

---

## *SÍNDROME DE PRADER WILLI E TRATAMENTO COM SOMATROPINA*

---

O Projeto Diretrizes, uma iniciativa da Associação Médica Brasileira, visa combinar informações da área médica para padronizar as condutas, e para auxiliar no raciocínio e na tomada de decisões dos médicos. As informações fornecidas por esse Projeto devem ser avaliadas criticamente pelo médico responsável pela conduta que será adotada, dependendo das condições e do quadro clínico de cada paciente.

**Elaboração:** junho de 2022.

**Autoria:** Sociedade Brasileira de Pediatria.

**Participantes:** Caroline de G. B. Passone, Simone Ito, Ruth Rocha Franco e Wanderley Marques Bernardo.

## RESUMO

A Síndrome de Prader Willi (SPW) é uma doença genética rara que cursa com um quadro grave de obesidade, hipotonia e atraso neuropsicomotor em crianças e adolescentes. Buscando a modificação deste quadro o tratamento com somatropina vem sendo realizado internacionalmente (desde 2000 nos EUA e 2001 na Europa) comprovando melhora no ganho estatural, na composição corpórea, na redução do índice de massa corporal, no aumento do tônus muscular, na cognição e nas diversas habilidades da vida diária.

### 1. CONTEXTO

A Síndrome de Prader Willi (SPW) é uma doença genética rara que cursa com um quadro grave de obesidade entre crianças e adolescentes. Trata-se da causa genética mais comum de obesidade infantil com alta morbi-mortalidade.

Atualmente acreditamos que no Brasil existem aproximadamente 4.500 portadores da síndrome, levando em consideração a prevalência estimada da doença, porém a maioria destes pacientes ainda está sem diagnóstico.

O uso de somatropina (rhGH) vem sendo amplamente orientado para a SPW com diversos estudos mostrando sua comprovação na melhora da composição corpórea, redução do peso, aumento do tônus muscular, melhora da cognição e de diversas habilidades na vida diária. A terapia com rhGH é aprovada nos Estados Unidos desde 2000 e na Europa desde 2001.

### 2. EPIDEMIOLOGIA

A SPW tem a prevalência estimada na literatura de 1:20000 a 1:30000 nascidos vivos, não existindo dados epidemiológicos nacionais. A causa dessa síndrome se deve à falta de expressão de genes paternos na região do cromossomo 15 q11-q13. A síndrome afeta ambos os sexos igualmente, não havendo descrição de maior incidência em nenhuma etnia <sup>(1,2)</sup>. Os três mecanismos genéticos que levam a SPW são: deleção da região crítica de Prader Willi no cromossomo paterno, dissomia uniparental materna, que consiste na herança de 2 alelos maternos do cromossomo 15 e o defeito no imprinting na região crítica. A determinação da etiologia genética da síndrome é importante para aconselhamento genético, uma vez que, no caso de defeito de imprinting, tem o risco 50% de recorrência da síndrome no segundo filho e, nas demais formas de SPW, o risco de recorrência é menor que 1% <sup>(1,2)</sup>.

Um estudo australiano mostrou na comparação temporal entre as décadas de 1973 a 1981 e 2003 a 2012 um aumento na taxa de diagnóstico molecular (58% vs 96%), a melhora na identificação do mecanismo molecular (42% vs. 83%), a precocidade no diagnóstico (1,3 anos vs 8.6 semanas) e um aumento na proporção relativa da disomia uniparental materna (20% vs 45%). Um quarto das crianças avaliadas nasceram pré-termo e 53% foram pequenas para a idade gestacional <sup>(3)</sup>. Em nosso país, não existem registros da doença, e a média de diagnóstico reportada permanece em torno dos 3,8 anos de vida <sup>(2)</sup>.

### 3. HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

A SPW por ser uma doença genética acomete diversos sistemas, porém sua principal característica é a hipotonia durante toda a vida. Suas características físicas são: diâmetro bifrontal estreito, olhos amendoados, ponte nasal estreita, lábio superior fino e voltado para baixo, mãos e pés pequenos. Estrabismo é uma apresentação bastante comum neste grupo, assim como a hipopigmentação de pele, face e cabelo que pode acometer até um terço dos pacientes <sup>(1,4)</sup>.

Na fase neonatal a hipotonia central é marcante com presença de letargia, movimentos e reflexos reduzidos, inclusive a sucção, o que faz com que indivíduos com SPW evoluam com dificuldade de ganho de peso, desidratação e/ou hipoglicemia. Os pacientes podem necessitar de dieta por sonda nasogástrica ou gastrostomia até melhora da dificuldade de alimentação, período este que pode durar de semanas a meses. Isto implica em internações prolongadas no período neonatal <sup>(1)</sup>.

A hipotonia de SPW dura a vida inteira, inclusive na fase adulta com redução de massa magra e de tônus muscular, porém com menor impacto do que na fase perinatal. Sua etiologia é de causa central sem alteração específica encontrada biópsia muscular.

Na primeira infância, indivíduos com SPW evoluem com atraso no desenvolvimento psicomotor atingindo os marcos do desenvolvimento com aproximadamente o dobro do tempo das crianças sem a síndrome. A média de QI em pacientes com a síndrome varia entre 60 e 70, sendo o aprendizado na fase escolar reduzido <sup>(1,2)</sup>.

Apesar da SPW ser marcada pela hiperfagia, o excesso de fome não acontece em todas as fases da vida. As fases nutricionais de SPW foram descritos por Miller et al. <sup>(1,4)</sup>

Fases	Média de idade	Característica Clínica
0	Prenatal – nascimento	Redução de movimento fetal e peso de nascimento menor que os irmãos
1 <sup>a</sup>	0 a 9 meses	Hipotonia intensa com dificuldade de alimentação e apetite reduzido
1b	9 a 25 meses	Aumento de apetite e melhora da alimentação; crescimento adequado
2 <sup>a</sup>	2,1 a 4,5 anos	Aumento de peso sem aumento de apetite ou excesso de calorias
2b	4,5 a 8 anos	Aumento de apetite e de ingesta calórica, mantendo saciedade
3	Acima de 8 anos até a idade adulta	Hiperfagia sem saciedade
4	Idade adulta	Alguns conseguem recuperar a saciedade

Tabela 1: Fases clínicas da SPW.

O excesso de peso associado a hipotonia pode acarretar em comprometimentos ortopédicos como geno valgo, geno varo, luxação por frouxidão ligamentar, o que, por consequência, pode resultar em limitação de atividade física, redução do gasto calórico e consequentemente piora do ganho de peso. Escoliose é bastante frequente, podendo estar presente em 40 a 80% dos casos e a displasia de quadril em 10 a 20% <sup>(1,2)</sup>.

As principais causas de morbidade e mortalidade dos pacientes com SPW se devem a consequências diretas e indiretas do excesso de peso, sendo o controle deste essencial para maior sobrevida e melhor qualidade de vida <sup>(2)</sup>.

É estimado o índice de mortalidade de 3% ao ano dessa população. Nas crianças as principais causas de morte são infecciosas e respiratórias e nos adultos problemas cardiovasculares, gástricos e apneia do sono, estando em sua maioria relacionadas a obesidade. Outras causas de mortalidade incluem diabetes mellitus, tromboflebites, infecções cutâneas, engasgos, etc.

#### **4. DIAGNÓSTICO DA SPW**

O diagnóstico pode ser realizado por meio do teste de metilação que confirma a síndrome em 99% dos casos, seguido ou não de testes genéticos complementares para diagnosticar a etiologia genética da síndrome como: pesquisa de DNA microssatélites, FISH, MLPA, etc.<sup>(1,4)</sup>

O diagnóstico precoce, juntamente com o seguimento e tratamento adequado são as pedras fundamentais para menor morbimortalidade desses pacientes, sendo o principal grupo de suspeita os pacientes menores de 2 anos hipotônicos com dificuldade para mamar, pacientes entre 2 a 6 anos com atraso de desenvolvimento com histórico de dificuldade de alimentação e pacientes maiores de 6 anos com aumento de apetite e deficiência intelectual.

#### **5. A ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA SPW**

Os quatro pilares do tratamento da SPW são: atividade física, dieta com intensa restrição energética, abordagem comportamental e uso de hormônio de crescimento (somatropina)<sup>(2)</sup>.

Como citado anteriormente, pacientes com SPW têm metabolismo reduzido pela redução de massa magra, sendo necessária a realização de uma dieta restritiva para todas as idades e atividade física diária de 1 a 2 horas por dia para melhora do gasto calórico e evitar ganho excessivo de peso. As crianças com SPW precisam de 50 a 75% menos calorias do que as crianças não SPW da mesma idade. Isto significa aproximadamente cerca de 8 a 11 Kcal por centímetro de altura por dia para manter o peso e 7 kcal por centímetro de altura por dia para perder peso. Na idade adulta, muitas vezes são necessárias 800-1000 kcal por dia para perder peso e 1200 kcal por dia para manter o peso. Alguns indivíduos podem necessitar de ingestão calórica diferente, embora seja necessário um acompanhamento cuidadoso do crescimento e ganho de peso. A quantidade de carboidrato recomendada para estes pacientes também deve ser reduzida a 30% do total de calorias<sup>(1,2,3)</sup>.

A capacidade cognitiva desses pacientes é bastante reduzida na maior parte das vezes e com características emocionais e psíquicas peculiares. É bastante comum apresentarem explosões emocionais, comportamentos inadequados e agressivos em ambientes sociais, birras duradouras, e dificuldade concentração nas atividades. Eles apresentam dificuldade de aprendizado em áreas específicas, sendo o acompanhamento com terapia ocupacional, educador especializado em pacientes com necessidades especiais e psicopedagogo bastante positivas nesses pacientes.

A equipe de seguimento desses pacientes precisa ser multiprofissional, com a presença de: endocrinologista, nutricionista, fisioterapeuta, terapia ocupacional, fonoaudióloga, enfermeira e avaliações pontuais de geneticista, neurologista, psiquiatra, otorrinolaringologista, médico do sono (pneumologista) e ortopedista quando necessário.

Do seguimento endocrinológico, além do acompanhamento clínico e antropométrico, é importante a investigação laboratorial ampla, uma vez que pacientes com SPW podem ter disfunção hipotalâmica, o que leva a múltiplas deficiências hormonais (hormônio de crescimento, cortisol, hormônios tireoidianos e sexuais). A deficiência de hormônio de crescimento será discutida de forma aprofundada neste estudo <sup>(4)</sup>.

A disfunção hormonal que requer uma atenção redobrada é a deficiência total ou parcial do cortisol. Não existe consenso da melhor forma de avaliar a produção deste hormônio em situações que não sejam de emergência, sendo a sua real prevalência desconhecida. No entanto, este já foi apontado no passado como um dos causadores de morte súbita nos pacientes com SPW e atualmente é fortemente recomendado o uso de hidrocortisona em dose de ataque em situações de estresse físico como sepse, desidratação ou cirurgia eletiva ou de urgência. Para isto todos os pacientes com SPW devem portar cartão de corticoterapia que explique a sua condição e a instrução de dose de hidrocortisona que deve ser aplicado em cada situação. A outra importância da investigação deste hormônio é pela possibilidade de desencadeamento de crise de insuficiência adrenal em pacientes propensos após a introdução do rhGH <sup>(4)</sup>.

Pode existir o hipotireoidismo central ou periférico, cujas alterações podem ser potencializadas após introdução de rhGH, sendo necessário o monitoramento dos valores de TSH, T4 livre no início e durante o uso deste medicamento. Das demais alterações, a puberdade é um dos aspectos bastante acometidos podendo ocorrer raros casos de puberdade precoce, porém a maioria deles evoluem com a puberdade incompleta, sendo necessário a reposição de hormônios sexuais a partir da adolescência <sup>(1,2,4)</sup>.

## **6. DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO E O USO DA SOMATROPINA**

A deficiência de hormônio de crescimento (GH) ocorre em 40-100% das crianças portadoras de SPW.<sup>4</sup> No banco de dados internacional KIGS (Pfizer International Growth), a deficiência de GH foi detectada em 74% de 424 crianças com SPW. A posteriormente, verificou-se que 84% de 113 crianças e 81,4% de 102 pacientes pré-púberes de uma coorte francesa eram deficientes em GH após testes de estimulação. Geralmente, baixos níveis de

IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*) e IGFBP-3 (*insulin-like growth factor binding protein 3*) também são encontrados na síndrome <sup>(4,5)</sup>.

A somatropina (rhGH) é um conhecido agente anabólico que aumenta a massa magra e reduz a massa gorda, aumenta tônus muscular, melhora o crescimento linear, além de outras ações que serão avaliadas na metanálise a seguir <sup>(6-24)</sup>.

## 7. PROPÓSITO

O objetivo deste documento é fornecer base científica para o uso da somatropina na SPW.

## 8. METODOLOGIA

### Revisão Sistemática e Metanálise

A busca por evidências sobre a eficácia da somatropina na SPW foi realizada através de uma revisão sistemática com base no checklist PRISMA. As bases de dados utilizadas foram: MEDLINE (via Pubmed), Embase e Cochrane com as seguintes estratégias de busca:

Medline (via Pubmed): (Prader Willi Syndrome OR Prader Labhart Willi Syndrome OR Labhart Willi Prader Fanconi Syndrome OR Royer Syndrome) AND (Human Growth Hormone OR hGH OR Somatotropin OR Somatropin OR Serostim OR Zomacton OR Cryo-Tropin OR Recombinant Human Growth Hormone AND (Mammalian) OR r-hGH-M OR r-hGH AND (m) OR Humatrope OR Umatrope OR Maxomat OR Norditropin OR Nutropin OR Omnitrope OR Saizen OR Genotropin OR Genotonorm)

**Embase:** (Prader Willi Syndrome OR Prader Labhart Willi Syndrome OR Labhart Willi Prader Fanconi Syndrome OR Royer Syndrome) AND (Human Growth Hormone OR hGH OR Somatotropin OR Somatropin OR Serostim OR Zomacton OR Cryo-Tropin OR Recombinant Human Growth Hormone AND (Mammalian) OR r-hGH-M OR r-hGH AND (m) OR Humatrope OR Umatrope OR Maxomat OR Norditropin OR Nutropin OR Omnitrope OR Saizen OR Genotropin OR Genotonorm).

**Cochrane:** (Prader Willi Syndrome OR Prader Labhart Willi Syndrome OR Labhart Willi Prader Fanconi Syndrome OR Royer Syndrome) AND (Human Growth Hormone).

Foram avaliados todos os artigos (sem restrição temporal) na SPW por dois autores independentes e de forma cega. Primeiramente foram selecionados os estudos por título e posteriormente por resumo atendendo aos critérios de elegibilidade. Os trabalhos escolhidos tiveram seus textos completos acessados para a extração de dados e para avaliação de vieses. No processo de seleção, foi construída uma tabela de características dos estudos escolhidos com os seguintes itens: autor, ano de publicação, desenho de estudo e desfecho avaliado. Posteriormente, os estudos foram divididos conforme o desenho.

Foram incluídos estudos realizados no lactente, infância, adolescência e na vida adulta que se referiam à fase de infância e adolescência. Foram excluídos pacientes apenas tratados na vida adulta.

Foram excluídas também as revisões narrativas, revisões de estudos observacionais, protocolos de revisões sistemáticas, resumos de congresso, estudos de muito baixa qualidade e que apenas mencionavam o uso de rhGH nos pacientes de forma isolada; e estudos cujo texto completo não estava disponível.

Os desfechos de eficácia e segurança analisados foram:

- Crescimento (estatura e circunferência da cabeça): medido pelo desvio-padrão de altura (DP) segundo Organização Mundial de Saúde (OMS) World Health Organization (WHO) e/ou curva da SPW; velocidade de crescimento: centímetros/ano ou desvio-padrão <sup>(25-28)</sup>.
- Índice de massa corpórea: através do desvio-padrão de IMC de acordo com a curva da OMS WHO ou em Kg/m<sup>2</sup>/kg <sup>(25)</sup>.
- Composição corporal: em porcentagem de massa gorda ou desvio padrão de massa magra medido por densitometria (DXA Hologic) ou quilograma.
- Cognição e comportamento: todos os tipos de questionários validados.
- Força muscular/desenvolvimento motor: todos os tipos de instrumentos validados.
- Qualidade de vida todos os tipos de questionários validados.
- Eventos adversos: alterações no sono, escoliose, diabetes, entre outros e mortalidade.

Os artigos foram divididos em randomizados, coorte (prospectivas, retrospectivas), “antes e depois”. O risco de vieses dos estudos foi avaliado individualmente. Para os ECR foi utilizada a ferramenta *Risk Bias Cochrane Tool (Rob)*; para os estudos antes e depois” foi usada a escola *New Castle Ottawa Scale (NOS)* <sup>(29,30)</sup>.

Para a expressão dos resultados foram utilizadas as seguintes medidas para variáveis contínuas: médias e/ou medianas com desvio ou erro padrão, diferença de médias e nível de significância de 95%. Para as variáveis categóricas: números absolutos de eventos, risco absoluto de eventos, diferença de riscos e nível de significância de 95% <sup>(31)</sup>.

A metanálise foi realizada utilizando-se o software Revman 5.3, para as variáveis contínuas e categóricas, com a expressão de resultados através de "forest plot", utilizando-se os modelos de análise fixo ou randômico. O modelo randômico foi utilizado na presença de heterogeneidade elevada (>50%), medida pelo teste de Egger. Na presença de inconsistência, análises adicionais de sensibilidade foram realizadas para a redução da heterogeneidade <sup>(32)</sup>.

As considerações GRADE foram usadas para avaliar a qualidade de evidência dos dados para cada resultado considerando as limitações do estudo, consistência do efeito, imprecisão, indireto e viés de publicação <sup>(33,34)</sup>.

## 9. RESULTADOS

Na busca de evidências foram recuperados 463 artigos, sendo selecionados pelo título e resumo estudos de tratamento com hormônio de crescimento na Síndrome de Prader-Willi, dos quais foram acessados por atenderem aos critérios de elegibilidade 54 estudos para análise do texto completo. Após esta avaliação, 36 estudos foram extraídos para a metanálise.

Figure 1 - PRISMA flow chart detailing selection of studies included in the meta-analysis.

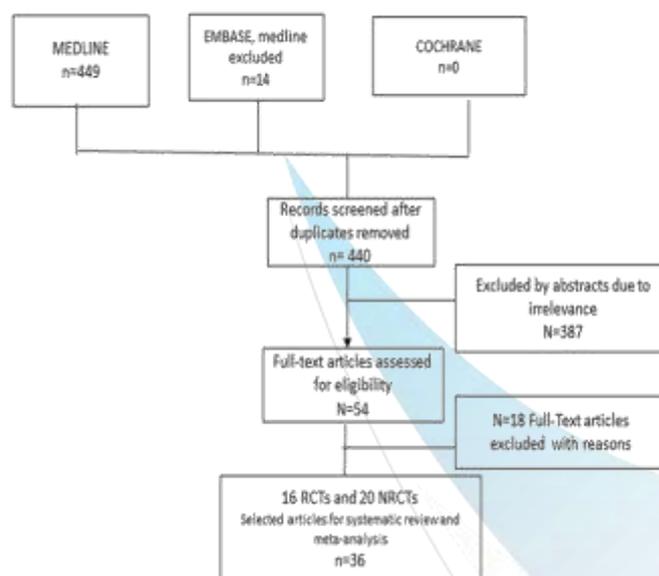


Figura 1 - Prisma flow chart - Seleção dos artigos.

### Estudos randomizados-controlados

Foram selecionados 16 estudos randomizados controlados (ERC) de acordo com os critérios de inclusão. Destes, em apenas nove estudos foi possível realizar a metanálise dos dados para a avaliação do hormônio de crescimento. As variáveis que permitiram a análise foram: estatura (ZE), índice de massa corpórea (Z-IMC), porcentagem de massa gorda (%), massa magra (Z), circunferência da cabeça (Z) e velocidade de crescimento (SDS). Para a avaliação de cognição nos pacientes com SPW foram utilizados diferentes questionários o que não tornou possível a avaliação conjunta dos dados. O mesmo ocorreu com o desfecho comportamento. Em relação ao desfecho qualidade de vida houve apenas 1 estudo encontrado. Relativo à força muscular foram encontrados apenas 3 estudos com abordagens diversas. Todos estes estudos estão descritos na Tabela 3.

Author/year	Age	N rhGH/Control	Dose of rhGH	Period (years)	Country	Outcome
Bakker NE 2015 <sup>35</sup>	6 months to 14 years	12/16	1 mg/m <sup>2</sup> /day	2	Netherlands	Z-stature and body composition (%fat mass and LBM-SDS).
Bakker NE 2015 <sup>18</sup>	6-14 years	11/8	1 mg/m <sup>2</sup> /day	2	Netherlands	Quality of life (DUX25 and DUXPW questionnaires)
de Lind van Wijngaarden RF 2010 <sup>36</sup>	4,9±3.0 years (<3 years and > 3 years)	29/21	1 mg/m <sup>2</sup> /day	1;2	Netherlands	Z-Stature, BMI-SDS, body composition (%fat)
Böhm B 2015 <sup>37</sup>	3-11 years	19	0,033 mg/kg/day	2	Sweden	Behaviour (specific test for the study) and Cognition (Raven's Standard Progressive Matrices Test, Arthur's adaptation of Leiter's Performance Scale; SPIQ test, Terman's Scale of Intelligence, Bender Gestalt test, Harris Draw-a-man)
Lo ST 2015 <sup>38</sup>	3,5-14 years	24/18	1 mg/m <sup>2</sup> /day	1;2	Netherlands	Behaviour (Developmental Behaviour Checklist of Children with intellectual disability and Children Social Behaviour Questionnaire)
Lo ST 2015 <sup>39</sup>	3,5-14 years	41/34	1mg/m <sup>2</sup> /day	1;2	Netherlands	VABS-II, Cognitive function: Bayley Scales of Infants II- NL (BSID II), Weschsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised Dutch version
Reus L 2014 <sup>40</sup>	12.9±7.1 months	10/12	1 mg/m <sup>2</sup> /day	2	Netherlands	Muscular thickness with ultrasound, muscle strength (Infant Muscle Strength meter) and motor performance (Gross Motor Function Measure)
Reus L 2013 <sup>41</sup>	12.9±7.1 months	10/12	1 mg/m <sup>2</sup> /day	2	Netherlands	Cognition (BSID-II) and motor function (Gross Motor Function)

Author/year	Age	N rhGH/Control	Dose of rhGH	Period (years)	Country	Outcome
Siemensma EP et al 2012 <sup>42</sup>	3,5-14 (mean 7,4 years)	29/21	1 mg/m <sup>2</sup> /day	2	Netherlands	WISC- R (vocabulary, similarities, block design and picture arrangement) and Weschsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised Dutch version (WPPSI-R)
Festen DA 2008 <sup>8</sup>	3-14 years	25/25	1 mg/m <sup>2</sup> /day	2	Netherlands	Z-Stature, body composition (%fat, LBM-SDS), head circumference (Z)
Festen DA 2008 <sup>17</sup>	Grupo I: 2-3 years C: 1-5 years	20/22	1 mg/m <sup>2</sup> /day	1	Netherlands	Motor and mental development (BSID-II).
Myers SE 2007 <sup>43</sup>	4-37 months	12/11	1 mg/m <sup>2</sup> /day	1	USA	Z-Stature, head circumference, body composition (%fat, LBM-kg), language/cognition (age of first spoken word and Capute scales of infant's language), motor development (age of walking and Toddler and Infant Motor Evaluation)
Carrel AL 2004 <sup>44</sup>	4-37 months	15/14	1 mg/m <sup>2</sup> /day	1	USA	Growth velocity, body composition and motor development (Toddler Infant Motor Evaluation)
Whitman BY 2002 <sup>18</sup>	4-16 years	35/19	1 mg/m <sup>2</sup> /day	2	USA	Behaviour (Offord Survey Diagnostic Instrument and Family Inventory of Life Events)
Carrel AL 1999 <sup>6</sup>	4-16 years	35/19	1 mg/m <sup>2</sup> /day	1	USA	Body composition (%fat, LBM-kg), growth velocity, BMI-kg, muscular strength and agility (agility run, broad jump, sit-ups in 20 secs and upper extremity strength)
Lindgren AC 1998 <sup>7</sup>	3-12 years	15/12	0.1 IU/kg/day	1	Sweden Denmark	Z-Stature, BMI-SDS, body composition (%fat, LBM-kg), growth velocity.

Tabela 3 – Descrição dos ERC incluídos relativos ao uso de hormônio de crescimento.

Os sete estudos excluídos da metanálise contêm resultados relacionados à função cognitiva, comportamento, qualidade de vida e desenvolvimento motor. Para avaliação da função cognitiva em pacientes com SPW, foram utilizados diferentes questionários; portanto, a metanálise não foi possível <sup>(17,38,43)</sup>. O mesmo ocorreu com o desfecho comportamental <sup>(18,37,39)</sup>. Em relação à qualidade de vida, apenas um estudo foi encontrado <sup>(19)</sup>. Foram encontrados cinco estudos com diferentes medidas para força muscular/desenvolvimento motor <sup>(6,17,39,40,43)</sup>.

Todos esses estudos estão descritos na Tabela 3 e analisados no final dos resultados na Tabela 5.

## Estudos não-randomizados

Foram selecionados 20 estudos não-randomizados, sendo 11 (antes e depois) e 9 séries de casos de acordo com os critérios de inclusão. Destes, apenas 14 puderam ser metanalisados nas variáveis: estatura (ZE), índice de massa corpórea (Z-IMC), porcentagem de massa gorda (%) e efeitos adversos. A unidade utilizada para os estudos foi pacientes ano (número de pacientes multiplicado pelos anos de seguimento).

Houve apenas 2 estudos que avaliaram qualidade de vida, dois que avaliaram comportamento, porém com questionários diferentes e três que avaliaram cognição também com diferentes métodos de avaliação.

Author	Type	Age	N rhGH	Dose of rhGH	Period (years)	Country	Outcome
Donze SH 2018 <sup>16</sup>	BEFORE AND AFTER	6 months-3years	29	1mg/m <sup>2</sup> /day	3	Netherlands	Psychomotor development (BSID-II- mental and motor development), Head circumference
Dykens EM 2017 <sup>14</sup>	COHORT (3 separate studies)	4-21 years	96; 127; 168	1mg/m <sup>2</sup> /day	6,2	USA	BMI-SDS. Cognition: KBIT-2 (verbal IQ, nonverbal IQ, composite IQ) VABS- II (communication and daily live skills, socialization, adaptative composite). Hyperphagia Questionnaire; Repetitive Behavior Scale
Bakker NE 2017 <sup>11</sup>	BEFORE AND AFTER	6± 4.3 years	1566	0.23mg/kg/week	3	KIGS Database-worldwide	Z-stature, BMI-SDS, adverse effects
Bakker NE 2015 <sup>19</sup>	BEFORE AND AFTER	6-14 years	76	1mg/m <sup>2</sup> /day	11	Netherlands	Quality of life (DUX25 and DUXPW questionnaires)
Scheermeyer E 2017 <sup>45</sup>	BEFORE AND AFTER	13-24 months 2-12 years	72	1mg/m <sup>2</sup> /day	3	Australia	Z-stature, BMI-SDS and adverse effects
Lo ST 2015 <sup>38</sup>	COHORT	3.5-14 years	24	1mg/m <sup>2</sup> /day	2;8	Netherlands	Behavior. Developmental Behavior Checklist of Children with intellectual disability (DBC) and Children's Social Behavior Questionnaire (CSBQ)
Lo ST 2015 <sup>39</sup>	COHORT	3.5-14 years	53	1mg/m <sup>2</sup> /day	2;7	Netherlands	VABS-II, Cognitive function: Bayley Scales of Infants II- NL (BSID II), Weschler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised Dutch version
Bakker 2013 <sup>13</sup>	BEFORE AND AFTER	3-7 years (mean: 5.49)	60	1mg/m <sup>2</sup> /day	8	Netherlands	Z-stature, BMI-SDS, lean body mass-SDS, % fat mass-SDS, Head circumference

Author	Type	Age	N rhGH	Dose of rhGH	Period (years)	Country	Outcome
Meinhardt U 2013 <sup>46</sup>	COHORT	0.4–12.2 years (mean:3.8)	41	0,03mg/kg/day	1;6	Switzerland, Denmark, Germany	Z-stature, body composition and adverse effects
Siemensma EP 2012 <sup>42</sup>	COHORT	3.5-14 years	29	1mg/m <sup>2</sup> /day	2;4	Netherlands	WISC- R (Vocabular, similarities, block design and picture arrangement) and Weschsler Preschool and Primary Scale of Intelligence- Revised Dutch version (WPPSI-R)- less 7 years old
Colmenares A 2011 <sup>47</sup>	COHORT	1–15 years (mean:6 ±3,7)	36	0,03mg/kg/day	3	France	Z-stature, BMI-SDS and body composition- lean mass (kg)/ %fat mass
Sipila I 2010 <sup>48</sup>	BEFORE AND AFTER	2.0–10.3 years (mean:6.6)	20	0.033 mg/kg/day	1;10	Finland	Z-stature, BMI-SDS, body composition (%fat), and quality of life ( HRQoL)
Carrel AL 2010 <sup>49</sup>	COHORT	4-32 months/. 6-9 years	46	1mg/m <sup>2</sup> /day	6	USA	Z-stature, body composition and muscular strength
de Lind van Wijngaarden RF 2009 <sup>9</sup>	BEFORE AND AFTER	5.9± 3.2years	55	1mg/m <sup>2</sup> /day	4	Netherlands	Z-stature, BMI-SDS, body composition (%Fat-SDS and lean body mass- SDS), head circumference
Nyunt O 2009 <sup>50</sup>	COHORT	<3years and >3years	54	0,6mg/m <sup>2</sup> /day	4	Australia	Z-stature and BMI-SDS
Lindgren AC 2008 <sup>10</sup>	BEFORE AND AFTER	4.9-11.3 years (mean 6.9)	22	0,03mg/kg/day	10	Sweden	Z-stature, BMI-SDS and body composition
Lin HY 2008 <sup>52</sup>	BEFORE AND AFTER	1.3-13.5 years	46	0.01U/kg/day	5	Taiwan	Z-stature, BMI-SDS and adverse effects
Angulo MA 2007 <sup>53</sup>	COHORT	8.3 ± 2.7 years	21	0.25mg/kg/week	7.9	USA	Z-stature and BMI-SDS
Carrel AL 2002 <sup>54</sup>	BEFORE AND AFTER	12 years	48	1mg/m <sup>2</sup> /day	4	USA	Z-stature, body composition, muscular strength, adverse effects
Tauber M 2000 <sup>55</sup>	BEFORE AND AFTER	8.4± 3.2years	14	0.5U/kg/week	3.6	France	Z- stature SDS, BMI-SDS, growth velocity

Tabela 4 – Descrição dos estudos não randomizados incluídos relativos ao uso de hormônio de crescimento.

Apenas dois estudos avaliaram a qualidade de vida<sup>(19,48)</sup>, dois avaliaram o comportamento com diferentes questionários<sup>(14,39)</sup> e quatro avaliaram a função cognitiva, também com diferentes métodos de avaliação (Tabela 4)<sup>(14,16,38,42)</sup>. Foram encontrados dois estudos para força muscular/desenvolvimento motor<sup>(16,54)</sup>. Eles são analisados na Tabela 5. Para o processo de metanálise e para uma melhor abordagem de todos os dados, transformamos todos os estudos de coorte em estudos anteriores e posteriores. Portanto, o

estudo de Carrel 2010 foi excluído de todas as análises porque não possuía dados de linha de base.

A seguir, os resultados obtidos serão expostos de acordo com o desfecho.

## Z-Estatura

O grupo que recebeu tratamento com rhGH teve uma melhora de estatura de 1,67 DP (IC95%: 1,54-1,81). Sem relação ao grupo controle dentre os 9 estudos randomizados controlados, totalizando 177 pacientes. No grupo menor de 3,5 anos a melhora foi de 1,08 DP (IC95%: 0,81-0,35) e no grupo maior de 3,5 anos foi de 1,87 DP (IC95%: 1,71-2,02) (Figura 2). A qualidade de evidência foi moderada em relação à altura em todo os grupos e alta nos grupos de forma separada já que há menor heterogeneidade (Tabela 6). O risco de *bias* foi considerado grave pois a maioria dos estudos não apresentava adequada randomização com uso de cartão envelope e tabelas, apenas 1 descreve a alocação dos pacientes, dois são duplo cegos, 1 tem perdas  $\geq 20\%$ , apenas 2 são duplo cegos, nenhum estudo calculou o tamanho amostral ou fez a análise por intenção de tratamento, podendo esse risco global dos estudos ser considerado grave.

Figure 2 - Difference between rhGH treated group related to Z-Stature in RCTs. (RevMan 5.3) 27

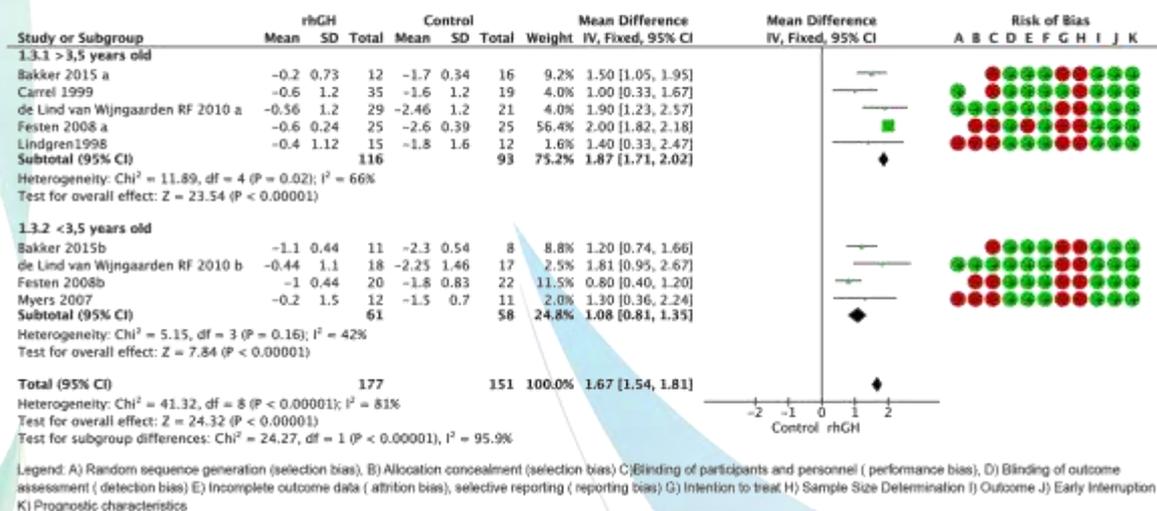


Figura 2 - Diferença entre o grupo em uso de rhGH e sem tratamento em relação a estatura (Z-Stature) (RevMan 5.3)<sup>32</sup>.

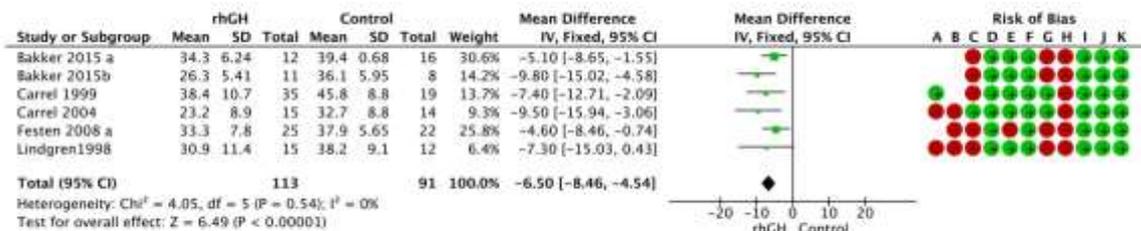
Dentre os estudos não randomizados o grupo tratado teve uma melhora de altura de 1,52 DP (IC95%:0,86-2,16) ao longo do seguimento de 2.909 pacientes-ano. (Figura 3). Esta qualidade de evidência foi considerada baixa (Tabela 7).





Wijngaarden RF 2010 porque eles usavam um tipo diferente de medida para a massa gorda corporal (Desvio padrão de massa gorda de acordo com pacientes holandeses) <sup>(36)</sup>.

**Figure 7** - Differences between the rhGH-treated group and the no treatment group related to %fat mass in RCTs. (RevMan 5.3)

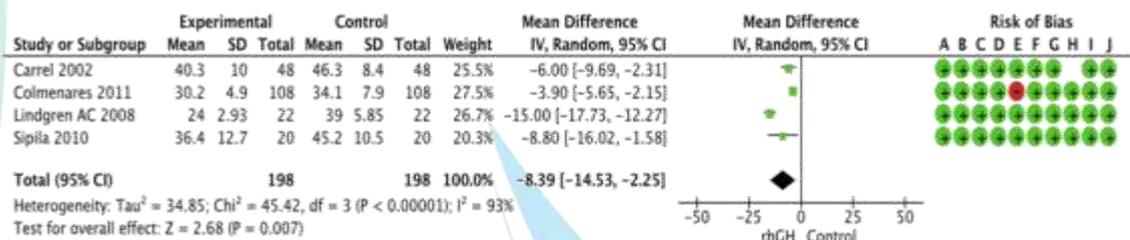


Legend: A) Random sequence generation (selection bias), B) Allocation concealment (selection bias), C) Blinding of participants and personnel (performance bias), D) Blinding of outcome assessment (detection bias), E) Incomplete outcome data (attrition bias), selective reporting (reporting bias), G) Intention to treat H) Sample Size Determination I) Outcome J) Early Interruption K) Prognostic characteristics

Figura 7- diferença entre o grupo em uso de rhGH e sem tratamento em relação à porcentagem de massa gorda (% Fat Mass) nos estudos randomizados (RevMan 5.3) <sup>32</sup>.

Nos estudos de NRCT encontramos uma redução significativa na porcentagem de massa gorda (-8,39%; IC95%: -14,53; -2,25) em 198 pacientes-ano de seguimento com baixa qualidade de evidência (Figura 8). Os dados do estudo Lin Wijngaarden 2009 não foram incluídos na análise pois apresentavam medidas em desvio padrão <sup>(10)</sup>.

**Figure 8** - Differences between the rhGH-treated group and the no treatment group related to %fat mass during follow-up in the NRCTs studies (RevMan 5.3) <sup>27</sup>



Legend: A) Inclusion criteria B) Condition and measure C) Diagnostic method D) Consecutive inclusion E) Loss of participants F) Group characteristics G) Clinical information H) Outcomes I) Demographics J) Statistical Analysis.

Figura 8 - Diferença ao longo do tratamento com rhGH em relação à porcentagem de massa gorda nos estudos não-randomizados (RevMan 5.3) <sup>1</sup>.

### - Massa Magra

O grupo que recebeu tratamento com rhGH teve uma melhora de massa magra de 2,03DP (IC95%:1,34- 2,71) em relação ao grupo controle dentre os 2 estudos randomizados



**- Cognição, Comportamento, Função muscular/Desenvolvimento motor e Qualidade de Vida**

Todos os resultados dos estudos randomizados e não-randomizados estão descritos na Tabela 5.

<b>Autor</b>	<b>Tipo de Teste/Questionário</b>	<b>Resultados</b>
<b>FUNÇÃO COGNITIVA</b>		
Dykens EM 2017 <sup>14</sup>	Cognition: KBIT-2 (verbal IQ, nonverbal IQ, composite IQ) VABS- II (communication and daily live skills, socialization, adaptative composite).	Crianças que receberam rhGH tiveram maior QI verbal e composto, comunicação adaptativa e habilidade para as atividades da vida diária. Aqueles que começaram antes de 12 meses tiveram maior QI não-verbal e composto.
Donze SH 2018 <sup>16</sup>	Psychomotor development (Bayley Scales of Infants II- -BSID-II- mental and motor development)	Durante os 3 anos de hormônio de crescimento, o desenvolvimento mental aumentou de 58.1% (2.8) no início para 79.6% (3.7) (p<0.01). Um pior desenvolvimento motor inicial e a idade precoce de início de rhGH foram associados ao aumento do desenvolvimento mental (p<0.01). Não houve grupo controle para esta análise.
Lo ST 2015 <sup>38</sup>	VABS-II, cognitive function: BSID II, Weschsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised Dutch version	Iniciar o tratamento com rhGH numa idade precoce está associado a melhora das habilidades adaptativas no longo prazo. Não houve efeito a curto prazo. A escala BSD-II foi descrita em Festen 2008.
Siemensma EP 2012 <sup>42</sup>	WISC- R (Vocabulary, similarities, block design and picture arrangement) and Weschsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised Dutch version (WPPSIR)	A curto prazo, o rhGH preveniu a deterioração de algumas funções cognitivas (domínio de similaridades e vocabulário) e melhorou as habilidades de abstração e viso espaciais durante os 4 anos de tratamento. Crianças com mais baixa função cognitiva inicial tiveram maior efeito sobre as habilidades de abstração e viso espaciais que no grupo controle.
Festen DA 2008 <sup>17</sup>	Mental development Bayley Scales of Infant Development II (BSID-II)	O desenvolvimento mental melhorou durante o primeiro ano de estudo no grupo tratado em relação ao controle : +9.3% (-5.3 to 13.3) vs.-2.9% (8.1 to 4.9) (p< 0.05)
Myers SE 2007 <sup>42</sup>	Language/ cognition (age of first spoken word and Capute scales of Infants language)	O grupo tratado com rhGH progrediu significativamente mais durante o primeiro ano em linguagem e desenvolvimento cognitivo que o grupo controle. As primeiras palavras foram ditas aos 14 meses, e em 12 pacientes antes de 1 ano no grupo tratado precocemente, aos 17,2 meses no grupo tratado tardiamente, sendo que o usual na SPW é entre 21–23 meses.

Autor	Tipo de Teste/Questionário	Resultados
Böhm B 2015 <sup>35</sup>	Cognition (Raven's Standard, Progressive Matrices Test, Arthur's adaptation of Leiter's Performance Scale; SPIQ test, Terman's Scale of intelligence, Bender Gestalt test, Harris Draw-a-man)	Nenhuma diferença foi encontrada nestes pacientes com idade média em 6,3 anos em relação a função cognitiva.
<b>COMPORTAMENTO</b>		
Dykens EM 2017 <sup>14</sup>	Repetitive Behavior Scale and Adaptive Behavior	Os pacientes tratados entre 4 e 21 anos tiveram melhores escores de comportamento adaptativo em relação ao grupo controle, mas nenhuma diferença na escala de comportamentos repetitivos.
Lo ST et al 2015 <sup>36</sup>	Behavior (Developmental Behavior Checklist of Children with intellectual disability and Children Social Behavior Questionnaire)	Nenhuma diferença encontrada.
Whitman BY 2002 <sup>17</sup>	Behavior (Offord Survey Diagnostic Instrument and Family Inventory of Life Events)	Nenhuma diferença entre os grupos; porém houve um efeito positivo relativo à redução dos sintomas depressivos no grupo tratado.
Böhm B 2015 <sup>37</sup>	Behavior (specific test for this study)	Nenhuma diferença entre os grupos. Piora progressiva do comportamento após parada do tratamento.
<b>FORÇA MUSCULAR / DESENVOLVIMENTO MOTOR</b>		
Donze SH 2018 <sup>16</sup>	Psychomotor development (BSID-II-mental and motor development)	Durante os 3 anos de rhGH, o desenvolvimento motor médio aumentou 41.9% (2.9) a 78.2% (3.9)(p<0.01). Um menor desenvolvimento motor inicial e a menor idade de início foram associados a maior aumento do desenvolvimento motor. (p<0.01).
Reus L 2014 <sup>40</sup>	Muscular thickness by ultrasound	O rhGH teve um efeito positivo na espessura muscular (biceps; flexor do braço, quadríceps e tibial anterior) nas crianças SPW.
Reus L 2013 <sup>41</sup>	Muscle strength (Infant Muscle Strength Meter- AIMS) and Motor function (Gross Motor Function Measure-GFMF); Bayley Scales of Infants II- BSD-II	A AIMS e GMFM mostraram um claro efeito positivo do rhGH sobre o desenvolvimento motor; o máximo potencial motor aumentou com o tratamento, resultando em clara melhora funcional. Não houve melhora na escala BSID-II com o tratamento.
Festen DA 2008 <sup>17</sup>	Motor and mental development. Bayley Scales of Infant Development II (BSID-II)	Significativa melhora no desenvolvimento motor (+11.2% vs -18.5%) no primeiro ano de tratamento no grupo tratado vs o grupo controle.

Autor	Tipo de Teste/Questionário	Resultados
Myers 2007 <sup>43</sup>	Motor development (age of walking and Toddler and Infant Motor Evaluation)	Tendência a melhora no ranking de percentil de mobilidade e estabilidade com a terapia com rhGH, no entanto, grande variabilidade entre os pacientes em todas as avaliações. Onze pacientes tratados antes de 1 ano andaram a uma idade média de 23,5 meses. Cinco pacientes tratados tardiamente andaram a 24,3 meses
Carrel AL 2002 <sup>54</sup>	Muscular strength	Algumas mudanças em relação à função física (teste de força e agilidade) nas crianças tratadas nos primeiros 2 anos de terapia, mas nenhuma mudança nos 2 anos seguintes.
Carrel AL 1999 <sup>6</sup>	Muscular strength and agility (agility run, broad jump, sit-ups in 20secs and upper extremity strength)	Corrida de agilidade (mais rápido em $2.3 \pm 0.5$ segundos), maior salto (mais longo em $3.3 \pm 1.9$ inches), força abdominal (melhora de $3.0 \pm 2.1$ mov de sentar/20 segundos) e força muscular de membros superiores (aumento de $2.5 \pm 1.8$ repetições de peso/30 segundos); comparados com o início.
<b>QUALIDADE DE VIDA</b>		
Bakker NE 2015 <sup>19</sup>	DUX25 and DUXPW questionnaires for children and parents	As crianças tratadas tiveram importante melhora na qualidade de vida durante os 2 anos RCT no domínio Físico do questionário DUX25 e do DUXPW, comparada aos não tratados. No tratamento de longo prazo (11 anos), os escores dos questionários se mantiveram estáveis. O domínio Social foi maior em crianças com deleção do que aquelas com DUM e defeitos de <i>imprinting</i> de acordo com os pais.
Sipila I 2010 <sup>48</sup>	16D instrument for adolescents	O efeito do tratamento com rhGH não ficou claro pela falta de um grupo não tratado e a falta de uma comparação inicial para avaliar as mudanças ao longo do tempo

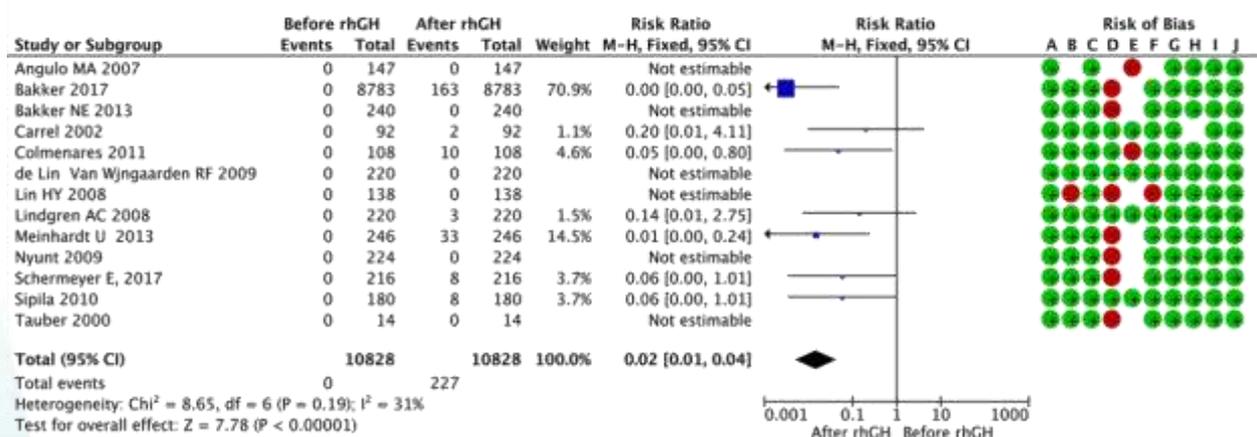
Tabela 5 - Resultados relativos a cognição, comportamento, desenvolvimento motor e qualidade de vida.

### **Eventos adversos**

Nos estudos randomizados não houve relatos relacionados aos efeitos do uso de rhGH. Carrel 1999 relatou um caso de pseudotumor cerebral, e Myers relatou um caso de escoliose <sup>(5,6)</sup>. Para uma melhor análise, usamos os estudos “antes e depois”, que avaliaram mais pacientes e tiveram um acompanhamento mais longo. Os efeitos colaterais relacionados ao rhGH em pacientes/ano de acompanhamento foram 227. Foram incluídos os seguintes

efeitos colaterais, que de acordo com os autores podem ser relacionados ao tratamento para esta análise: apneia do sono (n = 35), cefaleia inicial (n = 9), edema periférico (n = 7), diabetes mellitus tipo 2 (n = 11), escoliose (n = 64). Esse último efeito colateral é citado e contado, mas é difícil estabelecer uma relação entre sua progressão e o tratamento com rhGH. A qualidade dessa evidência foi moderada. Doze mortes foram relatadas em todos esses estudos. (Figura 11, Tabela 6).

**Figure 11 - Adverse effects during the rhGH follow-up period in NRCTs(RevMan 5.3)27**



Legend: A) Inclusion criteria B) Condition and measure C) Diagnostic method D) Consecutive inclusion E) Loss of participants F) Group characteristics G) Clinical information H) Outcomes I) Demographics J) Statistical Analysis.

Figura 11– Eventos adversos ao longo do tratamento com rhGH (SDS) nos estudos não-randomizados (RevMan 5.3)<sup>32</sup>.

## SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Em pacientes com SPW o tratamento com rhGH teve os seguintes efeitos e qualidades de evidência de acordo com a avaliação GRADE PRO nos estudos randomizados e não-randomizados (Tabela 6 e 7).

	Certainty assessment							No of patients		Effect	Certainty
	No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	rhGH	no treatment	Absolute (95% CI)	
Z-Stroke	9	randomized trials	serious	very serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	very strong association	177	151	MD 1.44 higher (1.05 higher to 1.82 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE
Z-Stroke >3.5years	5	randomized trials	serious	serious <sup>b</sup>	not serious	not serious	very strong association	116	93	MD 1.87 higher (1.71 higher to 2.02 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH

	Certainty assessment							№ of patients		Effect	Certainty
	№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	rhGH	no treatment	Absolute (95% CI)	
Z-Stature <3.5years	4	randomized trials	serious	not serious	not serious	not serious	very strong association	61	58	MD <b>1.08 higher</b> (0.81 higher to 1.35 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Growth Velocity	3	randomized trials	serious	very serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	strong association	65	47	MD <b>5.44 higher</b> (3.27 higher to 7.61 higher)	⊕⊕○○ LOW
Z-BMI	4	randomized trials	serious	not serious	not serious	not serious	very strong association	64	55	MD <b>0.67 lower</b> (0.87 lower to 0.47 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
%Fat mass	6	randomized trials	very serious	not serious	not serious	not serious	very strong association	113	91	MD <b>6.5 lower</b> (8.46 lower to 4.54 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Lean Mass SDS	2	randomized trials	serious	very serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	very strong association	37	75	MD <b>2.03 higher</b> (1.34 higher to 2.71 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE
Lean Mass kg	2	randomized trials	serious	not serious	not serious	not serious	very strong association	50	31	MD <b>4.2 higher</b> (2.18 higher to 6.22 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Head Circumf.	3	randomized trials	serious	serious <sup>b</sup>	not serious	not serious	strong association	59	55	MD <b>0.55 higher</b> (0.25 higher to 0.86 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE

CI: Confidence interval; MD: Mean difference <sup>a</sup>. heterogeneity > 80%; <sup>b</sup>. heterogeneity > 50%

Tabela 6 - Qualidade de evidência de análise do uso de rhGH em relação a estatura, velocidade de crescimento, %massa gorda, desvio-padrão de massa magra e circunferência da cabeça nos estudos randomizados (GRADE pro).

	Certainty assessment							№ of patients		Effect	Certainty
	№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention]	[comparação]	Absolute (95% CI)	
Z-Stature	14	observational studies	not serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	not serious	strong association	2909	2909	MD <b>1.52 lower</b> (2.18 lower to 0.86 lower)	⊕⊕○○ LOW
Z-BMI	3	observational studies	not serious	very serious <sup>b</sup>	not serious	not serious	strong association	90	90	MD <b>11.56 lower</b> (13.66 lower to 9.46 lower)	⊕○○○ VERY LOW
%Fat Mass	11	observational studies	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	not serious	very strong association	0/2755 (0.0%)	217/2755 (7.9%)	<b>110 more per 1 000</b> (from 40 more to 170 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE
Adverse effects	13	observational studies	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	not serious	none	10828	10828	MD <b>20 more per 1000</b>	⊕⊕⊕○ MODERATE

Tabela 7 - Qualidade de evidência de análise do uso de rhGH em relação a estatura, IMC, %massa gorda e efeitos adversos nos estudos não-randomizados (GRADE pro).

## RESUMO

	Nº de estudos	rhGH	controle	Risco absolute	Nível de evidencia
DP-Estatura	9	177	151	MD <b>1.44 higher</b> (1.05 higher to 1.82 higher) ou +1.67	⊕⊕⊕○ MODERATE
DP-Estatura >3.5years	5	116	93	MD <b>1.87 higher</b> (1.71 higher to 2.02 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
DP-Estatura <3.5years	4	61	58	MD <b>1.08 higher</b> (0.81 higher to 1.35 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Velocidade de Crescimento	3	65	47	MD <b>5.44 higher</b> (3.27 higher to 7.61 higher)	⊕⊕○○ LOW
IMC	4	64	55	MD <b>0.67 lower</b> (0.87 lower to 0.47 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
%Massa gorda	6	113	91	MD <b>6.5 lower</b> (8.46 lower to 4.54 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
DP Massa Magra	2	37	75	MD <b>2.03 higher</b> (1.34 higher to 2.71 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE
Massa magra kg	2	50	31	MD <b>4.2 higher</b> (2.18 higher to 6.22 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Circunferencia da Cabeça	3	59	55	MD <b>0.55 higher</b> (0.25 higher to 0.86 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE

### Discussão relativa aos resultados obtidos da somatropina na infância

A SPW é uma doença desafiadora e rara, com poucas opções de tratamento. Nossa análise mostrou que o uso de rhGH durante a infância promoveu uma melhora da estatura, composição corporal (% de massa gorda e massa magra) e velocidade de crescimento. De fato, dados sobre altura final já descritos na literatura confirmam essa evidência<sup>(4,46,51)</sup>. Em especial resalta-se a existência de uma curva de crescimento e IMC específica para a síndrome construída em uso da medicação para monitoramento<sup>(26)</sup>.

O impacto de + 1,67DP na estatura e a diminuição de 6,5-8,4% na massa gorda não são desprezíveis na vida diária da SPW e podem contribuir com sua luta contra a obesidade e suas complicações. O impacto a curto prazo no IMC, associado à dieta, foi bom; a longo prazo, o rhGH auxilia no controle do ganho de peso já que a história natural da SPW é o intenso ganho, mas houve muita variabilidade entre os estudos. Além, disto dado que há aumento de massa magra com redução de massa gorda esta estabilidade se justifica pela troca de massa corporal.

O nível de confiança para cada efeito foi alterado de acordo com a qualidade da evidência. Encontramos alta qualidade de evidência de estatura, IMC e porcentagem de massa

gorda e encontramos um nível moderado para os demais parâmetros nos estudos randomizados. Além disso, um número razoável de estudos não-randomizados confirmou nossos achados, mesmo com uma baixa qualidade de evidência.

A maioria dos estudos de função cognitiva relatou melhorias nas diferentes medidas utilizadas, principalmente no domínio verbal e não verbal de QI e relativo ao vocabulário <sup>(14,42)</sup>. Crianças que iniciaram o tratamento em tenra idade (menos de 1 ano de idade) relataram melhores habilidades de comunicação adaptativa em estudos de longo prazo <sup>(14,33)</sup>. De fato, na escala de *Bayleys for Infants*, dois estudos mostraram diferenças no desenvolvimento mental <sup>(16,17)</sup>.

As ações do rhGH na função cognitiva podem ser explicadas pela presença de receptores cerebrais de GH, especialmente em idades mais jovens, durante as quais o desenvolvimento cerebral ocorre em um ritmo mais intenso <sup>(14)</sup>. Além disso, o GH pode aumentar o tônus muscular, como apresentado nos artigos revisados, e estimular a atividade física. Pode assim, promover a articulação e o controle motor para o desenvolvimento ideal das habilidades de comunicação, o que promove adicionalmente a interação social e as tarefas físicas diárias. Esses efeitos podem ser cumulativos ao longo do tempo. Além disso, o maior efeito do tratamento com GH no funcionamento adaptativo foi alcançado quando este foi iniciado em uma idade mais jovem durante a infância <sup>(33)</sup>.

A força muscular e o desenvolvimento motor parecem melhorar nos pacientes tratados, de acordo com os artigos selecionados <sup>(6,16,17,40,41,43,54)</sup>. Os modelos de regressão multifatorial controlados por idade e espessura muscular basal identificaram uma dependência estatisticamente significativa de rhGH no artigo de Reus <sup>(38)</sup>. Os autores discutem uma resposta importante nos primeiros anos de tratamento e em uma idade jovem <sup>(16,52)</sup>. A perda de massa muscular parece favorecer a inatividade precoce, influenciando negativamente o desempenho motor, o desenvolvimento das áreas corticais motoras e do sistema neuromuscular <sup>(17)</sup>.

O impacto no comportamento em pacientes com SPW não foi claro. A maioria dos artigos não mostrou diferença. Resultados positivos são citados em Bohm et al. que encontraram pior comportamento em pacientes com SPW, avaliado por um questionário preenchido pelos pais, após a interrupção do tratamento com rhGH e em Dykens et al. onde apresentaram melhores escores de comportamento adaptativo <sup>(14,37)</sup>. Observando a qualidade de vida, existe apenas um estudo com um questionário específico de SPW que mostrou uma melhora no início do tratamento, mas não no longo prazo <sup>(19)</sup>.

Nos ensaios clínicos randomizados, os efeitos adversos são geralmente pouco relatados, assim como encontramos em nossa análise. Nos ensaios clínicos não-randomizados, o número de eventos adversos relatados indicou um baixo risco de mortalidade e poucas

complicações durante o acompanhamento a longo prazo nos estudos. Com qualidade moderada de evidência. A apneia do sono ainda precisa ser avaliada com polissonografia.

### **Conclusão da análise**

O tratamento com hormônio do crescimento promove uma melhora da estatura, composição corporal e IMC, modificando a história natural da doença; o tratamento com hormônio do crescimento também pode estar implicado na melhoria da cognição e do desenvolvimento motor em uma idade jovem <sup>(71)</sup>.

## **10. EVENTOS ADVERSOS REPORTADOS NA LITERATURA (Dados complementares a metanálise)**

As complicações do tratamento com rhGH relatadas em outras doenças (como hipertensão intracraniana benigna e reações locais) parecem ser menos comuns do que nas demais patologias.

O uso do rhGH não demonstrou efeitos adversos nos parâmetros de glicose, perfil lipídico, densidade mineral ossea ou pressão arterial, no entanto o índice HOMA, a concentração de insulina e o IGF-1 podem aumentar como esperado durante a terapia.

### **Eventos Respiratórios**

Foram notificadas mortes inesperadas de indivíduos com SPW em tratamento com GH, aparentemente relacionadas a causas respiratórias e apneia obstrutiva. Alguns casos foram logo após o início do tratamento, sendo a maioria em indivíduos obesos. Não foi possível vincular diretamente o uso de rhGH às mortes, porque eventos semelhantes são relatados em indivíduos sem tratamento <sup>(56-63)</sup>.

A apneia obstrutiva na SPW pode ser causada por hipotonia, grandes amígdalas e adenoides, ou obesidade. É especulado que o rhGH aumenta o volume do tecido linfóide nas amígdalas e adenoides no início do tratamento. Alterações no estado respiratório na SPW foram relatadas durante o tratamento com GH, portanto, esta preocupação não é infundada. Os estudos do sono realizados antes do tratamento frequentemente demonstram anormalidades significativas em crianças que não apresentavam características clínicas de apneia do sono ou problemas respiratórios. Os bebês com SPW apresentam uma alta

prevalência de apneias centrais, que não são consideradas contra-indicação para o tratamento com GH e podem ter episódios centrais e obstrutivos durante o mesmo estudo do sono. Remoção de amígdalas e/ou adenoides, tratamento de refluxo ou introdução de uma pressão contínua durante a noite (CPAP) podem ser necessárias antes de iniciar o rhGH <sup>(56-65)</sup>.

## **Escoliose**

Não há uma relação clara entre a terapia com rhGH e escoliose, porém uma monitorização estrita é recomendada dado a alta prevalência desta na SPW, especialmente na puberdade.

## **11. CRITÉRIOS PARA USO DO rhGH**

A terapia com rhGH está indicada para lactentes, crianças e adultos com diagnóstico genético de SPW e que não apresentem contra-indicações ao uso da somatotropina com devido acompanhamento com equipe multiprofissional. A seleção de pacientes com SPW para terapia de rhGH é independente da classe genética de SPW (DEL15, UPD15, ID). Pacientes com SPW que recebem rhGH devem ser seguidos cuidadosamente para que os efeitos adversos potenciais durante o tratamento com GH sejam minimizados. O tratamento com rhGH deve ser iniciado em associação as **intervenções dietéticas, ambientais e as mudanças de estilo de vida**.

Os maiores efeitos do rhGH são observados nos primeiros anos de vida, por isto a recomendação é iniciar a terapia com GH precocemente (a partir dos 3 meses de idade) para crianças com SPW.

O teste de estímulo para avaliar a produção de GH não é necessário antes de iniciar o tratamento <sup>(66)</sup>.

### **11.1 Avaliações indicadas antes de iniciar o rhGH**

Antes de iniciar o tratamento com rhGH, os pacientes com SPW devem estar em acompanhamento multiprofissional e as seguintes avaliações devem ser realizada antes do início do rhGH:

Avaliações obrigatórias pré-introdução de rhGH:

- 1- Avaliação endocrinológica para documentar o estado antropométrico e detectar as contra-indicações ao uso do rhGH. Realizar medidas de peso, comprimento/altura, IMC, circunferência da cintura/abdome, estadio puberal e constatação de outras deficiências endócrinas.
- 2- Avaliação laboratorial principal: TSH, T4 livre, cortisol, IGF-I e glicose.
- 3- Avaliação polissonográfica **acima de 4 anos de idade ou pacientes em idade inferior a 4 anos obesos (IMC>+2DP).**
- 4- Avaliação otorrinolaringologista se houver apneia obstrutiva/ mista moderada ou grave (Índice apneia/hipopneia: acima de 10 episódios/hora ou saturação média de O<sub>2</sub>< 92%) na polissonografia e/ou antecedentes de respiração desordenada durante o sono, ronco intenso ou amígdalas e adenoides aumentadas.

**11.2 Avaliações recomendadas no seguimento**

- 1- A avaliação do estado metabólico deve ser feita se idade  $\geq$  12 anos ou se presença de obesidade: glicose, HbA1c, insulina em jejum; considerar o teste oral de tolerância à glicose se houver história familiar de diabetes, acantose nigricans ou fatores de risco.
- 2- Avaliação do perfil de risco cardiovascular: colesterol total e frações, triglicédeos. Avaliar esteatose hepática por ultrassom abdominal e níveis de AST e ALT.
- 3- Avaliação da composição corporal, para crianças acima de 4 anos, se disponível (DEXA ou impedância bioelétrica).
- 4- Avaliação nutricional: focada na composição da dieta, na ingestão de calorias e no controle do ambiente alimentar.
- 5- Avaliação com neurologista: Avaliar o estado de desenvolvimento cognitivo, teste psicomotor, avaliação para detectar convulsão e distúrbios do sono.

- 6- Avaliação de fisioterapia e terapia ocupacional para avaliar a função motora, se possível.
- 7- Avaliação ortopédica: avaliação de escoliose e se indicado Raio-X da coluna vertebral.
- 8- Avaliação de enfermeira: Instrução familiar sobre o tratamento com rhGH e orientações sobre a aplicação.
- 9- Avaliação de geneticista e aconselhamento genético.
- 10- Avaliação de pneumologista ou médico do sono. Em especial esta avaliação é recomendada em caso de alteração de polissonografia não resolvida por abordagem otorrinolaringológica e necessidade de CPAP.
- 11- Avaliação do perfil osteometabólico pelo risco de baixa densidade mineral óssea: monitorizar valores de cálcio, PTH e vitamina D.

## **12. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO AO USO DO GH**

As contraindicações para o uso de rhGH incluem: doenças agudas graves, obesidade grave, insuficiência respiratória grave, câncer em atividade, retinopatia diabética não proliferativa em atividade, psicose ativa, apneia obstrutiva severa não tratada e diabetes mellitus não controlado. Deve ser dada atenção cuidadosa aos critérios clínicos utilizados para definir a obesidade pediátrica grave porque não há definições claras como em adultos. Deve-se considerar como obesidade grave toda criança com IMC no percentil 95 ou  $Z\text{-IMC} > +2$  com comorbidades (apneia do sono não resolvida, doença hepática gordurosa não alcoólica severa ou diabetes mellitus não controlado) <sup>(24,67)</sup>.

## **13. MONITORAMENTO DO TRATAMENTO**

O monitoramento do tratamento com rhGH em pacientes com SPW deve abordar os benefícios específicos e os riscos de tratamento nesta população e o impacto potencial de outras deficiências hormonais.

O objetivo do tratamento com rhGH é obter um aumento significativo das concentrações séricas de IGF-I nos limites superiores do intervalo normal (em torno de + 2 SDS). Cabe evitar níveis de IGF-1 acima de +2Dp por um longo período a fim de evitar potenciais efeitos colaterais devido à terapia exagerada de GH. Os pacientes com SPW parecem ser altamente sensíveis ao GH em termos de geração de IGF-I e as doses padrão de rhGH frequentemente resultam em níveis de IGF-I fora do intervalo normal. Os estudos evidenciam que os níveis de IGF-1 em crianças com SPW são mais elevados do que em crianças com DGH durante o tratamento com GH. de Lind van Wijngaarden et al. relataram que a média de DP de IGF-I foi maior do que 2 SDS durante os 4 anos iniciais de tratamento com GH, com maior importância nos primeiros 6 meses de tratamento <sup>(24,67)</sup>.

### **Algoritmo de monitorização do tratamento com rhGH**

#### A cada 3- 6 meses:

- Avaliação clínica regular com medidas de estatura, peso, IMC, estadio puberal, escoliose e efeitos colaterais.
- Avaliação laboratorial: IGF-I e glicose.
- Avaliação polissonográfica nos primeiros 3 a 6 meses após o início do tratamento. Se houver o desenvolvimento ou a piora da respiração, ou ronco ou o aumento amígdalas de adenoides, a avaliação deve ser antecipada.

#### A cada 6 a 12 meses

- Avaliação clínica da composição corporal com 1 ou mais das seguintes medidas: circunferência da cintura (obrigatória) e, se disponível, pregas cutâneas, DEXA ou bioimpedanciometria elétrica.
- Monitoramento de hipotireoidismo anual (TSH e T4I), ou se ocorrerem sintomas.
- Radiografia para idade óssea, particularmente durante a puberdade.
- Polissonografia anual ou bianual após o primeiro ano de tratamento ou se sintomas

#### De acordo com a necessidade

- HbA1c, insulina; se obesidade e/ou mais de 12 anos e/ou acantose nigricans e/ou antecedentes familiares de diabetes/ fatores de risco étnico. Avaliar teste de tolerância oral à glicose se alteração dos primeiros.

- Análise de radiografia ortopédica se dúvida sobre a progressão da escoliose.
- Perfil lipídico e enzimas hepática e/ou ultrassonografia do fígado de acordo com a história familiar, idade e peso, de acordo com as diretrizes clínicas para pacientes que não são SPW. Encaminhar para gastroenterologista se suspeita de doença hepática gordurosa não alcoólica.
- Ecocardiograma e eletrocardiograma
- Em casos de doença aguda, se possível, obtenha amostras de sangue para dosar os níveis de cortisol e ACTH para avaliar a resposta adrenal.
- Manter acompanhamento contínuo com nutricionista, fisioterapeuta/terapeuta ocupacional, fonoaudiólogo e psicólogo (determinar a frequência caso a caso.)
- Avaliação de psiquiatria: se deterioração no comportamento com ou sem sintomas psiquiátricos.

A vigilância de longo prazo dos benefícios e dos riscos do tratamento com rhGH são fortemente recomendadas para todos a pacientes com a SPW.

#### **14. DOSES DE rhGH PRECONIZADAS**

O cálculo de dose para iniciar o GH deve ser baseado na área de superfície corporal, porém quando a criança for obesa é prudente basear os cálculos em um peso entre Z peso entre +1DP e +2DP para a altura referência <sup>(24,67,68)</sup>.

##### **1) Lactentes e crianças**

A evidência de eficácia do GH em lactentes e crianças é baseada em ensaios que utilizam uma dosagem de 1,0 mg/m<sup>2</sup>/dia alcançada em aproximadamente um mês após o início do tratamento. Os lactentes e as crianças com SPW devem começar com uma dose diária de 0,5 mg/m<sup>2</sup>/dia com ajustes subsequentes até chegar na dose de 1,0 mg/m<sup>2</sup>/dia num período de 3 a 6 meses <sup>(24,67)</sup>.

##### **2) Adultos**

Os adultos com SPW devem receber uma dose inicial de rhGH de 0.1-1.6 mg/dia. A titulação de dosagem subsequente deve basear-se em níveis de IGF-I, da resposta clínica, idade e sexo. Os estudos apontam que, em adultos com SPW, o nível ótimo de IGF-I durante

o tratamento com rhGH é manter entre 0 e 2 SDS para a idade para se atingir os efeitos benéficos e ao mesmo tempo o menor risco possível de eventos adversos <sup>(24,67,68)</sup>.

## 15. SEGURANÇA, TOLERABILIDADE E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Crianças com SPW têm alta incidência de apneia central e obstrutiva. A obesidade grave ou infecção do trato respiratório (muitas vezes subdiagnosticada devido à ausência de febre), pode exacerbar a apneia obstrutiva e pode até levar a morte súbita. Como a terapia com rhGH pode teoricamente levar ao crescimento de tecido linfóide em crianças devido ao aumento dos efeitos de IGF-I, os pacientes e os pais devem estar totalmente informados sobre a associação potencial entre a terapia com rhGH apneia obstrutiva durante o processo de tratamento como já relatado anteriormente. A terapia não deve ser iniciada durante uma infecção respiratória aguda, mas não precisa ser interrompida durante episódios subsequentes de infecção respiratória, a menos que seja devido ao aparecimento de dificuldades respiratórias.

O papel potencial do eixo GH-IGF na incidência e/ou progressão do câncer tem sido amplamente avaliado e até o momento nenhuma associação concreta entre GH e câncer pode ser confirmada <sup>(69)</sup>.

Os efeitos colaterais descritos são: edema periférico, dor nas articulações, apneia do sono/respiração desordenada: ronco, pausas respiratórias, sonolência diurna excessiva, pseudotumor cerebral/hipertensão intracraniana benigna: cefaleia, alterações visuais, náuseas, tontura, epifisiólise de cabeça de fêmur, dor no quadril e/ou joelho, distúrbios da marcha, diminuição do nível T4 (requer dosagem de T3 para se diferenciar do hipotireoidismo central verdadeiro), escoliose (dados recentes sugerem que não há relação causal ou exacerbação da progressão), vigilância a longo prazo e após a cessação de rhGH, para intolerância à glicose/diabetes mellitus tipo 2 particularmente em pacientes obesos ou com antecedentes familiares positivos, epilepsia, neoplasia de novo, acidente vascular cerebral, sangramento intracraniano <sup>(69,70)</sup>.

Dados descritos em bula:

**Reação muito comum** (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): Adultos: artralgia (dor nas articulações) e edema periférico.

**Reação comum** (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Crianças: artralgia (dor nas articulações) e reação no local da injeção;  
- Adultos: parestesia (dormência e formigamento), mialgia (dor muscular) e rigidez muscular.

**Reação incomum** (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): Crianças: parestesia (dormência e formigamento) e edema periférico (inchaço nas extremidades do corpo).

**Reação rara** (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): Crianças: leucemia (questionável em pacientes sem neoplasia prévia), hipertensão intracraniana benigna (aumento da pressão dentro do crânio) e mialgia (dor muscular).

**Reação muito rara** (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): não conhecido.

**Frequência desconhecida** (não foi possível estimar com os dados disponíveis): Crianças: rigidez muscular, diabetes tipo 2 e diminuição do cortisol no sangue; Adultos: hipertensão intracraniana benigna (aumento da pressão dentro do crânio), diabetes tipo 2, reação no local da injeção e diminuição do cortisol no sangue.

A tolerabilidade de rhGH por pacientes pediátricos e adultos com SPW é alta. Para crianças com SPW tratadas com rhGH e seguidas em pesquisas de pós-comercialização de fase 4, a taxa de efeitos colaterais relatada que leva à cessação do tratamento em ensaios geral é baixa. O entusiasmo de pais de crianças com SPW para terapia com rhGH sugere que a cessação precoce é menor do que em outros pacientes tratados com rhGH com condições como baixa estatura idiopática, síndrome de Turner e crianças que nascem pequenas para a idade gestacional <sup>(67,68)</sup>.

**- Lacunas na literatura:**

- Avaliar os efeitos do tratamento com rhGH nos pacientes com SPW que foram crianças nascidas pequenas para a idade gestacional em comparação com aquelas nascidas adequadas para idade gestacional;
- Avaliar a resposta secretora de GH e os efeitos clínicos do tratamento com rhGH durante o envelhecimento;

- Estudar a influência do genótipo em relação à resposta clínica ao tratamento com rhGH;
- Estabelecer quais os benefícios de terapias concomitantes (hormônios sexuais, vitamina D, etc.) e fatores de estilo de vida (Ingestão de nutrientes, atividade motora, etc.); na eficácia do tratamento com rhGH;
- Avaliar minuciosamente os efeitos cardiovasculares e respiratórios do tratamento com rhGH a longo prazo.

## 16. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento com hormônio do crescimento promove uma melhora da estatura, composição corporal e IMC, modificando a história natural da doença. Também pode estar implicado na melhoria da cognição e do desenvolvimento motor em uma idade jovem. Recomenda-se o uso precoce de somatotropina nos pacientes portadores da Síndrome de Prader Willi.

## REFERÊNCIAS

1. Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. *Curr Pediatr Rev.* 2019;15(4):207-244.
2. Passone CB, Pasqualucci PL, Franco RR; Ito; SS et al. Prader-Willi Syndrome: What is the general pediatrician supposed to do? A Review. *Rev Paul Pediatr.* 2018; 36 (3), 345-352.
3. Lioni T1, Reid SM, White SM, Rowell MM. A population-based profile of 160 Australians with Prader-Willi syndrome: trends in diagnosis, birth prevalence and birth characteristics. *Am J Med Genet A.* 2015 Feb; 167A (2): 371-8.
4. Alves C, Franco RR. Prader-Willi syndrome: endocrine manifestations and management. *Arch Endocrinol Metab.* 2020;64(3):223-234.
5. Tauber M, Cutfeld W. KIGS highlights: growth hormone treatment in Prader-Willi Syndrome.; *Horm Res.* 2007, 68(Suppl 5):48–50
6. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Growth Hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility and growth in Prader-Willi syndrome. *The Journal of Pediatrics* 1999;134: 215-21.
7. Lindgren AC, Hagneas L, Muller J et al. Growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome affects linear growth and body composition favourably. *Acta Paediatr.* 1998; 87:28-31.
8. Festen DA, de Lind van Wijngaarden R, van Eekelen M, Otten BJ, Wit JM, Duivenvoorden HJ, Hokken-Koelega AC. Randomized controlled GH trial: effects on anthropometry, body composition and body proportions in a large group of children with Prader-Willi syndrome. *Clinical Endocrinology* 2008, 69: 443–451
9. 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(3):11316.
10. de Lind van Wijngaarden R.F.A. et al. Efficacy and Safety of Long-Term Continuous Growth Hormone Treatment in Children with Prader-Willi Syndrome; *J Clin Endocrinol Metab.* 2009, 94(11):4205–4215.

11. Bakker NE, Lindberg A, Heissler J, Wollmann HA, Camacho-Hübner C, Hokken-Koelega AC. Growth Hormone Treatment in Children With Prader-Willi Syndrome: Three Years of Longitudinal Data in Prepubertal Children and Adult Height Data From the KIGS Database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1702-1711.
12. Colmenares A, Pinto G, Taupin P, Giuseppe A, Odent T, Trivin C, et al. Effects on Growth and Metabolism of Growth Hormone Treatment for 3 Years in 36 Children with Prader-Willi Syndrome.; *Horm Res Paediatr.* 2011, 75:123-30.
13. Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EP, 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.
14. Dykens EM, Roof E, Hunt-Hawkins H. Cognitive and adaptive advantages of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *J Child Psychol Psychiatry.*, 2017, 58:6474.
15. Siemensma EP, Wijngaarden RF, Festen DA, Troeman ZC, 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.
16. DonzeSH,DamenL,MahabierEF,Hokken-KoelegaACS.Improved Mental and Motor Development During 3 Years of GH Treatment in Very Young Children With Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Oct 1;103(10):3714-3719
17. 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 (Oxf)*, 2008, 68:919-25.
18. Whitman BY, Myers S, Carrel A, Allen D. The behavioral impact of growth hormone treatment for children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a 2-year, controlled study. *Pediatrics.* 2002 Feb;109(2):E35.
19. Bakker NE, Siemensma EP, van Rijn M, Festen DA, Hokken-Koelega AC. Beneficial Effect of Growth Hormone Treatment on Health-Related Quality of Life in Children with Prader-Willi Syndrome: A Randomized Controlled Trial and Longitudinal Study. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(4):231-9.
20. Tauber M, Diene G. Sequelae of GH Treatment in Children with PWS. *Pediatr Endocrinol Rev.*2016, 14(2):138-146.

21. Nagai T, Obata K, Tonoki H, et al. Cause of sudden, unexpected death of Prader-Willi syndrome patients with or without growth hormone treatment. *Am J Med Genet A* 2005;136(1):45–8.
22. 2Al-Saleh S, Al-Naimi A, Hamilton J, Zweerink A, laboni 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.
23. Nishi Y, Tanaka T. Growth Hormone Treatment and Adverse Events; *Ped. Endocrinol. Rev.*, 2017, 14(Suppl 1):235-239.
24. Deal CL1, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS; Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jun;98(6):E1072-87.
25. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007 Sep;85(9):660-7.
26. Butler MG, Lee J, Cox DM, Manzardo AM, Gold JA, Miller JL, Roof E, Dykens E, Kimonis V, Driscoll DJ. Growth Charts for Prader-Willi Syndrome During Growth Hormone Treatment. *Clin Pediatr (Phila).* 2016 Sep;55(10):957-74.
27. Kuczmarski R, Ogden CL, Guo SS, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat 11.* 2002 May;(246):1-190.
28. Fredriks AM, van Buuren S, Burgmeijer RJ. Continuing positive secular growth change in the Holanda 1955 –97. *Pediatr Res Mar*; 47 (3), 316–23.
29. Higgins J, Savović J, Page M, et al. Revised Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Trials (RoB 2.0). Version 20. Bristol: University of Bristol; 2016:1–7. Available at: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/> Accessed June 19, 2019
30. GA Wells, B Shea, D O'Connell, J Peterson, V Welch, M Losos, P Tugwell. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
31. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I: Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol.* 2005, 5: 13-10.1186/1471- 2288-5-13.

32. The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan). Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
33. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–6.
34. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490.
35. Bakker NE, Siemensma EP, Koopman C, Hokken-Koelega AC. Dietary energy intake, composição corpórea and resting energy expenditure in prepubertal children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone treatment: a randomized controlled trial. *Horm Res Paediatr*, 2015, 83(5):321–331.
36. de Lind van Wijngaarden RFA, Cianflone K, Gao Y, Leunissen RWJ, Hokken-Koelega ACS. Cardiovascular and metabolic risk profile and acylation-stimulating protein levels in children with Prader-Willi syndrome and effects of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(4):1758-66.
37. Böhm B, Ritzén E.M., Lindgren AC; Growth hormone treatment improves vitality and behavioural issues in children with Prader-Willi syndrome; *Acta Paediatr.*, 2015, 104(1):59–67.
38. 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(4):315-27.
39. Lo ST, Siemensma EP, Festen DA, Collin PJ, Hokken-Koelega AC. Behavior 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(9):1091–1101
40. Reus L, Pillen S, Pelzer BJ, van Alfen-van der Velden JA, Hokken-Koelega AC, Zwarts M, Otten BJ, Nijhuis-van der Sanden MW. Growth hormone therapy, muscle thickness, and motor development in Prader-Willi syndrome: an RCT. *Pediatrics*. 2014 Dec;134(6):1619-27.
41. Reus L, Pelzer BJ, Otten BJ, Siemensma EP, van Alfen-van der Velden JA, Festen DA, Hokken-Koelega AC, Nijhuis-van der Sanden MW; Growth hormone combined with child-specific motor training improves motor development in infants with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial. *s Dev Disabil*. 2013;34(10):3092-103.

42. Siemensma EP, Wijngaarden RF, Festen DA, Troeman ZC, 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.
43. Myers SE, Whitman BY, Carrel AL, Moerchen V, Beky MT, Allen DB. Two Anos of Growth Hormone Therapy in Young Children With Prader-Willi Syndrome: Physical and Neurodevelopmental Benefits. *American Journal of Medical Genetics* 2007; 143A:443-448.
44. Carrel AL, Moerchen V, Myers SE, Bekx MT, Whitman BY, Allen DB. Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr.* 2004 Dec;145(6):744-9.
45. Scheermeyer E, Harris M, Hughes I, Crock PA, Ambler G, Verge CF, Bergman P, Werther G, Craig ME, Choong CS, Davies PSW; PWS and OZGROW collaboration; Low dose growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome is comparable to higher dosage regimens. *Growth Horm IGF Res.* 2017;34:1-7.
46. Meinhardt U, Christiansen JS, Farholt S, Lämmer C, Ostergaard JR, Schmidt F, Kappelgaard AM, Eiholzer U. The efficacy and safety of long-term Norditropin treatment in children with Prader-Willi syndrome. *Horm Metab Res.* 2013 Jul;45(7):532-6.
47. Colmenares A, Pinto G, Taupin P, Giuseppe A, Odent T, Trivin C, Laborde K, Souberbielle J, C, Polak M. Effects on Growth and Metabolism of Growth Hormone Treatment for 3 Years in 36 Children with Prader-Willi Syndrome. *Horm Res Paediatr* 2011;75:123-130.
48. Sipilä I1, Sintonen H, Hietanen H, Apajasalo M, Alanne S, Viita AM, Leinonen E. Long-term effects of growth hormone therapy on patients with Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr.* 2010 Nov;99(11):1712-8.
49. 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 Mar;95(3):1131-6.
50. Nyunt O, Harris M, Hughes I, Huynh T, Davies PS, Cotterill AM. Benefit of early commencement of growth hormone therapy in children with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009 Dec;22(12):1151-8.

51. Lindgren AC, Lindberg A. Growth Hormone Treatment Completely Normalizes Adult Height and Improves Body Composition in Prader-Willi Syndrome: Experience from KIGS (Pfizer International Growth Database). *Horm Res* 2008;70:182-187
52. Lin HY, Lin SP, Tsai LP, Chao MC, Chen MR, Chuang CK, Huang CY, Tsai FJ, Chou IC, Chiu PC, Huang CH, Yen JL, Lin JL, Kuo PL. Effects of growth hormone treatment on height, weight, and obesity in Taiwanese patients with Prader-Willi syndrome. *J Chin Med Assoc.* 2008 Jun;71(6):305-9.
53. Angulo MA, Castro-Magana M, Lamerson M, Arguello R, Accacha S, Khan A. Final adult height in children with Prader-Willi syndrome with and without human growth hormone treatment. *Am J Med Genet A.* 2007 Jul 1;143A(13):1456-61.
54. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB; Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4-year study. *Clin Endocrinol Metab.* 2002 Apr;87(4):1581-5.
55. Tauber M, Barbeau C, Jouret B, Pienkowski C, Malzac P, Moncla A, Rochiccioli P. Auxological and Endocrine Evolution of 28 Children with Prader-Willi Syndrome: Effect of GH Therapy in 14 Children. *Horm Res* 2000;53:279-287
56. Nagai T, Obata K, Tonoki H, et al. Cause of sudden, unexpected death of Prader-Willi syndrome patients with or without growth hormone treatment. *Am J Med Genet A* 2005;136(1):45–8. [41]
57. Sacco M, Di Giorgio G. Sudden death in Prader-Willi syndrome during growth hormone therapy. *Horm Res* 2005;63(1):29–32. [42]
58. Schrandt-Stumpel CT, Curfs LM, Sastrowijoto P, et al. Prader-Willi syndrome: causes of death in an international series of 27 cases. *Am J Med Genet A* 2004;124A(4):333–8. [43]
59. Vogels A, Van Den Ende J, Keymolen K, et al. Minimum prevalence, birth incidence and cause of death for Prader-Willi syndrome in Flanders. *Eur J Hum Genet* 2004;12(3): 238–40. [44]
60. Van Vliet G, Deal CL, Crock PA, et al. Sudden death in growth hormone-treated children with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 2004;144(1):129–31. [45]
61. Oiglane E, Ounap K, Bartsch O, et al. Sudden death of a girl with Prader-Willi syndrome. *Genet Couns* 2002;13(4):459–64. [46]

62. Eiholzer U, Nordmann Y, L'Allemand D. Fatal outcome of sleep apnoea in PWS during the initial phase of growth hormone treatment. A case report. *Horm Res* 2002;58(Suppl 3): 24–6. [47]
63. Nordmann Y, Eiholzer U, l'Allemand D, et al. Sudden death of an infant with Prader-Willi syndrome—not a unique case? *Biol Neonate* 2002;82(2):139–41.
64. Nishi Y, Tanaka T. Growth Hormone Treatment and Adverse Events. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2017;14 Suppl 1(Suppl 1):235-239. doi:10.17458/per.vol14.2017
65. Tauber M, Diene G, Molinas C. Sequelae of GH Treatment in Children with PWS. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2016 Dec;14(2):138-146
66. Di Giorgio G, Grugni G, Fintini D, et al. Growth hormone response to standard provocative stimuli and combined tests in very young children with Prader-Willi syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2014;81(3):189–195.
67. Grugni G, Marzullo P. Diagnosis and treatment of GH deficiency in Prader-Willi syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016 Dec;30(6):785-794.
68. Feigerlova E, Diene G, Oliver I, Gennero I, Salles JP, Amaud C, Tauber M. Elevated insulin-like growth factor-I values in children with Prader-Willi syndrome compared with growth hormone (GH) deficiency children over two years of GH treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(10):4600 – 4608.
69. Carel JC, Ecosse E, Landier F, Meguellati-Hakkas D, Kaguelidou F, Rey G, Coste J. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):416 – 425.
70. Swerdlow, Anthony J et al. Description of the SAGhE Cohort: A Large European Study of Mortality and Cancer Incidence Risks after Childhood Treatment with Recombinant Growth Hormone.” *Hormone Research in Pædiatrics* 84.3 (2015): 172–183.
71. Passone CGB Franco RR, Ito SS, ET AL. Growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatr Open.* 2020;4(1):e000630.