



Artigo de Revisão

Tratamento da Síndrome de Prader-Willi com Somatropina Recombinante: Uma Revisão da Literatura



Ema Piloto^a

^a Serviço de Patologia Clínica, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 05 de março de 2016

Aceite a 01 de junho de 2017

Online a 30 de dezembro de 2017

Palavras-chave:

Hormona do Crescimento Humano/uso terapêutico
Síndrome de Prader-Willi/tratamento

Keywords:

Human Growth Hormone/therapeutic use
Prader-Willi Syndrome/drug therapy

R E S U M O

Introdução e Objectivos: A somatropina recombinante é uma opção terapêutica na síndrome de Prader-Willi. Este artigo tem como objectivo rever os benefícios e riscos da terapêutica com somatropina na síndrome de Prader-Willi, e o seu modo de utilização em crianças e adultos.

Métodos: Pesquisa de publicações na PubMed a partir das “palavras-chave”: síndrome de Prader-Willi e hormona do crescimento. Foram ainda incluídos nesta revisão: o documento das Normas da Comissão Nacional de Normalização da Hormona do Crescimento, e um relatório de consenso internacional acerca da segurança da somatropina.

Conclusões: Os estudos publicados sugerem benefícios da terapêutica com somatropina a nível da estatura e desenvolvimento psicomotor nas crianças, e da composição corporal em crianças e adultos. Existem algumas especificidades da síndrome de Prader-Willi no que respeita à segurança do tratamento, contudo, actualmente, o perfil de segurança da somatropina é considerado favorável.

Treatment of Prader-Willi Syndrome with Recombinant Somatropin: A Review

A B S T R A C T

Introduction and Objectives: Recombinant somatropin is a therapeutic option in Prader-Willi syndrome. This article aims to review the benefits and risks of somatropin in Prader-Willi syndrome, and the way to use it both in children and in adults.

Methods: Research was undertaken in PubMed using the “keywords”: Prader-Willi syndrome and growth hormone. The Standards of the Comissão Nacional de Normalização da Hormona do Crescimento and an international consensus report on the safety of somatropin were also included in this review.

Conclusions: Published studies suggest that there are benefits of somatropin therapy in Prader-Willi syndrome in terms of stature and psychomotor development in children, and body composition in children and in adults. There are safety issues regarding treatment of Prader-Willi syndrome with somatropin; however, at present, the treatment is considered to be safe.

Introdução

Devido ao crescente número de publicações internacionais focando a terapêutica da síndrome de Prader-Willi (SPW) com somatropi-

na recombinante e as controvérsias envolvidas na mesma, julgou-se oportuno reunir, num só artigo, um resumo da evidência acumulada até ao momento, no que respeita aos benefícios e aos riscos deste tratamento, atentando ainda às normas para a sua aplicação em Portugal. Sendo um tema ainda pouco discutido na literatura nacional, o objectivo deste artigo é dar aos leitores uma visão do “estado da arte” nesta matéria.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: emapiloto@gmail.com (Ema Piloto)

Serviço de Patologia Clínica

Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, E.P.E.,

Rua Professor Lima Basto.

1099-023 Lisboa

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.011>

1646-3439/© 2017 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Métodos

Foi efectuada pesquisa de publicações na PubMed a partir das “palavras-chave”: síndrome de Prader-Willi e hormona do crescimento; entre as publicações incluídas nesta revisão encontram-se vários ensaios clínicos e casuísticas de séries. Foram ainda incluídos na presente revisão: o documento das Normas da Comissão Nacional de Normalização da Hormona do Crescimento (CNNHC) que se encontra em vigor no nosso país à data de submissão deste artigo para publicação; e o relatório do *Workshop* para a segurança da somatropina, publicado em 2016.

Tratamento da SPW

A SPW é causada por uma ausência de expressão dos genes paternos na região cromossómica 15q11.2-q13. A incidência é estimada em 1/10 000-30 000 nados-vivos e não há diferença na prevalência entre os sexos.¹⁻⁴ Clinicamente, a SPW é uma entidade polissistémica que evolui ao longo do tempo numa sequência característica, que se resume na **Tabela 1**.

Alguns estudos têm sugerido uma taxa de mortalidade superior em doentes com SPW quando comparados com pessoas com défice cognitivo por outras causas. Nas crianças, a morte decorre de distúrbios respiratórios ou infecções agudas; as complicações da obesidade são a principal causa de morbi-mortalidade destes doentes na idade adulta.^{1-16,17}

O acompanhamento dietético e a prática de exercício físico regular são a base da terapêutica para a SPW. Segundo dados publicados, uma dieta controlada desde o segundo ano de idade pode conduzir a um índice de massa corporal (IMC) normal aos 10 anos.^{2,18}

A terapêutica farmacológica para perda de peso tem tido resultados variáveis na SPW, e não existe evidência suficiente para se fazerem recomendações explícitas. Já a cirurgia bariátrica não está recomendada nestes doentes: a percentagem de peso perdido não é satisfatória, ao que se acresce uma taxa elevada de complicações pós-operatórias.^{2,19}

Embora o hipotálamo seja apontado como o centro da disfunção na SPW, os factores que regulam o apetite e a saciedade nestes doentes permanecem pouco compreendidos, e ainda não foi encontrada uma forma de os modificar. Têm sido investigados fármacos com efeito no sistema nervoso central (como a fluoxetina, fluvoxamina e fenfluramina, a naltrexona e a naloxona, mazindol, clordiazepóxido, rimonabant, risperidona, e topiramato); no entanto, os resultados dos estudos não foram conclusivos quanto à eficácia desses fármacos, existindo concomitantemente limitações relacionadas com efeitos secundários adversos.^{12,20}

Actualmente preconiza-se a terapêutica com somatropina nos doentes com SPW, pois, conquanto não contribua para reduzir o apetite nestes indivíduos, poderá apresentar benefícios nos indivíduos sem contra-indicações para o seu uso.^{2,12}

Tabela 1. Características dos indivíduos com SPW^{1,3,5-15}

Período perinatal	
<ul style="list-style-type: none"> Fácies característico, com olhos amendoados e lábio superior fino Hipopigmentação do cabelo, olhos e pele Hipoplasia genital em rapazes e raparigas, e criptorquidia em 80% - 100% dos rapazes 	<ul style="list-style-type: none"> Comprimento e peso normal ou reduzido em relação aos irmãos Hipotonia, com diminuição dos reflexos, da força do choro e da sucção, e consequentes dificuldades alimentares
Infância	
<ul style="list-style-type: none"> Atraso no desenvolvimento psicomotor em 90% a 100% Alterações do comportamento, caracterizadas por teimosia, compulsividade, explosões emocionais, e dificuldades no relacionamento social Convulsões/epilepsia em 4%-26%, com ou sem anomalias neuro-radiológicas Melhoria da capacidade de alimentação ao longo dos primeiros 2 anos Hiperfagia com aumento de peso a partir dos 2 anos Baixa estatura ou altura normal/baixa Hipotiroidismo central em até 25% das crianças (diagnóstico em média aos 2 anos) 	<ul style="list-style-type: none"> Melhoria da hipotonia (sem total desaparecimento) Escoliose em 15% - 80% Incidência aumentada de problemas respiratórios, tais como infecções (que são causa importante de mortalidade e podem cursar sem febre) e distúrbios respiratórios durante o sono Está descrita a morte súbita inexplicada, sobretudo durante infecções agudas aparentemente não complicadas Insuficiência supra-renal central de prevalência desconhecida
Adolescência	
<ul style="list-style-type: none"> Agravamento da baixa estatura: o surto de crescimento da puberdade não se dá, em ambos os sexos 	<ul style="list-style-type: none"> O desenvolvimento pubertário é tardio ou incompleto (embora possa existir adrenarca precoce) Nas raparigas, a amenorreia primária ou a oligomenorreia são a regra
Idade Adulta	
<ul style="list-style-type: none"> Redução da massa muscular Hipotonia relativa Geometria óssea alterada, com incidência de fracturas aumentada Os problemas comportamentais e psiquiátricos pioram com a idade (10%-20% dos adultos jovens têm diagnóstico de psicose) A maioria destes doentes não é capaz de residir sozinha, nem trabalhar fora de um ambiente protegido 	<ul style="list-style-type: none"> Baixa estatura Obesidade mórbida com as suas complicações: apneia do sono, <i>cor pulmonale</i>, diabetes <i>mellitus</i> (até 25%, com uma idade média de diagnóstico aos 20 anos), arteriosclerose, hipertensão arterial O hipogonadismo conduz a infertilidade, com raros casos publicados em contrário

Benefícios da terapêutica com somatropina na SPW

Estima-se que cerca de 80% (58% - 100%) das crianças e 50% dos adultos com SPW tenham défice de somatropina. Os níveis de factor-1 de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) estão reduzidos na maioria dos doentes, (podendo, contudo, ser normais). Mesmo quando são sub-normais, respondem à administração de doses relativamente pequenas de somatropina.^{2,5,6,21,22}

O défice de somatropina manifesta-se por baixa estatura, obesidade, composição corporal alterada, dislipidémia, redução da força muscular, e redução da densidade mineral óssea (DMO) com aumento do risco de fracturas.^{5,6,23,24} Será então expectável uma melhoria destes parâmetros aquando do tratamento com somatropina. (Tabela 2).

Melhoria da progressão estatural

A estatura normal/baixa na infância, associada à ausência do surto de crescimento da puberdade, conduz a uma estatura média final de 155 cm nos homens e 148 cm nas mulheres.^{1,25}

Vários estudos demonstram que a terapêutica prolongada com somatropina na infância pode aumentar a estatura das crianças com SPW. Alguns estudos sugerem mesmo que a somatropina permite atingir a estatura-alvo familiar. O ganho de altura pode ser maior quando a terapêutica é iniciada antes dos 8 anos de idade, e parece ocorrer sem efeitos adversos na maturação óssea.^{3,6,7,26-30}

A velocidade de crescimento é dependente da dose utilizada.³¹

Composição corporal e obesidade

Entre os 2 e os 4 anos de idade, as crianças com SPW iniciam um quadro de hiperfagia. Se o acesso aos alimentos não for restrito, estas crianças desenvolvem obesidade, que é agravada por actividade física reduzida e uma taxa metabólica basal diminuída. A percentagem de gordura corporal aumenta ao longo da infância, sendo típico da SPW que essa ultrapasse a percentagem de massa magra.^{1,3,19,32}

O tratamento com somatropina mostrou aumentar a massa magra e diminuir a massa gorda em alguns estudos com crianças, embora a normalização do rácio massa gorda/massa magra não seja um achado ubíquo.^{3,6,9,24,28,29,31,32} Os adultos com SPW também poderão beneficiar de melhorias na composição corporal, independentemente dos seus resultados nas provas de estimulação da somatropina endógena.^{13,33}

Não obstante os efeitos favoráveis (e dose-dependentes) da somatropina recombinante sobre a composição corporal, esses são reversíveis, podendo perder-se em alguns meses após a paragem da terapêutica, tal como acontece noutras indicações para o tratamento com somatropina.^{2,3,28,34,35}

Os efeitos no IMC são menos consistentes, no entanto, a somatropina poderá contribuir para a prevenção de um aumento excessivo do IMC na infância, alterando a evolução natural da doença. Adicionalmente, um estudo mostrou deterioração do IMC nos dois anos subsequentes à paragem da terapêutica com somatropina em adolescentes no final do crescimento.^{7,8,26-29,34,36,37}

Tabela 2. Efeitos benéficos potenciais do tratamento com rGH

- | |
|--|
| 1. Melhoria da progressão estatural (nas crianças) |
| 2. Melhoria da composição corporal e do índice de massa corporal (IMC) |
| 3. Melhoria da força muscular e capacidade de exercício |
| 4. Outros benefícios: |
| a) Melhoria da fragilidade óssea |
| b) Melhoria do perfil lipídico |
| c) Melhoria cognitivo-comportamental |

rGH: recombinant growth hormone

Força muscular e capacidade de exercício

Após um período neonatal com hipotonia extrema e quase imobilidade, as crianças com SPW têm um desenvolvimento motor lento: em média, controlam a cabeça aos 8 meses, sentam-se aos 12 meses, e andam aos 27-32 meses. Pensa-se que tal se deve à composição corporal alterada - com aumento da massa gorda e redução da massa muscular desde o nascimento. O atraso nas aquisições motoras pode influenciar negativamente o desenvolvimento noutras áreas, uma vez que é a interacção dinâmica (motora) com o ambiente que permite à criança aprender.^{24,38,39}

Nas crianças com SPW o tratamento com somatropina parece influenciar positivamente o desenvolvimento motor se iniciada antes dos 18 meses de idade, promovendo também a agilidade e a força muscular torácica. A somatropina permite que as crianças emitam as primeiras palavras e iniciem a marcha mais cedo do que é habitual na SPW. O treino muscular e a somatropina poderão ter efeitos aditivos.^{24,29,32,38,40}

Nos adultos, uma metanálise não foi conclusiva neste aspecto: se alguns estudos reportam aumento da força muscular e tolerância ao exercício em adultos com SPW tratados com somatropina, outros estudos não têm mostrado melhorias objectivas no despenho físico.^{33,41,42}

A interrupção da terapêutica pode conduzir à regressão dos ganhos na massa muscular ao final de apenas alguns meses.⁴

Fragilidade óssea

Parece existir uma incidência de fracturas aumentada nos doentes com SPW, embora a redução da densidade mineral óssea (DMO) não esteja sempre presente.^{9,10,11,43}

Os estudos sobre o efeito da terapêutica com somatropina sobre a DMO têm sido contraditórios: se por vezes, a DMO parece aumentar sob terapêutica, outras vezes não se constata melhorias significativas. Um estudo com doentes adultos com SPW encontrou uma melhoria na geometria óssea (mas não na DMO) após tratamento com somatropina.^{9,10,11,13,42,43}

É provável que mais estudos tenham de ser realizados para apurar o real impacto da terapêutica com somatropina na fragilidade óssea da SPW; se os resultados estão dependentes da idade de administração, da dose, ou da duração da terapêutica; se o benefício se perde com a descontinuação; e se o tratamento efectivamente reduz a ocorrência de fracturas.

Perfil lipídico

O défice de hormona do crescimento em adultos já foi associado a dislipidemia e elevação de marcadores de risco cardiovascular.⁴⁴

Alguns estudos registam melhorias em parâmetros do perfil lipídico associadas ao tratamento com somatropina, quer em crianças quer em adultos com SPW.^{29,35} Serão necessários mais dados para esclarecer a influência do tratamento com somatropina sobre o risco cardiovascular nesta população.

Efeitos na cognição e comportamento

Enquanto o quociente intelectual (QI) das pessoas com SPW está geralmente entre 50 e 70 (35-105), o seu desempenho social e comportamental é inferior ao esperado para o seu QI. Os problemas psiquiátricos e de comportamento pioram com a idade.^{12,38,39,45,46}

Os efeitos da terapêutica com somatropina na cognição já foram sugeridos nas crianças com SPW (assim como em crianças e adultos com outras indicações para somatropina recombinante) mas a evidência de melhorias nos problemas cognitivos e comportamentais não é conclusiva.^{4,8,13,18,21,47,48}

A evidência mais promissora respeita à administração muito

precoce: entre os 4 e os 37 meses de idade. A melhoria da função motora nessa idade contribui para uma melhor interação com o ambiente, podendo resultar numa melhoria do desenvolvimento mental.^{24,39,46,49,50} Não obstante, apesar do tratamento com somatropina, continua a verificar-se um atraso no desenvolvimento em comparação com as crianças sem doença. Presentemente, desconhece-se se uma eventual aceleração do desenvolvimento infantil com recurso à somatropina contribuirá para melhorar o desempenho cognitivo destes indivíduos enquanto adultos.^{38,39,46}

Riscos da terapêutica e incertezas de longo prazo

A somatropina é geralmente bem tolerada, tanto em adultos como em crianças, e o perfil de segurança é considerado favorável; os efeitos adversos são raros.^{2,51} Um relatório internacional acerca da segurança da somatropina recombinante (independentemente da indicação) foi publicada em 2016: nela foi reafirmada a segurança do tratamento, pese embora a reserva relativamente ao longo-prazo, devido à escassez de dados.⁵²

As preocupações relativas à segurança do tratamento na SPW estão resumidas na [Tabela 3](#).

Agravamento da apneia obstrutiva do sono em crianças

A prevalência de apneia/hipopneia do sono (central, obstrutiva, ou mista) nas crianças com SPW varia entre as populações estudadas, chegando por vezes aos 44-57%.⁵³⁻⁵⁵ A SPW poderá conferir maior risco de síndrome de apneia do sono do tipo obstrutivo (SAOS) devido à obesidade, hipotonia, e dismorfias faciais. A história clínica poderá não prever fidedignamente a presença de SAOS nesta população.⁵⁴⁻⁵⁶

A somatropina já foi implicada no surgimento e agravamento de SAOS na SPW. A associação do início desta terapêutica a óbitos levou à formulação da hipótese de que esta hormona poderia causar morte súbita ao desencadear ou exacerbar problemas respiratórios, sobretudo durante o sono. De facto, a hiperplasia linfoide, que pode agravar a apneia do sono obstrutiva, está relacionada com a acção do IGF-1.^{2,54,57}

Consequentemente, é mandatório realizar o estudo respiratório do sono antes, e dentro dos primeiros 3-6 meses da terapêutica com somatropina em crianças.² Alguns autores sugerem uma avaliação mais precoce, em 4-8 semanas; outros sugerem avaliações periódicas repetidas.^{5,23,27,56-59} O período de maior risco coincide com os primeiros 9 meses de terapêutica, devendo também ter-se atenção aos momentos de aumento da dose de somatropina.^{17,56}

Numa série, o estudo do sono inicial conduziu ao adiamento do início da terapêutica em 38% dos doentes. Após o início da somatropina, a incidência de apneia do sono difere nas diferentes séries: de 3% a 25%.^{7,31,54,58} Em alguns casos poderá ser necessária cirurgia otorrinolaringológica (ORL) para garantir segurança no tratamento. Principalmente nas crianças mais velhas, também pode ser utilizado um aparelho de ventilação não invasiva com pressão contínua ou variável/binível. Os aparelhos de pressão aérea contínua/variável também têm sido utilizados com sucesso na apneia do sono residual

pós-operatória.^{53,55,60}

Não deve iniciar-se a terapêutica com somatropina no decorrer de uma infecção respiratória aguda, já que os estudos têm identificado estas alturas como sendo as de maior risco de obstrução respiratória nas primeiras semanas de tratamento com somatropina. Alguns autores sugerem suspender a terapêutica durante infecções respiratórias, embora tal não seja consensual. O tratamento deve ser suspenso em qualquer criança que tenha sinais de dificuldade ou obstrução respiratória, devendo realizar-se observação ORL.^{2,5,6,56,58}

Não há evidência de uma relação entre a somatropina recombinante e apneia do sono em adultos, e neles não está descrita a morte inesperada após início do tratamento.^{2,61} Contrariamente aos riscos do curto prazo, no longo prazo a terapêutica com somatropina poderá melhorar a função respiratória em crianças e adultos devido a melhoria da função muscular torácica.²

Intolerância à glicose e diabetes mellitus

As crianças com SPW têm níveis de insulina mais baixos quando comparadas com controlos obesos, e maior sensibilidade à insulina face a controlos com o mesmo IMC, aspectos que podem dever-se a um défice de somatropina, entre outros factores.^{12,20,50}

Tem-se verificado uma tendência para níveis mais elevados de glicemia e de insulinemia durante a terapêutica com somatropina em doentes com SPW. No entanto, a deterioração glicémica durante o tratamento não se verifica sempre. Não há evidência de que a somatropina aumente o risco de diabetes em crianças com SPW.^{3,5,13,18,23,27,28,33,35,42,61,62} Não obstante, a Growth Hormone Society recomenda o rastreio de insulino-resistência/diabetes mellitus nas crianças com SPW obesas com idade igual ou superior a 12 anos - antes do início do tratamento com *recombinant growth hormone* (rGH)- através do doseamento da glicose e insulina em jejum, e da HbA1c, com realização de uma prova de tolerância à glicose oral (PTGO) se existir *acanthosis nigricans* ou história familiar de diabetes mellitus.²

Alguns autores consideram que a diabetes mellitus bem controlada não é uma contra-indicação para terapêutica com somatropina, e adultos diabéticos têm sido incluídos nos estudos. No entanto, se o seu controlo glicémico piorar significativamente durante um ensaio clínico, é possível que sejam excluídos do estudo, enviando assim a análise final os resultados, e conduzindo a uma subestimativa do impacto da somatropina no controlo glicémico. O sub-reporte da adesão às medidas de estilo-de-vida também poderá enviesar as conclusões dos estudos a este nível, pelo que, neste aspecto em particular, as conclusões das publicações devem ser escrutinadas com redobrada prudência.^{13,27,33}

Desenvolvimento de neoplasias

Existe a preocupação teórica de que a terapêutica com somatropina possa aumentar o risco de neoplasias devido às propriedades mitogénicas e anti-apoptóticas do IGF-1. No entanto, a evidência relativa ao risco de neoplasia decorrente de terapêutica com somatropina é insuficiente.^{2,23,62,64} Num estudo de grandes dimensões em crianças com várias indicações para terapêutica com somatropina, o

Tabela 3. Efeitos deletérios potenciais do tratamento com rGH

1. Agravamento da apneia do sono em crianças, com possível obstrução respiratória
2. Intolerância à glicose e diabetes mellitus
3. Desenvolvimento de neoplasias
4. Promoção de insuficiência supra-renal aguda em doentes susceptíveis durante episódios de stress
5. Possibilidade de desenvolvimento de hipertrofia do ventrículo esquerdo
6. Outros riscos (ver texto)

risco de neoplasia aumentou apenas nos sobreviventes de neoplasia, sobretudo nas crianças previamente irradiadas (ou seja, indivíduos já com factores de risco para surgimento de tumores).⁶⁴ O risco de neoplasia inerente à SPW não é conhecido, e apenas recentemente, com o aumento da esperança de vida destes doentes, esta questão tem começado a emergir.⁶⁵ Não obstante, parece razoável manter os níveis de IGF-1 na faixa normal para obviar o risco de desenvolvimento tumoral, ainda que este seja apenas teórico.^{52,66}

Promoção de insuficiência supra-renal (ISR) aguda em doentes susceptíveis durante episódios de stress

A prevalência de ISR central na SPW não é conhecida. Dependendo do método utilizado e da amostra estudada, esse valor tem oscilado entre 0% e 14% na maioria dos estudos, com um estudo isolado utilizando metirapona a indicar o valor de 60%; no entanto, esta prova tem uma especificidade de apenas 47%, podendo resultar em falsos positivos.^{18,67}

A morte súbita inexplicada que está descrita na SPW já foi atribuída por alguns autores a uma ISR não diagnosticada. Embora não existam recomendações relativamente ao rastreio de ISR nestes doentes, é recomendado que se administrem glucocorticoides em doses de stress quando a clínica o justificar.^{2,5,64,67}

A somatropina afecta o metabolismo glucocorticoide, diminuindo a disponibilidade de cortisol. Teoricamente, a somatropina recombinante poderá desmascarar um hipoadrenalismo central em doentes com algum grau de redução de reserva funcional - como poderá ser o caso de uma fracção de doentes com SPW - em situação de stress infeccioso ou cirúrgico.^{18,52,64,68} Contudo, não está provado que a terapêutica com somatropina esteja relacionada com um maior risco de descompensação de ISR em doentes com SPW.⁶⁴

Hipertrofia do ventrículo esquerdo

Na SPW, a secreção diminuída de somatropina já foi associada a uma redução na massa do ventrículo esquerdo (VE) e função sistólica cardíaca, tal como pode acontecer nos doentes com défice de somatropina de outra etiologia.^{30,69}

Um estudo em crianças e adolescentes com SPW a fazer tratamento com somatropina detectou um risco de 7,7% de desenvolver hipertrofia do VE. Nos adultos, já foi reportada uma associação da terapêutica a um aumento da massa do VE, com tendência para redução da fracção de ejeção e da taxa de enchimento do VE.^{69,70}

Assim, embora se tornem necessários mais estudos para substanciar esta suspeita, pode considerar-se curial controlar por ecocardiografia as crianças e os adultos com SPW em tratamento de longa duração com somatropina.^{50,69}

Outros riscos

Os efeitos adversos da somatropina, independentemente da indicação, consistem maioritariamente em dor e hematoma no local da injeção, cefaleias, hipertensão intracraniana benigna (raro, frequentemente reversível, mas por vezes com sequelas persistentes), epifisiólise da cabeça do fémur (raro), pancreatite (relação causa-efeito não estabelecida), edema periférico, ginecomastia ligeira, artralgias e mialgias. Num único estudo francês pareceu existir maior risco de morte por doença cérebro-vascular hemorrágica, mas esses resultados não se replicaram noutras populações.^{13,23,27,42,51,52,64}

Apesar dos receios de que uma aceleração do crescimento através do tratamento com somatropina pudesse piorar a escoliose na SPW, estudos randomizados não o confirmaram. A escoliose não é contra-indicação para o início de somatropina, no entanto, recomenda-se monitorização antes e durante o tratamento, e se existir agravamento deve considerar-se uma pausa na terapêutica.^{1,2,27,40,51}

A somatropina poderá diminuir os níveis de tiroxina por aumento da conversão a tri-iodotironina, e recomenda-se vigilância da função tiroideia nos doentes com SPW que iniciam a somatropina.^{2,50,52}

Início da terapêutica

A idade ideal para o início da terapêutica com somatropina na SPW não é consensual, embora vários autores concordem que deve iniciar-se antes do início da obesidade, ou seja, antes dos 2 anos de idade. Um estudo sugeriu um aumento da prevalência de défice de somatropina nestas crianças a partir dos 18 meses de idade.

Tabela 4. Procedimentos a realizar antes do início da terapêutica com rGH em crianças com SPW- Recomendações de segurança^{2,71}

Obstrução respiratória	
• Estudo polissonográfico do sono.	• Avaliação otorrinolaringológica (ORL).
Intolerância à glicose	
• Doseamento da glicose e insulina em jejum e HbA1c nas crianças obesas com 12 anos ou mais.	• Prova de tolerância à glicose oral (PTGO) se existir história familiar de diabetes <i>mellitus</i> ou <i>acanthosis nigricans</i> .
Dislipidemia	
• Nas crianças obesas: doseamento do colesterol total, triglicérides, colesterol LDL e colesterol HDL, em jejum.	
Esteatose hepática	
• Nas crianças obesas: níveis de ALT, AST, e ecografia hepática (biópsia hepática apenas quando apropriado).	
Agravamento da escoliose	
• Radiograma da coluna, com referenciação a Ortopedia se necessário.	
Função hipofisária/défices endocrinológicos múltiplos	
• Nas crianças com valores de IGF-1 abaixo do valor de referência para a idade e sexo, deve efectuar-se não só uma avaliação da função hipotálamo-hipofisária, mas também realizar uma ressonância magnética crânio-encefálica para avaliação morfológica.	• Avaliação de função tiroideia e correcção de hipotiroidismo se presente.
	• Considerar avaliação para disfunção supra-renal numa base individual.

Tabela 5. Contra-indicações para o início de terapêutica com rGH^{2,22,71}

<ul style="list-style-type: none"> • Obesidade grave • Diabetes <i>mellitus</i> não controlada* • Retinopatia diabética proliferativa ou não-proliferativa grave* • Hipersensibilidade ao produto 	<ul style="list-style-type: none"> • Apneia do sono não tratada • Dificuldade respiratória grave • Doença aguda grave • Neoplasia activa • Psicose activa
---	--

* Em Portugal, a CNNHC determina que a diabetes *mellitus* é critério de exclusão para a terapêutica em crianças, tal como a escoliose grave sem acompanhamento ortopédico.
rGH: *recombinant growth hormone*

Entretanto, devido à evidência de eficácia a nível do desenvolvimento psicomotor, alguns autores recomendam início da terapêutica entre os 4 e os 6 meses.^{5,21,40,50}

As Recomendações de Consenso da Growth Hormone Research Society (de 2013) explicitam que as provas estimulação da somatropina endógena não devem ser requeridas no processo de decisão quanto ao início de terapêutica com rGH nas crianças com SPW; no entanto, referem que podem ser realizadas no processo de avaliação geral e multidisciplinar destas crianças.² Da mesma forma, as recomendações da Comissão Nacional de Normalização da Hormona do Crescimento (de 2015) referem que as crianças com SPW com IGF-1 normal não necessitam de realizar testes de estimulação da somatropina endógena. No entanto, as mesmas recomendações referem que, na presença de um valor de IGF-1 inferior ao valor de referência para idade e sexo, deve efectuar-se não só uma avaliação da função hipotálamo-hipofisária, mas também uma ressonância magnética crânio-encefálica para avaliação morfológica.⁷¹

Antes do início da terapêutica na idade pediátrica, deverão registar-se os dados clínicos (peso, comprimento/altura, IMC, perímetro da cintura, estadió pubertário), e determinar-se a idade óssea, e a composição corporal (quando tal for possível); para garantir a segurança do tratamento, devem ainda observar-se os procedimentos/exames complementares de diagnóstico enumerados na Tabela 4.²

As contra-indicações para o início de terapêutica com somatropina estão listadas na Tabela 5.

Utilização da terapêutica nas crianças

Segundo as recomendações da Growth Hormone Research Society, em idade pediátrica a terapêutica deve ser iniciada com a dose de 0,5 mg/m²/dia, ajustando até um máximo de 1,0 mg/m²/dia em 3-6 meses. Em Portugal, a CNNHC recomenda um início mais paulatino, com 0,25-0,3 mg/m² por dia, com aumento posterior até 1 mg/m² por dia, em semanas ou meses.^{2,71}

Autores americanos sugerem monitorização com oxímetro de pulso - em casa, durante o sono - quando a terapêutica é iniciada em idade muito precoce. O estudo do sono deve ser repetido algumas semanas após o início da terapêutica. Deve efectuar-se monitorização analítica da insulino-resistência (sobretudo após os 12 anos),

Tabela 6. Indicações para suspensão da terapêutica com rGH⁷¹

<ul style="list-style-type: none"> • Obesidade incontrolável, definida por aumento igual ou superior a 0,5 DP por ano no IMC • Agravamento do controlo glicémico • Agravamento da perturbação obstrutiva do sono • Agravamento da escoliose

rGH *recombinant growth hormone*

Tabela 7. Critérios de resposta ao tratamento com rGH^{2,5,18}

<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de altura em 0,3 DP para idade e sexo, ao final do primeiro ano de administração* • Aumento da velocidade de crescimento em 1 DP para idade e sexo, ao final do primeiro ano de administração* • Aumento da velocidade de crescimento em 3 cm/ano, ao final do primeiro ano de administração*

* Prevê-se que a melhor resposta ocorra no primeiro ano de tratamento.
rGH: *recombinant growth hormone*

perfil lipídico, e função tiroideia.^{2,18,27,58}

A vigilância clínica deverá ser feita a cada 3 meses, atentando a possíveis efeitos secundários e avaliando os níveis de IGF-1. O ajuste da dose de somatropina faz-se através da monitorização do IGF-1, que deverá manter-se entre o valor mediano para a idade e sexo, e o nível correspondente a +2 desvio-padrão (DP).^{2,71}

Segundo a CNNHC, o tratamento deverá ser suspenso em qualquer das situações enumeradas na Tabela 6.

A definição de resposta ao tratamento com somatropina é arbitrária, em termos de altura e velocidade de crescimento na idade pediátrica (Tabela 7), não estando definida relativamente a outros aspectos que não a estatura.²

Utilização da terapêutica nos adultos

Nos adultos com SPW, a deficiência de hormona do crescimento não é universal, e o seu tratamento com somatropina é um conceito relativamente recente. No entanto, uma revisão sistemática da Growth Hormone Research Society mostrou uma tendência favorecedora da terapêutica, traduzindo-se nas suas recomendações de 2013.^{2,3}

Não obstante a não obrigatoriedade de testar o eixo somatotrófico nas crianças com SPW antes de iniciar o tratamento com somatropina, nos adultos esse procedimento é obrigatório. Todavia, não se sabe se o estado inicial do doente quanto à suficiência em hormona do crescimento prediz a resposta metabólica ao tratamento.²

A dose inicial é de 0,1-0,2 mg/dia, cabendo ao clínico ter em consideração factores como a idade, presença de edema, exposição prévia a somatropina, e uso de estrogénios orais antes de prescrever. O ajuste de dose subsequente deve ser baseado na clínica, nos níveis de IGF-1 (de 0 a +2 DP para idade e sexo), até um máximo de 1,6 mg/dia.^{2,23}

Deve efectuar-se uma avaliação clínica regular, rastreio de insulino-resistência/diabetes *mellitus*, e monitorização do perfil lipídico. Alguns autores propõem excluir o surgimento de esteatose hepática por ecografia.^{2,27}

Final da terapêutica

Nas crianças com SPW não tratadas, os parâmetros auxológicos e de composição corporal pioram ao longo do tempo. Assim, se com

o tratamento com somatropina se notarem melhorias, ou pelo menos estabilização, o tratamento é mantido até ao atingimento da altura final.²

Apesar de não haver estudos controlados com o tratamento continuado na fase de transição e posteriormente, dados indirectos parecem sugerir benefício, e as recomendações actuais da Growth Hormone Research Society são de manutenção da terapêutica nos adultos enquanto os efeitos benéficos superarem os deletérios.^{2,27}

Discussão

Como já referido, a SPW é uma doença rara, e o tratamento com somatropina está a ser realizado há relativamente pouco tempo, o que conduz a escassez relativa de dados - sobretudo de dados de longo prazo. Muitos estudos têm amostras pequenas, e a generalização de conclusões, e a detecção de efeitos adversos raros, tornam-se consequentemente difíceis. O agrupamento (por exemplo, em metanálises) de estudos com metodologias diferentes - para tentar obviar a dimensão reduzida das amostras - é questionável. Assim, a evidência publicada deve ser analisada com cautela.^{7,42,61,62}

Por outro lado, alguns estudos poderão estar intrinsecamente sujeitos a vieses: é o caso dos que se focam no efeito da somatropina sobre o IMC, a composição corporal, e o metabolismo glucídico, sem controlar nem reportar a adesão à dieta e exercício físico; esta omissão cria um factor confundidor importante.^{2,27}

Um aspecto adicional a considerar é o custo da terapêutica, segundo o conceito de custo-utilidade. Alguns autores advogam que a maior utilidade do tratamento com somatropina na SPW é a melhoria da composição corporal; contudo, não estão definidos os critérios de resposta à somatropina a este nível. Assim, sem forma de medir a eficácia após o término do crescimento, torna-se difícil proceder a estudos de custo-utilidade.^{28,30,72} Uma avaliação fármaco-económica (publicada em 2010) da terapêutica com somatropina em crianças com SPW não foi favorável ao tratamento.⁷² Desconhece-se se os estudos entretanto realizados e a nova evidência acumulada poderiam alterar essa conclusão.

Conclusões

A terapêutica com somatropina está a ser instituída na SPW desde a década de 1990, tendo sido oficialmente aprovada nos Estados Unidos da América em 2000, e em 2001 na Europa.^{2,5} Apesar de ser uma doença rara, a incidência da SPW poderá vir a elevar-se devido ao aumento da idade materna. A suspeita clínica é importante para o diagnóstico; hoje em dia, este está a ser realizado logo nas primeiras semanas a meses de vida. Internacionalmente, a somatropina é prescrita logo após o diagnóstico devido ao reporte de efeitos benéficos da terapêutica precoce no desenvolvimento psicomotor e composição corporal.^{36,50,58}

Existem algumas especificidades da SPW no que respeita à segurança do tratamento, contudo, actualmente, o perfil de segurança da somatropina recombinante é considerado favorável. Ainda assim, está recomendada a vigilância prolongada de todos os doentes submetidos a terapêutica com somatropina; só assim será possível esclarecer os seus efeitos (quer benéficos quer adversos) no longo prazo.^{51,71}

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Referências

- Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med*. 2012;14:10-26.
- Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS, et al. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E1072-87.
- Høybye C. Growth hormone treatment of Prader-Willi syndrome has long-term, positive effects on body composition. *Acta Paediatr*. 2015;104:422-7.
- Bohm B, Ritzen EM, Lindgren AC. Growth hormone treatment improves vitality and behavioural issues in children with Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr*. 2015;104:59-67.
- Aycan Z, Bas VN. Prader-Willi syndrome and growth hormone deficiency. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014;6:62-7.
- Siklar Z, Berberoglu M. Syndromic disorders with short stature. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014;6:1-8.
- Scheermeyer E, Hughes I, Harris M, Ambler G, Crock P, Verge CF, et al. Response to growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome: Auxological criteria versus genetic diagnosis. *J Paediatr Child Health*. 2013;49:1045-51.
- Lo ST, Festen DA, Tummers-de-Lind van Wijngaarden RF, Collin PJ, Hokken-Koelega AC. Behaviour in children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone treatment: a randomized controlled trial and 8-year longitudinal study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015;24:1091-101.
- Longhi S, Grugni G, Gatti D, Spinozzi E, Sartorio A, Adami S, et al. Adults with Prader-Willi Syndrome have weaker bones: effect of treatment with GH and sex steroids. *Calcif Tissue Int*. 2015;96:160-6.
- Nakamura Y, Murakami N, Iida T, Asano S, Ozeki S, Nagai T. Growth hormone treatment for osteoporosis in patients with scoliosis of Prader-Willi syndrome. *J Orthop Sci*. 2014;19:877-82.
- Jørgensen AP, Ueland T, Sode-Carlson R, Schreiner T, Rabben KF, Farholt S et al. Two years of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome do not improve the low BMD. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E753-60.
- Griggs JL, Sinnayah P, Mathai ML. Prader-Willi syndrome: From genetics to behaviour, with special focus on appetite treatments. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;59:155-72.
- Sode-Carlson R, Farholt S, Rabben KF, Bollerslev J, Schreiner T, Jurik AG, et al. Growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome: the Scandinavian study. *Endocrine*. 2012;41:191-9.
- Verrotti A, Cusmai R, Laino D, Carotenuto M, Esposito M, Falsaperla R, et al. Long-term outcome of epilepsy in patients with Prader-Willi syndrome. *J Neurol*. 2015;262:116-23.
- Verrotti A, Soldani C, Laino D, d'Alonzo R, Grosso S. Epilepsy in Prader-Willi syndrome: clinical, diagnostic and treatment aspects. *World J Pediatr*. 2014;10:108-13.
- Whitman BY, Myers SE. Prader-Willi syndrome and growth hormone therapy: take a deep breath and weigh the data. *J Pediatr*. 2013;162:224-6.
- Tauber M, Diene G, Molinas C, Hébert M. Review of 64 cases of death in children with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2008;146A:881-7.
- Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2013;2013:14.
- Bingham NC, Rose SR, Inge TH. Bariatric surgery in hypothalamic obesity. *Front Endocrinol*. 2012;3:23.
- Irizarry KA, Bain J, Butler MG, Ilkayeva O, Muehlbauer M, Haqq AM, et al. Metabolic profiling in Prader-Willi syndrome and nonsyndromic obesity: sex differences and the role of growth hormone. *Clin Endocrinol*. 2015;83:797-805.
- Cohen M, Harrington J, Narang I, Hamilton J. Growth hormone secretion decreases with age in paediatric Prader-Willi syndrome. *Clin*

- Endocrinol. 2015;83:212-5.
22. Loche S, Carta L, Ibba A, Guzzetti C. Growth hormone treatment in non-growth hormone-deficient children. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014 ;19:1-7.
 23. Franklin SL, Geffner ME. Growth Hormone: the expansion of available products and indications. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58:1141-65.
 24. Reus L, Zwarts M, van Vlimmeren LA, Willemssen MA, Otten BJ, Nijhuis-van der Sanden MW. Motor problems in Prader-Willi syndrome: a systematic review on body composition and neuromuscular functioning. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35:956-69.
 25. Butler MG, Lee J, Manzardo AM, Gold JA, Miller JL, Kimonis V, et al. Growth charts for non-growth hormone treated Prader-Willi syndrome. *Pediatrics.* 2015;135:e126-35.
 26. Reinehr T, Lindberg A, Koltowska-Hägström M, Ranke M. Is growth hormone treatment in children associated with weight gain? – longitudinal analysis of KIGS data. *Clin Endocrinol.* 2014;81:721-6.
 27. Bridges N. What is the value of growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome? *Arch Dis Child.* 2014;99:166-70.
 28. Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Festen DA, Bindels-de Heus GC, et al. Eight years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome: maintaining the positive effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4013-22.
 29. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Eickhoff J, Allen DB. 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;95:1131-6.
 30. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest.* 2015;38:1249-63.
 31. Meinhardt U, Christiansen JS, Farholt S, Lämmer C, Ostergaard JR, Schmidt F, et al. The efficacy and safety of long-term Norditropin® treatment in children with Prader-Willi syndrome. *Horm Metab Res.* 2013;45:532-6.
 32. Reus L, Pillen S, Pelzer BJ, van Alfen-van der Velden JA, Hokken-Koelega AC, Zwarts M, et al. Growth hormone therapy, muscle thickness, and motor development in Prader-Willi syndrome: an RCT. *Pediatrics.* 2014 ;134:e1619-27.
 33. Sode-Carlson R, Farholt S, Rabben KF, Bollerslev J, Schreiner T, Jurik AG, et al. One year of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome improves body composition: results from a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4943-50.
 34. Oto Y, Tanaka Y, Abe Y, Obata K, Tsuchiya T, Yoshino A, et al. Exacerbation of BMI after cessation of growth hormone therapy in patients with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2014;164A:671-5.
 35. Butler MG, Smith BK, Lee J, Gibson C, Schmoll C, Moore WV, et al. Effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *Growth Horm IGF Res.* 2013;23:81-7.
 36. Coupaye M, Lorenzini F, Lloret-Linares C, Molinas C, Pinto G, Diene G, et al. Growth hormone therapy for children and adolescents with Prader-Willi syndrome is associated with improved body composition and metabolic status in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E328-35.
 37. Sipilä I, Sintonen H, Hietanen H, Apajasalo M, Alanne S, Vitta AM, et al. Long-term effects of growth hormone therapy on patients with Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr.* 2010;99:1712-8.
 38. Reus L, Pelzer BJ, Otten BJ, Siemensma EP, van Alfen-van der Velden JA, Festen DA, et al. Growth hormone combined with child-specific motor training improves motor development in infants with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial. *Res Dev Disabil.* 2013;34:3092-103.
 39. Reus L, van Vlimmeren LA, Staal JB, Otten BJ, Nijhuis-van der Sanden MW. The effect of growth hormone treatment or physical training on motor performance in Prader-Willi syndrome: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012;36:1817-38.
 40. Kim YJ, Cheon CK. Prader-Willi syndrome: a single center's experience in Korea. *Korean J Pediatr.* 2014;57:310-6.
 41. Lafortuna CL, Minocci A, Capodaglio P, Gondoni LA, Sartorio A, Vismara L, et al. Skeletal muscle characteristics and motor performance after 2-year growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1816-24.
 42. Sanchez-Ortiga R, Klibanski A, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy in adults with Prader-Willi syndrome: a meta-analysis. *Clin Endocrinol.* 2012 1;77(1):86-93.
 43. Khare M, Gold JA, Wencil M, Billimek J, Surampalli A, Duarte B, et al. Effect of genetic subtypes and growth hormone treatment on bone mineral density in Prader-Willi syndrome. *J Pediatric Endocrinol Metab.* 2014; 27:511-8.
 44. Reed ML, Merriam GR, Kargi AY. Adult growth hormone deficiency – benefits, side effects, and risks of growth hormone replacement. *Front Endocrinol.* 2013;4:64.
 45. Van Nieuwpoort IC, Deijen JB, Curfs LM, Drent ML. The relationship between IGF-1 concentration, cognitive function and quality of life in adults with Prader-Willi syndrome. *Horm Behav.* 2011;59:444-50.
 46. Lo ST, Festen DA, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Collin PJ, Hokken-Koelega AC. Beneficial effects of long-term growth hormone treatment on adaptive functioning in infants with Prader-Willi syndrome. *Am J Intellect Dev Disabil.* 2015;120:315-27.
 47. Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Festen DA, Troeman ZC, van Alfen-van der Velden AA, Otten BJ, et al. Beneficial effects of growth hormone treatment on cognition in children with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial and longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2307-14.
 48. Hoybye 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;49:245-52.
 49. Festen DA, Wevers M, Lindgren AC, Böhm B, Otten BJ, Wit JM, et al. Mental and motor development before and during growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol.* 2008;68:919-25.
 50. Jin DK. Endocrine problems in children with Prader-Willi syndrome: special review on associated genetic aspects and early growth hormone treatment. *Korean J Pediatr.* 2012;55:224-31.
 51. Divall SA, Radovick S. Growth hormone and treatment controversy: long term safety of rGH. *Curr Pediatr Rep.* 2013;1:128-32.
 52. Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biler BM, Boguszewski M, Burman P, et al. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *Eur J Endocrinol.* 2016;174:P1-9.
 53. Cohen M, Hamilton J, Narang I. Clinically important age-related differences in sleep related disordered breathing in infants and children with Prader-Willi syndrome. *PLoS One.* 2014;9:e101012.
 54. Vandeleur M, Davey MJ, Nixon GM. Are sleep studies helpful in children with Prader-Willi syndrome prior to commencement of growth hormone therapy? *J Paediatr Child Health.* 2013;49:238-41.
 55. Pavone M, Caldarelli V, Khirani S, Colella M, Ramirez A, Aubertin G, et al. Sleep disordered breathing in patients with Prader-Willi syndrome: A multicenter study. *Pediatr Pulmonol.* 2015 ;50:1354-9.
 56. Nixon GM, Rodda CP, Davey MJ. Longitudinal association between growth hormone therapy and obstructive sleep apnea in a child with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:29-33.
 57. Al-Saleh S, Al-Naimi A, Hamilton J, Zweerink A, Iaboni A, Narang I. Longitudinal evaluation of sleep-disordered breathing in children with Prader-Willi syndrome during 2 years of growth hormone therapy. *J Pediatr.* 2013 ;162:263-8.
 58. Miller JL, Shuster J, Theriaque D, Driscoll DJ, Wagner M. Sleep disordered breathing in infants with Prader-Willi syndrome during the first 6 weeks of growth hormone therapy: a pilot study. *J Clin Sleep Med.* 2009;5:448-53.
 59. Berini J, Spica Russotto V, Castelnovo P, Di Candia S, Gargantini L, Grugni G, et al. Growth hormone therapy and respiratory disorders: long-term follow-up in PWS children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E1516-23.
 60. Meyer SL, Splaingard M, Repaske DR, Zipf W, Atkins J, Jatana K. Outcomes of adenotonsillectomy in patients with Prader-Willi syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;138:1047-51.
 61. Human Growth Hormone Treatment for Prader-Willi Syndrome in Adolescent and Adult Patients: Clinical Evidence, Safety, and Guidelines Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015
 62. Pfäffle R, Schwab KO, Marginean O, Walczak M, Szalecki M, Schuck E, et al. Design of, and first data from PATRO Children, a multicentre, noninterventional study of the long-term efficacy and safety of Omnitrope® in children requiring growth hormone treatment. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2013;4:3-11.
 63. Cook DM, Rose SR. A review of guidelines for use of growth hormone in pediatric and transition patients. *Pituitary.* 2012;15:301-10.
 64. Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:167-77.
 65. Nenekidis I, Stathopoulos GT, Anagnostakou V, Kokkori A, Dedeilias P, Kokotsakis J, et al. Atypical pulmonary carcinoid tumour in a 28-year-old

- nonsmoker with Prader-Willi syndrome. *Eur Respir J.* 2011;38:1230-3.
66. Collett-Solberg PF. Update in growth hormone therapy of children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:573-9.
 67. Beauloye V, Dhondt K, Buysse W, Nyakasane A, Zech F, De Schepper J, et al. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and its relationship with central respiratory dysfunction in children with Prader-Willi syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:106.
 68. de Lind van Wijngaarden RF, Joosten KF, van den Berg S, Otten BJ, de Jong FH, Sweep CG, et al. The relationship between central adrenal insufficiency and sleep-related breathing disorders in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2387-93.
 69. Marzullo P, Marcassa C, Minocci A, Campini R, Eleuteri E, Gondoni LA, et al. Long-term echocardiographic and cardioscintigraphic effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2106-14.
 70. Hauffa BP, Knaup K, Lehmann N, Neudorf U, Nagel B. Effects of growth hormone therapy on cardiac dimensions in children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2011;75:56-62.
 71. Comissão Nacional de Normalização da Hormona do Crescimento - CNNHC. Normas da Comissão Nacional de Normalização da Hormona do Crescimento. Lisboa: CNNHC; 2015.
 72. Takeda A, Cooper K, Bird A, Baxter L, Frampton GK, Gospodarevskaya E, et al. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010;14:1-209.