

<b>SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE</b>			
Tipo do Documento	<b>PROTOCOLO CLÍNICO</b>	PRO.PED.010 Página 1/8	
Título do Documento	<b>UTILIZAÇÃO DE GH EM PACIENTES COM SÍNDROME DE PRADER WILLI</b>	Emissão: 29/10/2020	Próxima revisão: 29/10/2022
		Versão: 1	

## 1.SUMÁRIO

2.SIGLAS E CONCEITOS .....	1
3.OBJETIVOS .....	2
4.JUSTIFICATIVAS.....	2
5.CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO .....	2
6.ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS, RESPONSABILIDADES .....	3
7.HISTÓRIA CLÍNICO E EXAME FÍSICO.....	3
8.EXAMES DIAGNÓSTICOS INDICADOS .....	4
9.TRATAMENTO INDICADO E PLANO TERAPÊUTICO* .....	4
10.CRITÉRIOS DE INTERNAÇÃO .....	5
11.CRITÉRIOS DE MUDANÇA TERAPÊUTICA.....	5
12.CRITÉRIOS DE ALTA OU TRANSFERÊNCIA.....	5
13.FLUXOGRAMAS .....	5
14.MONITORAMENTO.....	6
15.REFERÊNCIAS.....	6
16.HISTÓRICO DE REVISÃO.....	7

## 2.SIGLAS E CONCEITOS

A síndrome de Prader-Willi (SPW) foi descrita pela primeira vez por Prader et al. em 1956. Possui uma prevalência estimada de 1/10.000 a 1/30.000. É um distúrbio genético que pode ser causado pela ausência da expressão de uma sequência de genes do braço longo do cromossomo 15 paterno (15q11.2-q13).

Há 3 subtipos genéticos principais:

- Exclusão paterna 15q11-q13 (65-75% dos casos)

<b>SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE</b>			
Tipo do Documento	<b>PROTOCOLO CLÍNICO</b>	PRO.PED.010 Página 2/8	
Título do Documento	<b>UTILIZAÇÃO DE GH EM PACIENTES COM SÍNDROME DE PRADER WILLI</b>	Emissão: 29/10/2020	Próxima revisão: 29/10/2022
		Versão: 1	

- Dissomia uniparental materna 15 (20-30% dos casos)
- Defeito de impressão (1-3%)

Diversos estudos evidenciaram benefícios do uso do hormônio do crescimento humano recombinante (rhGH) em pacientes com SPW, proporcionando melhora da massa magra, do desenvolvimento motor, da normalização da composição corporal e melhora no desenvolvimento cognitivo. Em 2000, foi aprovado pelo FDA a utilização de rhGH nesses pacientes. O Brasil tem seu próprio protocolo para fornecimento de rhGH individualizado por estado, e nem sempre os portadores de SPW fazem parte desses critérios.

O diagnóstico precoce de SPW e o tratamento com rhGH auxiliam na prevenção da obesidade e muitas das comorbidades associadas; no entanto ainda é incomum o reconhecimento e tratamento precoce desses pacientes. Quando o tratamento é iniciado na infância a aparência facial e o hábito corporal normalizam-se, associado a um bom manejo alimentar; gerando melhora na qualidade de vida e no status psicossocial.

### **CID10**

Q 87.1 – Síndromes com malformações congênitas associadas predominantemente com nanismo

Siglas:

- ✓ Síndrome de Prader-Willi: SPW
- ✓ Hormônio do crescimento humano recombinante: rhGH

### **3.OBJETIVOS**

- Estabelecer protocolo de prescrição de rhGH em pacientes portadores da SPW

### **4.JUSTIFICATIVAS**

O ambulatório de Endocrinologia pediátrica do HUWC é referência em atendimento dos portadores da SPW, sendo o uso do rhGH benéfico para essa população

### **5.CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO**

Critérios para inclusão:

- Diagnóstico de SPW confirmado por teste genético.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	<b>PROTOCOLO CLÍNICO</b>	PRO.PED.010 Página 3/8	
Título do Documento	<b>UTILIZAÇÃO DE GH EM PACIENTES COM SÍNDROME DE PRADER WILLI</b>	Emissão: 29/10/2020	Próxima revisão: 29/10/2022
		Versão: 1	

- Termo de consentimento dos pais com esclarecimento sobre possíveis efeitos colaterais.

Critérios para exclusão:

- Obesidade grave e/ ou comorbidades como distúrbio glicêmico não controlado, apneia obstrutiva do sono, doença hepática não alcoólica, retinopatia diabética proliferativa ou não proliferativa grave, comprometimento respiratório grave, câncer e psicose.

## 6. ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS, RESPONSABILIDADES

Não se aplica

## 7. HISTÓRIA CLÍNICA E EXAME FÍSICO

### Diagnóstico Clínico

As manifestações clínicas podem mudar com a idade:

- Hipotonia e uma má sucção (ausência do reflexo de sucção)
- Baixa estatura (altura final média - F: 148 cm/ M:155 cm),
- Busca de alimentos com aumento de peso excessivo (hiperfagia),
- Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor,
- Deficiência cognitiva e problemas comportamentais,
- Hipotireoidismo (central),
- Insuficiência adrenal, hipogonadismo hipogonadotrófico,
- Criptoquirdia, micropênis e hipoplasia de pequenos e grandes lábios,
- Instabilidade de temperatura,
- Limiar de dor elevado,
- Hipersonia,
- Múltiplas anormalidades endócrinas (obesidade, diabetes melito tipo 2, baixa estatura, hipotireoidismo, hipogonadismo e insuficiência adrenal central)
- Obesidade centrípeta,
- Estreitamento bitemporal,
- Olhos amendoados,
- Fendas palpebrais desviadas para cima,
- Mãos e pés pequenos,
- Ombros estreitos,

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO		PRO.PED.010 Página 4/8
Título do Documento	UTILIZAÇÃO DE GH EM PACIENTES COM SÍNDROME DE PRADER WILLI		Emissão: 29/10/2020
			Versão: 1
		Próxima revisão: 29/10/2022	

- Hipopigmentação (deleções)
- Lesões de pele por autoagressão.

## 8.EXAMES DIAGNÓSTICOS INDICADOS

A análise de metilação do DNA é a única técnica que irá diagnosticar em todas as três classes de genética molecular e diferenciar SPW da síndrome de Angelman. Não solicitar teste de FISH como primeiro exame, pois só detecta deleção.

## 9.TRATAMENTO INDICADO E PLANO TERAPÊUTICO\*

- O tratamento clínico de portadores de SPW consiste em dieta restrita e atividade física.
- Medidas farmacológicas podem ser utilizadas como:
  - Topiramato (100 a 300mg/dia)
  - Fluoxetina (20 a 80 mg/dia)
  - Hormônio do crescimento
- Hormônio do Crescimento Humano Recombinante (rhGH)

Idade de início: a partir de 2-4 meses

Dose:

Iniciar com 0,5 mg/m<sup>2</sup>/dia (0,015 mg/kg/dia) por 3 a 6 meses → 0,045 UI/kg/dia

Aumentar para 1,0 mg/m<sup>2</sup>/dia (0,03 mg/kg/dia) → 0,09UI/kg/dia

Efeitos colaterais: Distúrbio respiratório durante sono, apnéia obstrutiva do sono, hipoventilação central e morte súbita, em razão da obstrução das vias aéreas superiores, principalmente no início do tratamento.

Avaliação prévia antes do início do rhGH:

Exame físico (dados antropométricos)

RX de idade óssea, RX de coluna

TSH, T4L, IGF-1, IGFBP-3

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO		PRO.PED.010 Página 5/8
Título do Documento	UTILIZAÇÃO DE GH EM PACIENTES COM SÍNDROME DE PRADER WILLI		Emissão: 29/10/2020
			Versão: 1
			Próxima revisão: 29/10/2022

Glicose, HBA1C, TOTG 1,75g

Lipidograma

US abdome total

Função adrenal (cortisol sérico basal)

Avaliação nutricional

Avaliação otorrinolaringologia (hipertrofia de adenoides, roncos, distúrbios respiratórios)

Polissonografia (0, 3 meses, 6 meses, anual)

### 10. CRITÉRIOS DE INTERNAÇÃO

Não se aplica

### 11. CRITÉRIOS DE MUDANÇA TERAPÊUTICA

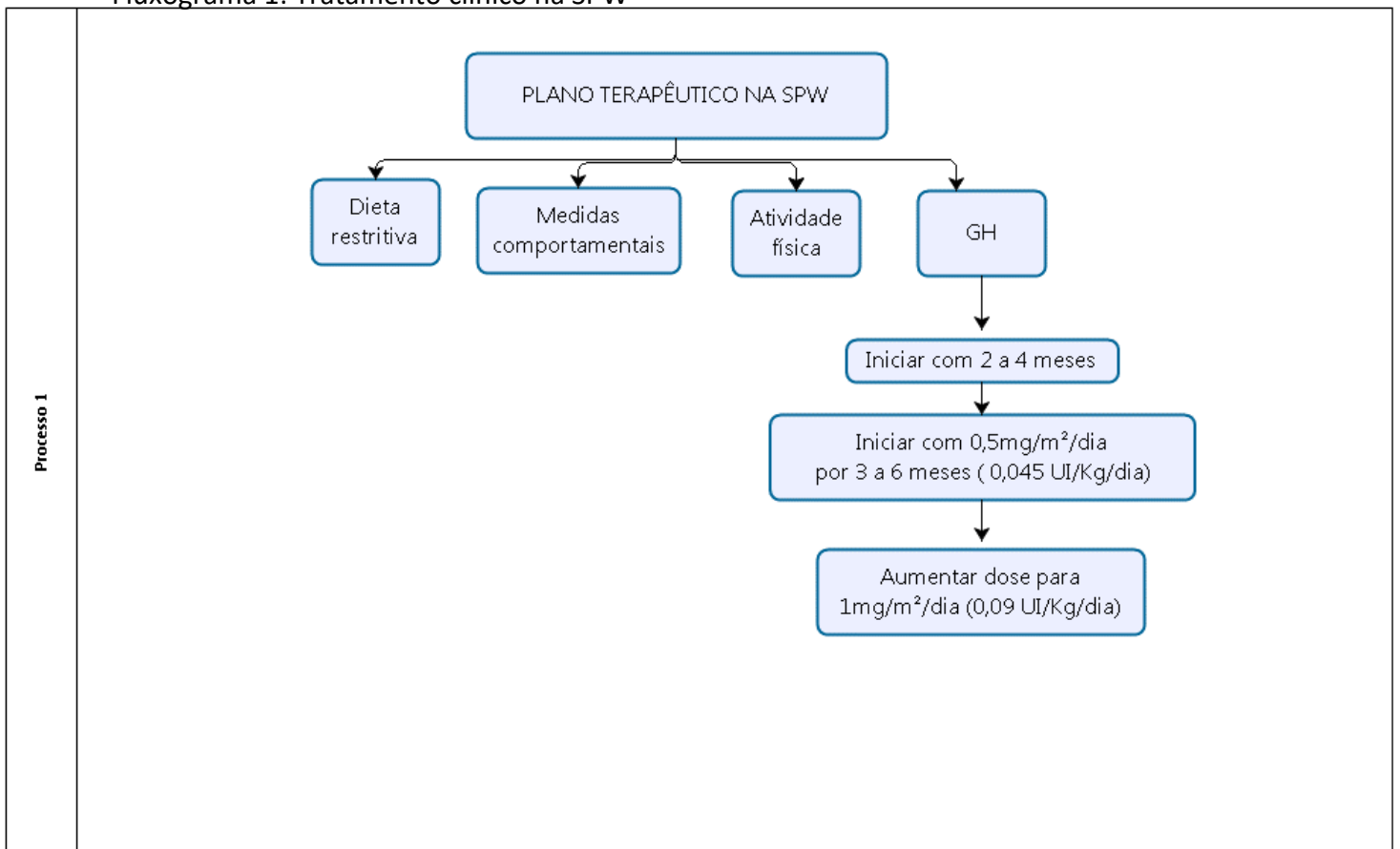
Não se aplica

### 12. CRITÉRIOS DE ALTA OU TRANSFERÊNCIA

Não se aplica

### 13. FLUXOGRAMAS

Fluxograma 1: Tratamento clínico na SPW





SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO		PRO.PED.010 Página 6/8
Título do Documento	UTILIZAÇÃO DE GH EM PACIENTES COM SÍNDROME DE PRADER WILLI		Emissão: 29/10/2020
			Versão: 1
		Próxima revisão: 29/10/2022	

#### 14. MONITORAMENTO

##### Avaliação no seguimento dos pacientes em tratamento com rhGH:

Exame físico (dados antropométricos)

Idade óssea, RX de coluna (avaliar escoliose)

TSH, T4L

IGF-1: Os níveis de IGF-I durante tratamento com rhGH devem ser mantidos na parte superior do intervalo normal (máximo + 2 SDS)

IGFBP-3

Glicose, HBA1C, TOTG 1,75g

Lipidograma

US abdome total (pesquisar esteatose hepática), TGO e TGP

Função adrenal (se necessário)

Avaliação nutricional

Polissonografia

Avaliação com psiquiatra (se alteração no comportamento)

Observar durante a consulta possíveis efeitos colaterais:

Edema periférico, artralgia, apneia do sono, dor em quadril ou joelhos, claudicação, resistência insulínica, escoliose, pseudotumor cerebral/hipertensão intracariniana benigna (cefaleia, alterações visuais, náusea).

##### Avaliação da resposta ao GH:

Ganho de 0,3 de desvio padrão (DP) de altura em 1 ano.

Incremento de 3cm/ano na velocidade de crescimento.

Aumento da velocidade de crescimento em + DP.

##### **Termo de esclarecimento e responsabilidade – TER**

Naqueles casos nos quais o hGH está indicado é obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal sobre os benefícios, potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados à aplicação deste protocolo e assinatura do TER.

#### 15. REFERÊNCIAS

1-ANGULO, M. A.; BUTLER, M. G.; CATALETTO, M. E. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. Journal of endocrinological investigation, v. 38, n. 12, p. 1249-1263, 2015.

<b>SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE</b>			
Tipo do Documento	<b>PROTOCOLO CLÍNICO</b>	PRO.PED.010 Página 7/8	
Título do Documento	<b>UTILIZAÇÃO DE GH EM PACIENTES COM SÍNDROME DE PRADER WILLI</b>	Emissão: 29/10/2020	Próxima revisão: 29/10/2022
		Versão: 1	

2-DEAL, Cheri L. et al. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 98, n. 6, p. E1072-E1087, 2013.

3-LECKA-AMBROZIAK, Agnieszka et al. Sleep-related breathing disorders in patients with Prader-Willi syndrome depending on the period of growth hormone treatment. Endokrynologia Polska, 2015.

4-SCHEERMAYER, Elly et al. Low dose growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome is comparable to higher dosage regimens. Growth Hormone & IGF Research, v. 34, p. 1-7, 2017.

5-Nienke E. Bakker, et al ; 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, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 102, Issue 5, 1 May 2017.

6- Mahmoud R, Singh P, Weiss L, Lakatos A, Oakes M, Hossain W, Butler M, Kimosis V. Newborn screening for Prader Willi syndrome is feasible: Early diagnosis for better outcomes. AM J Med Genet A:179(1): 29-36, 2019.

7-Mackay J, Mccallum Z, Amber G, Vora K, Nixon G, Bergman P, et al. Requirements for improving health and well-being of children with Prader-Willi syndrome and their families Journal of Paediatrics and Child Health 55: 1029-1037, 2019.

## 16.HISTÓRICO DE REVISÃO

<b>VERSÃO</b>	<b>DATA</b>	<b>DESCRIÇÃO DA ALTERAÇÃO</b>

<b>SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE</b>			
Tipo do Documento	<b>PROTOCOLO CLÍNICO</b>	PRO.PED.010 Página 8/8	
Título do Documento	<b>UTILIZAÇÃO DE GH EM PACIENTES COM SÍNDROME DE PRADER WILLI</b>	Emissão: 29/10/2020	Próxima revisão: 29/10/2022
		Versão: 1	

<b>ELABORAÇÃO</b>		
<p>Livia Vasconcelos Martins , Residente de Endocrinologia Pediátrica.            Ana Paula Dias Rangel Montenegro, Preceptora da residência médica em endocrinologia pediátrica            Annelise Barreto de Carvalho, Preceptora da residência médica em endocrinologia pediátrica.            Luciana Felipe Férrer Aragão, Preceptora da residência médica em endocrinologia pediátrica.            Milena Silva Sousa, Preceptora da residência médica em endocrinologia pediátrica.</p>		
<b>ANÁLISE</b>		
<b>Paula Manuela Rodrigues Pinheiro Bertoncini</b> Serviço de Avaliação e Monitoramento da Qualidade do HUWC	Data:  ___/___/___	Assinatura e carimbo:
<b>APROVAÇÃO</b>		
<b>Maria Airtes Vieira Vitoriano</b> Chefe da Divisão de Gestão do Cuidado do HUWC	Data:  ___/___/___	Assinatura e carimbo:
<b>Arnaldo Aires Peixoto Junior</b> Gerente de Atenção à Saúde do HUWC	Data:  ___/___/___	Assinatura e carimbo: