa da SPW; os mais graves são considerados extremamente raros.



Artralgia, mialgia, síndrome do túnel do carpo – Vários tipos de dor articular e muscular foram relatados com o uso de GH, mais comumente em adultos com deficiência de GH que experimentam esses sintomas no início do tratamento. Normalmente, essa dor desaparece em alguns meses.

Disseminação de tumor/câncer – Quando o crescimento é estimulado pela terapia com GH, crescimentos anormais e de células malignas também podem responder ao hormônio. Se um indivíduo tem um tumor ativo ou câncer, o GH não deve ser utilizado.

Um indivíduo que teve câncer, mas está em remissão ou fora de tratamento por um período, ainda pode ser considerado elegível para o tratamento com GH. Os riscos e os benefícios precisam ser discutidos minuciosamente com a equipe médica envolvida.

Escorregamento epifisário proximal do fêmur (EPPF) – Esse termo descreve uma condição de quase ruptura na cabeça do fêmur. Há uma fratura, ou deslizamento, através da placa de crescimento (ou da placa epifisária) na cabeça do fêmur por razões não muito bem compreendidas, e isso causa uma deformidade do quadril. Essa lesão tem ocorrido muito raramente com a terapia com GH, e a obesidade aumenta esse risco. Os sintomas incluem dor e rigidez no quadril, dor no joelho e claudicação. Uma vez que essa lesão requer correção cirúrgica, um cirurgião ortopédico deve ser consultado se essas queixas surgirem.

Seção 4

O QUE ESTÁ ENVOLVIDO NO TRATAMENTO COM O GH?

Esta seção apresenta perguntas e respostas sobre alguns dos principais aspectos do tratamento com o hormônio do crescimento na SPW desde a infância.

Quem determina a necessidade de tratamento com GH?

Todas as pessoas com SPW precisam de um médico de atenção primária. No entanto, um endocrinologista é necessário para decidir se a criança ou o adulto deve receber o tratamento com GH. Os endocrinologistas, tanto pediátricos quanto de adultos, são médicos especializados no funcionamento hormonal do corpo, e isso inclui o hormônio do crescimento, os hormônios sexuais, a insulina e os hormônios da tireoide. Uma vez que há uma série de complexidades médicas na síndrome de Prader-Willi que envolvem o sistema hormonal, um endocrinologista que esteja familiarizado com a síndrome e que consiga trabalhar todas essas questões seria a melhor escolha. Se você tiver dificuldade de encontrar um endocrinologista especialista na SPW, entre em contato conosco pelo e-mail info@spwbrasil.com.br.

Como é avaliada a necessidade de hormônio do crescimento?

O endocrinologista deve revisar a história médica completa do paciente, que inclui: dados sobre o crescimento (padrão de crescimento, estatura alvo baseada na estatura dos pais e de outros membros da família); informações detalhadas sobre quantidade e qualidade da alimentação; e deficiências hormonais já detectadas. Além disso, o médico deve realizar o exame físico completo e detalhado da pessoa com SPW. Os endocrinologistas usam uma régua montada na parede para crianças mais velhas ou uma prancha de medição especial a fim de medir o comprimento de crianças menores de 2 a 3 anos. Normalmente, os pacientes são medidos várias vezes na mesma visita para garantir a precisão. Os resultados devem ser registrados em gráficos de crescimento padrão e podem ser comparados em gráficos específicos da SPW para determinar como a altura da criança se compara com outras da mesma idade. O cálculo da velocidade de crescimento

(quanto a criança cresce num determinado período) deve ser feito para saber se a resposta ao GH está adequada. Muitas crianças com SPW começam a crescer ao longo da curva normal, mas, depois, por volta dos 2 anos de idade, podem passar a crescer mais lentamente e cair cada vez mais nos gráficos de crescimento padrão. Crianças com déficit de crescimento associado à SPW em geral são significativamente mais baixas do que seus pares ou são mais baixas do que seria esperado para sua família.

Outros testes podem ser feitos como parte de uma avaliação pré-tratamento com GH, como exames de sangue para verificar o nível de hormônios tireoidianos (níveis baixos podem afetar o crescimento e a terapia com GH), uma radiografia de mãos e punhos para determinar a idade óssea, e uma polissonografia para verificar se há apneia obstrutiva do sono, apneia central, respiração superficial (hipoventilação) e mensurar níveis de gás carbônico e/ou oxigênio. Apesar de a primeira linha de tratamento para apneia obstrutiva do sono em crianças ser frequentemente a remoção de amígdalas e adenoides (adenotonsilectomia), indivíduos com SPW estão sob maior risco de apneia residual no pós-operatório e, portanto, devem repetir a polissonografia após adenotonsilectomia. A radiografia de mãos e punhos para detectar a idade óssea é comparada com um conjunto de raios X padrão para diferentes idades e pode revelar ao médico quanto tempo a criança ainda tem para crescer. Crianças com deficiência de GH normalmente têm idade óssea inferior à sua idade cronológica. Se houver suspeita de escoliose, uma radiografia da coluna deve ser feita e examinada por um ortopedista a fim de determinar o grau exato da curva e a necessidade de monitoramento ou tratamento.

Havendo indicação do uso de GH pelo endocrinologista e não havendo contraindicações (como câncer em atividade, diabetes não controlado, psicose não controlada e obesidade grave sem tratamento), a criança é elegível para a terapia com hormônio do crescimento sem a necessidade de testes adicionais. Crianças com síndrome de Prader-Willi não precisam mais de exames de sangue para provar que têm deficiência de hormônio do crescimento antes de iniciar a terapia com GH.

Em que idade as crianças são avaliadas para o tratamento com GH?

Uma criança com SPW pode ser avaliada para tratamento com GH em qualquer idade. A experiência clínica sugere que a terapia com GH pode ser benéfica para o paciente com SPW a partir de 2 a 3 meses de idade. O tratamento destinado a aumentar a altura precisa começar antes da idade típica da puberdade, e o tratamento precoce (muitas vezes anterior aos 2 anos de idade) oferece a oportunidade para melhorar a composição corporal e a aquisição dos marcos motores. A baixa estatura pode não ser aparente nos primeiros anos de vida, porque os bebês com SPW geralmente nascem com comprimento normal.

Há alguma criança que não deve ser tratada com GH por razões médicas? Como o tratamento com GH estimula o crescimento no corpo todo, crianças com câncer ativo diagnosticado ou com tumores que possam piorar não são bons candidatos a essa terapia.

Crianças com diabetes ou intolerância à glicose precisam ser monitoradas de perto, uma vez que a terapia com GH é conhecida por aumentar a resistência à insulina.

A terapia de reposição de GH não substitui as necessidades dietéticas e de controle de peso necessárias aos indivíduos com SPW. Assim, para muitas crianças que iniciam a reposição quando pequenas, a obesidade precisa ser avaliada e tratada antes de se instituir o tratamento com GH.

Uma vez que as crianças com SPW têm prevalência aumentada de disfunção respiratória é recomendado realizar uma polissonografia (estudo do sono) antes de se iniciar o tratamento com GH e outra de seis a oito semanas depois. Se estiver presente e piorar após o início do tratamento com o hormônio, a apneia do sono deve ser manejada de forma adequada e rápida, o que inclui a consulta com um otorrinolaringologista para avaliação das vias aéreas e implementação de esforços para a perda de peso se a criança for obesa. Fica a critério do endocrinologista responsável determinar se o tratamento com GH deve ser temporariamente interrompido até que a apneia do sono seja adequadamente tratada.

Como o GH é administrado?

Atualmente, o hormônio do crescimento deve ser administrado por uma injeção semelhante às injeções de insulina para diabetes. As injeções de GH são administradas logo abaixo da pele (por via subcutânea, em vez da intramuscular). As injeções são dadas com uma agulha muito fina e normalmente não provocam dor. Podem-se utilizar várias áreas diferentes do corpo para a aplicação: abdome, a parte superior e as laterais da coxa, nádegas e, em crianças maiores, a parte de trás do braço. A injeção deve ser administrada em um local diferente a cada noite a fim de evitar problemas na pele.

O motivo para a rotação dos locais de aplicação é que injeções repetidas no mesmo local podem causar atrofia (perda de gordura/músculo). Essa atrofia pode levar a depressões da pele (uma questão estética) e cicatrizes, o que pode inibir a absorção de medicamentos e acarretar uma resposta terapêutica diminuída.

As injeções de GH geralmente são dadas diariamente pelos cuidadores, ou o próprio indivíduo pode se autoaplicar. Recomenda-se dar a injeção à noite para acompanhar o ciclo natural do corpo, pois a maior liberação natural de hormônio do crescimento ocorre nas primeiras horas de sono. As famílias geralmente não têm dificuldade de aplicar a



injeção como parte da rotina regular da hora de dormir. Um GH de longa ação, para ser administrado uma vez por semana, foi recentemente aprovado pela FDA, mas ensaios clínicos são necessários antes de usá-lo em pessoas com SPW.

Como as famílias aprendem a dar as injeções?

Familiares e cuidadores que administrarão as injeções de GH devem ser treinados sobre como diluir a medicação (se necessário), como preparar e administrar a injeção e como manusear e armazenar adequadamente o frasco com o GH e as seringas. Várias seringas em forma de caneta estão disponíveis; elas tornam a aplicação mais simples para cuidadores e menos preocupante para a criança que tem medo de agulhas. É importante seguir as instruções do fabricante – principalmente quanto à diluição que consta na bula –, uma vez que cada tipo de método de injeção requer procedimentos um pouco diferenciados.

Embora a ideia de aplicar uma injeção na criança possa deixar os cuidadores apreensivos, a família geralmente se ajusta a essa rotina rapidamente. Passar pela primeira injeção em casa é muitas vezes a parte mais difícil. Além disso, como pessoas com SPW têm alta tolerância a dor, elas são menos propensas a sentir a injeção. Tire todas as dúvidas com o médico que prescreveu o GH, com enfermeiras (sobre a aplicação) e com o fabricante do produto (se necessário).

Existem diferentes tipos de GH?

Embora o hormônio do crescimento seja vendido por diversas empresas farmacêuticas sob nomes diferentes, o ingrediente de proteína básica é o mesmo em quase todos os produtos. Como ele se baseia no gene humano do hormônio do crescimento, o GH fabricado é idêntico – em estrutura e química – ao hormônio do crescimento produzido pelo corpo. O nome genérico do principal produto sintético agora em uso é somatropina, que não deve ser confundido com o GH naturalmente produzido pelo corpo e que se chama somatotropina. A somatropina é um “rDNA” (DNA recombinante), o que significa que ele é produzido pela combinação de material genético de diferentes fontes por meio da engenharia genética.

Apesar de a molécula de proteína do GH ser a mesma nos diferentes produtos, há uma variedade cada vez maior de formas de medicação e dispositivos de injeção disponíveis. Em sua forma básica fabricada, o GH é um pó branco liofilizado que deve ser misturado com um líquido, chamado de diluente. Alguns fabricantes oferecem formas pré-misturadas de GH e/ou canetas que simplificam o processo de mistura. Tal como acontece com outros tipos de medicamentos, alguns GHs podem conter ingredientes inativos, como conservantes. Esses aditivos variam entre os diferentes produtos, e alguns podem causar pequenas reações em determinadas pessoas.

A maioria dos produtos de GH requer refrigeração antes de misturar e usar, mas outros podem ser deixados à temperatura ambiente até que o pó seja reconstituído (misturado com o diluente).

Os médicos podem recomendar um medicamento específico com base em qualquer um dos seguintes itens: familiaridade ou experiência do médico com diferentes marcas de GH, exigências ou preferências do plano de saúde do paciente, diferenças de custo, capacidade da família de aprender e usar um método específico de mistura e injeção, ou história de sensibilidades da criança. As famílias devem discutir suas preocupações e necessidades com o médico a fim de garantir que o melhor tratamento seja escolhido para o seu filho.

Como é determinada a dose de GH de uma criança?

A dose padrão recomendada para crianças com SPW é de 0,5 a 1 mg/m² de área de superfície corporal por dia. Os lactentes devem receber a menor dose de GH, preferencialmente durante os primeiros seis meses de vida. Para adultos com SPW, a dosagem normalmente é de 0,2 a 0,4 mg/dia. Para mulheres com SPW, muitas vezes é necessária uma dose mais alta do que para homens com SPW. O estrogênio interfere no metabolismo do hormônio do crescimento e, como a dosagem do hormônio do crescimento humano para a SPW é frequentemente acompanhada de suplementação de estrogênio, as mulheres com SPW podem receber doses mais altas do que os homens.

A quantidade de IGF-1 detectada pelo exame de sangue é a combinação do livre (até 3%) e do ligado ao IGFBP3. Esse é o exame de sangue mais utilizado para monitorar a dose de GH.

Atualmente, a deficiência de GH deve ser confirmada por testes de estímulo de GH em adultos que necessitam do hormônio do crescimento principalmente para efeito anabólico. O IGF-1 e, menos frequentemente, a densidade mineral óssea (DMO) poderiam ajudar a monitorar a dose de GH a ser prescrita.

E o acompanhamento após o início do tratamento?

Uma vez iniciada a terapia com GH, exames regulares devem ser agendados para mensurar os resultados, verificar efeitos colaterais e ajustar a dose da criança quando necessário. Os endocrinologistas geralmente avaliam os pacientes a cada quatro a seis meses. A cada consulta, a altura será cuidadosamente medida e a criança será submetida a um

exame físico geral. Periodicamente, as visitas de acompanhamento também podem envolver exames para avaliar:

- ✓ Os níveis de hormônio tireoidiano (exame de sangue);
- ✓ Os níveis de insulina ou glicose (exame de sangue);
- ✓ Os níveis de IGF-1 e IGFBP-3 (exame de sangue);
- ✓ A idade óssea (radiografia);
- ✓ Escoliose (exame físico ou raios X);
- ✓ Características sexuais secundárias (exame físico), como pelos pubianos; e
- ✓ Apneia do sono (polissonografia).

É importante que as famílias compareçam às consultas de acompanhamento agendadas e entrem em contato com o médico entre as visitas se houver qualquer alteração na criança que possa necessitar de atendimento médico. A terapia com GH é um esforço de equipe, e a família da criança ou do adulto é parte fundamental desse trabalho.

Além da família e do endocrinologista, outros profissionais são necessários à medida que o indivíduo responde ao tratamento com GH. Uma vez que as necessidades calóricas podem mudar com o crescimento ou o aumento da massa muscular, uma consulta com um nutricionista deve ser considerada para garantir uma alimentação equilibrada, incluindo suplementação vitamínica, se indicada para promover o crescimento.

Quaisquer especialistas consultados regularmente (por exemplo, oftalmologista, dentista, ortopedista, fisioterapeuta etc.) devem ser conscientizados de que o indivíduo está iniciando o tratamento com hormônio do crescimento. Saber que haverá um período de rápido crescimento pode alterar a frequência com que esses profissionais precisarão acompanhar ou tratar o indivíduo em sua área de especialidade.

Quando termina o tratamento com GH?

A terapia com GH para crescimento linear deve ser descontinuada quando a altura próxima à de um adulto tiver sido atingida ou a maturação esquelética completada, o que geralmente ocorre em torno da idade óssea de 14 anos nas meninas e 16 anos nos meninos. O tratamento contínuo com GH, visando a mais crescimento em altura depois que os ossos pararam de crescer, pode levar ao crescimento excessivo de algumas partes do corpo; entre elas, pés, mãos, maxilar inferior e arco supraorbital (cristas das sobrancelhas), uma condição chamada de acromegalia. No entanto, a pesquisa mostrou que a deficiência de GH pode causar problemas que vão além dos anos de crescimento: má composição corporal, redução da energia e do desempenho físico, osteoporose, e distúrbios do sono e do humor.

Crianças que recebem GH durante seus últimos anos de crescimento em geral interrompem o tratamento por um período de três a seis meses, e, em seguida, fazem um

teste de estímulo de GH para determinar se têm deficiência de hormônio do crescimento. Esses testes verificam o nível de GH no sangue da pessoa antes e depois da aplicação de uma substância conhecida por estimular a liberação de hormônio do crescimento no corpo (por exemplo, insulina, arginina, clonidina ou glucagon). Este procedimento continua gerando controvérsia, pois a maioria dos testes estimula a hipófise a liberar GH, em vez de tentar estimular o hipotálamo a liberar o hormônio liberador de GH. Uma vez que o hipotálamo é a parte que não funciona corretamente na SPW, muitas vezes ocorre um resultado falso positivo da produção de GH em indivíduos afetados.

A dose de GH para adultos é muito mais baixa do que para crianças. Tal como acontece com as crianças, a dose de GH para adultos precisa ser individualizada, com acompanhamento de especialistas para avaliar efeitos colaterais indesejados.



Seção 5

VISÃO GERAL DA SÍNDROME DE PRADER-WILLI

A síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma doença genética complexa e rara que afeta cerca de uma em cada 12.000 a 15.000 pessoas. Até o momento não tem cura.

Genética

A SPW é causada por defeitos genéticos diversos no cromossomo 15, todos eles resultantes da perda de determinados genes normalmente expressos do cromossomo 15 herdado do pai. As formas mais comuns do mecanismo genético que origina a síndrome são:

Deleção – Alguns genes estão ausentes no cromossomo 15 herdado do pai (cerca de 70% dos casos).

Dissomia Uniparental Materna (DUM) – A criança recebeu dois cromossomos 15 da mãe e perdeu o do pai (cerca de 25% dos casos).

Os 3% a 5% restantes envolvem defeitos que podem ser herdados e são a causa dos casos extremamente raros de mais de uma criança com SPW em uma mesma família. A SPW geralmente não é transmitida de pai para filho, e não há uma maneira conhecida de preveni-la. Para realizar o exame genético diagnóstico gratuito para a SPW, acesse www.spwbrasil.com.br

Características físicas

Embora não estejam presentes em todas as pessoas com SPW, as seguintes características são comuns:

- ✓ baixa estatura;
- ✓ mãos e pés pequenos;
- ✓ hipotonia (baixo tônus muscular nos músculos em repouso) e baixo desenvolvimento muscular;
- ✓ excesso de gordura, principalmente na área central do corpo;
- ✓ testa estreita, olhos amendoados e lábios finos e virados para baixo;
- ✓ pele e cabelos claros, em comparação com outros membros da família (principalmente naqueles indivíduos com deleção do cromossomo 15);
- ✓ desenvolvimento sexual incompleto na adolescência (genitais pequenos, menstruação atrasada).

Principais desafios da síndrome de Prader-Willi

Embora crianças e adultos com SPW tenham muitas qualidades e capacidades maravilhosas, eles e suas famílias enfrentam desafios significativos ao longo da vida:

- ✓ **Crescimento e desenvolvimento precoces** – Os bebês geralmente precisam de esforços de alimentação assistida, incluindo alimentação por sonda, para superar a dificuldade de crescimento. Os principais marcos motores (sentar-se, andar, formar frases etc.) geralmente são atrasados, e terapias de intervenção precoce muitas vezes são necessárias para ajudar a desenvolver habilidades motoras, de fala e aprendizagem.
- ✓ **Aprendizagem** – A criança com SPW costuma apresentar algum grau de dificuldade na aprendizagem e atenção, necessitando de apoio educacional especial ao longo dos anos escolares.
- ✓ **Habilidades físicas** – Fraqueza no tônus muscular e diminuição da força, além de dificuldade nas habilidades de planejamento motor, atrapalham o ganho de coordenação e velocidade para atividades comuns da infância e esportes competitivos. Uma vez que o exercício regular é essencial para o controle do peso, esportes adaptados e atividades alternativas devem ser incentivados.
- ✓ **Controle do peso** – Desde a primeira infância, pessoas com SPW precisam de menos calorias do que a média das outras pessoas para manter um peso razoável, apesar de desenvolverem um apetite maior do que seus pares. Os cientistas suspeitam de que a SPW afete o centro de controle do apetite do cérebro, impedindo que a pessoa com a síndrome se sinta saciada depois de comer. Até que haja medicamentos mais eficazes para reduzir o apetite, quem tem SPW precisa que outras pessoas restrinjam seu acesso aos alimentos a fim de que não comam demais. Isso requer planejamento cuidadoso das refeições e vigilância em casa, na escola, no trabalho, no lazer e em todos os outros ambientes diários.
- ✓ **Comportamento** – Existem dificuldades comportamentais comuns em pessoas com SPW, além da vontade de comer demais. Elas podem incluir ações obsessivo-compulsivas, humor instável, sonolência excessiva e pouca atividade, resistência a mudanças, explosões de raiva e autoescoriação da pele. Lidar com esses comportamentos requer estratégias e apoios consistentes e, às vezes, medicação. Apesar desses possíveis problemas, crianças e adultos com síndrome de Prader-Willi são pessoas amorosas na maioria das vezes.

Principais considerações médicas

As condições que são comuns na SPW e podem exigir tratamento médico incluem:

- ✓ obesidade e seus problemas resultantes, incluindo diabetes tipo 2;
- ✓ fraqueza respiratória, particularmente preocupante em lactentes e pessoas com obesidade;
- ✓ apneia do sono (períodos sem respirar durante o sono);
- ✓ osteoporose (afinamento dos ossos) em crianças e adultos, levando a fraturas;
- ✓ escoliose e cifose (curvas anormais da coluna vertebral); e
- ✓ estrabismo (olho vesgo).

A terapia com hormônio do crescimento oferece uma série de benefícios para a saúde de indivíduos com SPW, incluindo melhorias na altura, na composição corporal, na respiração, no nível de atividade física e na densidade óssea.

Precauções adicionais

No monitoramento da saúde, as famílias e os cuidadores devem estar atentos às seguintes características comuns em pessoas com SPW:

- ✓ diminuição da sensibilidade a dor;
- ✓ instabilidade da temperatura corporal;
- ✓ possível fragilidade óssea e diminuição da sensibilidade a dor, levando a fraturas não diagnosticadas;
- ✓ ausência de reflexo normal do vômito; e
- ✓ sensibilidade a doses comuns de alguns medicamentos.

Seção 6

RECOMENDAÇÕES PARA AVALIAÇÃO DAS ANORMALIDADES RESPIRATÓRIAS ASSOCIADAS AO SONO NA SÍNDROME DE PRADER-WILLI

*Declaração de Consenso do Conselho Consultivo
Clínico da PWSA – USA, dezembro de 2003*

Problemas do sono e distúrbios respiratórios relacionados ao sono são conhecidos por afetar indivíduos com síndrome de Prader-Willi. Os problemas mais frequentemente diagnosticados incluem apneia do sono (obstrutiva, central ou mista) ou hipoventilação com hipóxia. Distúrbios na arquitetura do sono (atraso no início do sono, despertares frequentes e aumento do tempo de vigília após o início do sono) também são comuns. Embora estudos anteriores tenham mostrado que muitos pacientes com SPW apresentam anormalidades relativamente leves na ventilação durante o sono, sabe-se que certos indivíduos podem experimentar eventos obstrutivos graves potencialmente imprevisíveis.

Fatores que parecem aumentar o risco de distúrbios respiratórios do sono incluem: pouca idade, hipotonia grave, vias aéreas estreitas, obesidade mórbida e problemas respiratórios prévios que exigem intervenção, como insuficiência respiratória, doença reativa das vias aéreas e hipoventilação com hipóxia. Devido a certas fatalidades em indivíduos com SPW que recebiam hormônio do crescimento (GH), alguns médicos também incluíram essa terapia como um fator de risco adicional.

Uma possibilidade (até hoje não comprovada) é que o GH poderia aumentar o crescimento de tecido linfóide nas vias aéreas, piorando a hipoventilação ou a apneia obstrutiva do sono já existente. No entanto, deve-se ressaltar que não existem dados definitivos que demonstrem que esse hormônio cause ou piore os distúrbios respiratórios do sono.

Para abordar o risco bem documentado de anormalidades respiratórias relacionadas ao sono na SPW, o Conselho Consultivo Clínico da PWSA – USA faz as seguintes recomendações:

- 1 Um estudo do sono ou polissonografia, que inclua medidas de saturação de oxigênio e dióxido de carbono para avaliar hipoventilação, obstrução de vias aéreas superiores, apneia obstrutiva do sono e apneia central, deve ser feito em todos os indivíduos com

síndrome de Prader-Willi. Esse exame deve incluir o estadiamento do sono e ser avaliado por especialistas com experiência de acordo com a idade do paciente.

2 Os fatores de risco que devem ser considerados para agilizar o agendamento de um estudo do sono devem incluir:

- ✓ obesidade grave – peso acima de 200% do peso corporal ideal (PCI);
- ✓ história de infecções respiratórias crônicas ou doença reativa das vias aéreas (asma);
- ✓ história de ronco, apneia do sono ou despertares frequentes durante o sono;
- ✓ história de sonolência diurna excessiva, especialmente se esta estiver piorando;
- ✓ antes de cirurgias de grande porte, incluindo tonsilectomia e adenoidectomia;
- ✓ antes da sedação para procedimentos, exames de imagem e tratamento odontológico;
- ✓ antes de se iniciar o GH ou se atualmente o indivíduo já recebe essa terapia.

Polissonografias adicionais devem ser consideradas se um desses fatores de risco surgirem, principalmente um aumento súbito de peso ou mudança na tolerância ao exercício. **Se um paciente está sendo tratado com hormônio do crescimento, não é necessário parar o GH antes da realização da polissonografia, a menos que novos problemas respiratórios significativos tenham surgido.**

Quaisquer anormalidades nos estudos do sono devem ser discutidas com o médico solicitante e um especialista em pneumologia com conhecimento sobre o tratamento de distúrbios do sono a fim de garantir que um plano detalhado de tratamento e manejo seja feito. O encaminhamento para um pneumologista pediátrico ou de adulto com experiência no tratamento da apneia do sono é fortemente incentivado para o manejo dos cuidados respiratórios.

Além de uma dieta com restrição calórica para garantir a perda de peso ou a manutenção de um peso adequado, um plano de manejo pode incluir:

- ✓ oxigênio suplementar;
- ✓ pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) ou BiPAP;
- ✓ o oxigênio deve ser usado com cuidado, pois alguns indivíduos podem ter a hipoxemia como seu único impulso ventilatório, e a oxigenoterapia pode piorar a respiração à noite;
- ✓ treinamento comportamental pode ser necessário para a aceitação do uso de CPAP ou BiPAP;
- ✓ medicamentos para tratar o comportamento podem ser necessários a fim de garantir a adesão ao plano de tratamento;
- ✓ plano de exercícios.

Se o resultado da polissonografia for alterado na criança ou no adulto com obesidade mórbida (PCI>200%), o problema do peso deve ser abordado com uma intervenção

intensiva: especificamente, aumento da quantidade de exercício físico e restrição alimentar. Ambos são preferíveis a intervenções cirúrgicas de todos os tipos. Problemas comportamentais que interferem na dieta e no exercício podem precisar ser abordados simultaneamente por profissionais com experiência na SPW.

Se a cirurgia relacionada às vias aéreas for considerada, o cirurgião e o anestesista devem ter conhecimento sobre os problemas únicos de pacientes com SPW no pré- e no pós-operatório (essas informações podem ser encontradas na versão mais recente do livreto Alertas Médicos da Síndrome de Prader-Willi, disponível para download em www.spwbrasil.com.br). **A cirurgia de traqueostomia e seu manejo apresentam problemas únicos para as pessoas com SPW e devem ser evitados a todo custo, exceto nos casos mais extremos.** A traqueostomia geralmente não é justificada no indivíduo comprometido, obeso mórbido, porque o problema fundamental é quase sempre a hipoventilação, e não a obstrução. A autolesão no local da traqueostomia é comum em indivíduos com SPW.

A terapia com GH oferece muitos benefícios para a maioria dos indivíduos com SPW, incluindo a melhora do sistema respiratório. As decisões no manejo de polissonografias anormais devem incluir uma relação risco/benefício da terapia com GH. **Pode ser tranquilizador para a família e o médico realizar uma polissonografia antes do início da terapia com hormônio do crescimento e após 6-8 semanas de terapia para avaliar a diferença que o GH pode fazer.** Um estudo de acompanhamento depois de um ano de tratamento com GH também pode ser indicado.



Seção 7

LINHA DO TEMPO

1956 A síndrome de Prader-Willi (SPW) é descrita pela primeira vez em um artigo publicado pelos médicos suíços Prader, Willi e Labhart

O hormônio do crescimento humano é isolado pela primeira vez por cientistas

1958 A primeira injeção de hormônio do crescimento é dada em um ser humano, usando o hormônio do crescimento extraído da hipófise de um cadáver

1972 A estrutura química do hormônio do crescimento humano é descoberta

1985 O uso de hormônio do crescimento humano de cadáveres é interrompido depois de vários pacientes desenvolverem uma doença cerebral mortal (doença de Creutzfeldt-Jakob) a partir de extrato contaminado

O primeiro hormônio do crescimento sintético (fabricado) é aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de crianças com deficiência de hormônio do crescimento

1987 O primeiro artigo sobre o efeito do tratamento com hormônio do crescimento na SPW é publicado em uma revista médica

1992 A primeira grande apresentação sobre o tratamento com hormônio do crescimento na SPW é feita em uma conferência da Associação Americana da Síndrome de Prader-Willi (PWSA – EUA)

1996 A FDA aprova o GH para o tratamento de adultos com deficiência de hormônio do crescimento

1997 Resultados dos primeiros estudos científicos controlados sobre o tratamento do GH na SPW (na Europa) são publicados

1999 Resultados do primeiro estudo controlado nos EUA sobre o tratamento de GH na SPW são publicados

2000 A FDA aprova o primeiro tratamento com GH especificamente para crianças com deficiência de crescimento por causa da SPW (Genotropin®/Pfizer)

2010 A FDA aprova um segundo tratamento com GH especificamente para crianças com deficiência de crescimento por causa da SPW (Omnitrope®/Sandoz)



A Associação Brasileira da Síndrome de Prader-Willi – SPW Brasil foi fundada em 2016 como uma organização sem fins lucrativos. Somos um grupo de mães, pais, cuidadores e profissionais da saúde que, juntos, trabalham para conscientizar e informar a sociedade sobre a SPW, oferecer apoio às famílias, divulgar pesquisas e descobertas médicas e lutar por uma melhor qualidade de vida de quem tem Síndrome de Prader-Willi no país.

A SPW Brasil depende inteiramente de doações. Se você achou importantes as informações desta revista, ajude-nos, doando qualquer quantia por meio do QR code a seguir.



Sua doação é fundamental para continuarmos a produzir conteúdos informativos como este e disponibilizar de maneira gratuita para quem mais precisa.



Agradecemos à International Prader-Willi Syndrome Organisation – IPWSO por viabilizar financeiramente a publicação deste material informativo.



Associação Brasileira da Síndrome de Prader-Willi – SPW Brasil
Av. Presidente Wilson, 231 – Sala 1.401 – Centro – Rio de Janeiro – RJ – CEP: 20.030-021
E-mail: info@spwbrasil.com.br
Website: www.spwbrasil.com.br
Instagram: [@spwbrasil](https://www.instagram.com/spwbrasil)