



Revista Paulista de Pediatria

ISSN: 0103-0582

ISSN: 1984-0462

Sociedade de Pediatria de São Paulo

Passone, Caroline Buff Gouveia; Pasqualucci, Paula Lage; Franco, Ruth Rocha; Ito, Simone  
Sakura; Mattar, Larissa Baldini Farjalla; Koiffmann, Celia Priszkulnik; Soster, Letícia Azevedo;  
Carneiro, Jorge David Aivazoglou; Cabral Menezes-Filho, Hamilton; Damiani, Durval  
**SÍNDROME DE PRADER WILLI: O QUE O PEDIATRA GERAL DEVE FAZER - UMA REVISÃO**  
Revista Paulista de Pediatria, vol. 36, núm. 3, 2018, Julho-Setembro, pp. 345-352  
Sociedade de Pediatria de São Paulo

DOI: 10.1590/1984-0462/2018;36;3;00003

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=406057157015>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais informações do artigo
- Site da revista em redalyc.org

redalyc.org  
UAEM

Sistema de Informação Científica Redalyc

Rede de Revistas Científicas da América Latina e do Caribe, Espanha e Portugal

Sem fins lucrativos acadêmica projeto, desenvolvido no âmbito da iniciativa  
acesso aberto

## ARTIGO DE REVISÃO

<http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/2018;36;3;00003>

# SÍNDROME DE PRADER WILLI: O QUE O PEDIATRA GERAL DEVE FAZER - UMA REVISÃO

Prader-Willi syndrome: what is the general pediatrician supposed to do? - a review

Caroline Buff Gouveia Passone<sup>a,\*</sup>, Paula Lage Pasqualucci<sup>a</sup>, Ruth Rocha Franco<sup>a</sup>, Simone Sakura Ito<sup>a</sup>, Larissa Baldini Farjalla Mattar<sup>a</sup>, Celia Priskulnik Koiffmann<sup>b</sup>, Leticia Azevedo Soster<sup>c</sup>, Jorge David Aivazoglou Carneiro<sup>a</sup>, Hamilton Cabral Menezes-Filho<sup>a</sup>, Durval Damiani<sup>a</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Realizar uma revisão sobre a Síndrome de Prader-Willi (SPW) com base nas publicações mais recentes e fornecer recomendações ao pediatra geral para diagnóstico precoce e seguimento.

**Fonte de dados:** Artigos publicados nas bases Pubmed e SciELO. A pesquisa não foi limitada a um período e incluiu todos os artigos das bases de dados.

**Síntese dos dados:** A SPW é uma síndrome genética rara, resultante da perda do imprinting gênico expresso no cromossomo paterno 15q11-q13, sendo caracterizada por alterações endocrinológicas, como deficiência de hormônio de crescimento, obesidade, insuficiência adrenal central, hipotireoidismo, hipogonadismo, além de alterações comportamentais e déficit intelectual. Há outras comorbidades associadas, como distúrbios de sono, escoliose, constipação, problemas dentários e alterações de coagulação. O protocolo de seguimento da SPW do Instituto da Criança da Universidade de São Paulo se baseia em quatro pilares principais: dieta, exercício físico, terapia com hormônio de crescimento humano recombinante (rhGH) e manejo comportamental e cognitivo. A dieta deve ser restrita a 900 kcal/dia, de acordo com a Pirâmide Alimentar do Prader-Willi, e o exercício físico deve ser diário, aeróbico e postural. A terapia com rhGH é fortemente recomendada pela literatura científica internacional e deve ser iniciada assim que for realizado o diagnóstico da síndrome. O manejo do comportamento é realizado com estratégias para estabelecer rotina e regras.

## ABSTRACT

**Objective:** To carry out a review about Prader-Willi Syndrome based on the most recent data about the subject and to give recommendation for the general pediatricians for early diagnoses and follow-up.

**Data sources:** Scientific articles in the PubMed and SciELO databases. The research was not limited to a specific time period and included all articles in such databases.

**Data synthesis:** The Prader-Willi Syndrome (PWS) is a rare genetic disorder resulting from the loss of imprinted gene expression within the paternal chromosome 15q11-q13. PWS is characterized by endocrine abnormalities, such as growth hormone (GH) deficiency, obesity, central adrenal insufficiency, hypothyroidism, hypogonadism and complex behavioral and intellectual difficulties. PWS individuals also may present other comorbidities, such as sleep disorders, scoliosis, constipation, dental issues and coagulation disorders. The follow-up protocol of the Children's Institute at Universidade de São Paulo is based on four main pillars: diet, exercise, recombinant human growth hormone (rhGH) therapy and behavioral and cognitive issues. The diet must include a caloric restriction of 900 kcal/day, according to the Prader-Willi Eating Pyramid and exercise plan is focused on daily aerobic exercises and postural therapy. The rhGH therapy is highly recommended by the international scientific literature and must be started as soon as the diagnostic is made. The management of behavioral issues is based on strategies to establish routine and rules.

\*Autor correspondente. E-mail: carol.passone@gmail.com (C.B.G. Passone).

<sup>a</sup>Instituto da Criança, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>b</sup>Instituto de Ciências Biomédicas, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>c</sup>Instituto Central do Hospital das Clínicas, São Paulo, SP, Brasil.

Recebido em 02 de fevereiro de 2017; aprovado em 12 de maio de 2017; disponível on-line em 12 de setembro de 2018.

**Conclusões:** Se a SPW se tornar mais familiar ao pediatra geral, o diagnóstico e o tratamento começarão mais precocemente, o que irá melhorar a qualidade de vida e os cuidados desses pacientes.

**Palavras-chave:** Síndrome de Prader-Willi; Hormônio de crescimento; Comportamento; Dieta; Tratamento.

**Conclusions:** If the general pediatrician becomes more familiar with PWS, the diagnosis and treatment will start earlier, which is essential to improve the quality of life and care for these individuals.

**Keywords:** Prader-Willi Syndrome; Growth hormone; Behavior; Diet; Treatment.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome de Prader-Willi (SPW) é um distúrbio genético raro que resulta da perda da expressão gênica no cromossomo paterno 15q11-q13. Sua taxa de prevalência é 1/10-30.000, sendo caracterizada por anormalidades endocrinológicas devido à insuficiência hipotalâmica, hipofisária e dificuldades físicas, comportamentais e intelectuais complexas.<sup>1</sup>

Atualmente, a maioria dos países em desenvolvimento pode chegar a um diagnóstico precoce, com cerca de 8,6 semanas de vida,<sup>2</sup> porém mesmo em centros de referência a média do diagnóstico ocorre aos 3,9 anos. O propósito dos critérios diagnósticos clínicos mudou nas últimas décadas.<sup>3</sup> Em 1993, quando os testes genéticos ainda eram muito limitados, criou-se um consenso que serviu de orientação para o diagnóstico, conhecido como o critério de HOLM.<sup>4</sup> Gunay Aaygun et al., em 2001, objetivando um diagnóstico precoce, propôs características suficientes da SPW que deveriam levar à solicitação do teste de DNA: hipotonia com sucção débil abaixo de 2 anos de idade, hipotonia com história de sucção débil e atraso global de desenvolvimento entre 2 e 6 anos de idade e hiperfagia e comprometimento cognitivo após os 6 anos de idade.<sup>3</sup> Como os aspectos da síndrome podem não ser específicos ou aparecer apenas com o tempo, os critérios clínicos podem muitas vezes não identificar casos de SPW. No entanto, nas últimas décadas, testes genéticos moleculares foram disponibilizados para o diagnóstico definitivo da SPW, e os critérios clínicos foram reconhecidos como uma triagem inicial para a indicação do teste genético.<sup>3</sup>

Três diferentes mecanismos genéticos podem levar à SPW: a deleção paterna na região cromossômica 15q11-q13, que ocorre em aproximadamente 70% dos casos; disomia uniparental materna do cromossomo 15 (UPD15), presente em aproximadamente 25% dos indivíduos afetados, enquanto cerca de 2% dos pacientes com SPW apresentam padrão anormal de metilação e expressão gênica<sup>15</sup>. Esses pacientes apresentam um defeito no centro de *imprinting*. O risco de recorrência em deleção e casos de UPD é menor que 1%, enquanto nas famílias em que o paciente apresenta defeito de imprinting, pode chegar a 50%.<sup>5,6</sup> Portanto, a identificação do mecanismo gênico em cada paciente é mandatória para o aconselhamento genético e depende da eficiência e confiabilidade do teste genético.

Uma estratégia eficiente para o diagnóstico de rotina dos pacientes com SPW consiste na análise da metilação, que permite o diagnóstico de 99% dos pacientes com SPW e não requer amostras parentais. Em pacientes com padrão de metilação e cromossomos normais, recomenda-se uma reavaliação clínica para determinar se são indicadas investigações adicionais no DNA.

A SPW é a principal causa genética da obesidade em crianças, e a sua abordagem inicial pode melhorar a qualidade dos cuidados, podendo proporcionar a esses indivíduos uma perspectiva de vida melhor.

## HISTÓRIA NATURAL E MANIFESTAÇÕES

O peso, o comprimento e o índice de massa corporal (IMC) de lactentes com SPW costumam estar na faixa normal ao nascimento, porém evoluem com hipotonia associada a deficiências de sucção e alimentação, bem como déficit de crescimento.

De acordo com Miller, existem sete fases nutricionais diferentes para as quais os indivíduos com SPW normalmente progridem. Na fase pré-natal (fase 0), há movimentos fetais reduzidos e restrição de crescimento. Do nascimento até os 9 meses de idade (fase 1a), o lactente é hipotônico, tem problemas de alimentação e apetite reduzido. Após esse período, os pacientes começam a ganhar peso progressivamente. Apesar de uma ingestão calórica normal, eles ganham peso devido à redução do metabolismo (fase 1b: 9 meses a 2 anos, fase 2a: 2 a 4,5 anos). Após 4,5 anos (fase 2b), o aumento de peso se associa ao aumento do interesse pela comida, mas não à hiperfagia. Por volta dos 8 anos de idade, se estabelece a hiperfagia, caracterizada pela procura de alimentos e falta de saciedade. Alguns indivíduos com SPW progridem para a fase 4 na vida adulta, quando há algum grau de saciedade.<sup>7</sup>

Na primeira infância, há atrasos no desenvolvimento motor e de linguagem, com os marcos alcançados em média no dobro da idade normal. Deficiências intelectuais e/ou de aprendizagem são variáveis e geralmente evidentes quando a criança atinge idade escolar.<sup>8</sup>

## ENDOCRINOPATIAS

Pacientes com SPW podem apresentar vários distúrbios endócrinos diferentes, sendo a maioria deles causados por insuficiência hipotalâmica hipofisária.

### Deficiência de rhGH

O fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) e a proteína 3 de ligação do fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBP-3) têm valores baixos em pacientes com SPW, e ocorre deficiência do hormônio de crescimento (GH – *growth hormone*) em 40 a 100% das crianças.<sup>9</sup>

O GH é um agente anabólico que aumenta a massa corporal magra (LBM) e diminui a massa gorda em uma variedade de condições. Recomenda-se discutir a terapia com rhGH no momento do diagnóstico, sendo que o teste de GH não é obrigatório antes do início do tratamento com o mesmo.<sup>7</sup> Um dos motivos mais importantes para tratar pacientes com SPW com rhGH é a melhora da composição corporal, aumento da massa magra e redução da massa gorda, uma vez que a história natural da SPW mostra aumento progressivo da massa gorda com a idade.<sup>10,11</sup>

A terapia com rhGH em combinação com um estilo de vida saudável permite neutralizar o curso clínico da SPW ao prevenir a obesidade, uma grande ameaça para esses pacientes.

Outro importante ganho com a terapia com rhGH é o efeito positivo nos marcadores de desenvolvimento, como QI verbal, comunicação adaptativa, habilidades cognitivas e linguagem.<sup>12,13</sup> As crianças que iniciaram o tratamento antes dos 12 meses de idade apresentaram QIs não-verbais e QI-compostos mais altos do que as crianças que iniciaram o tratamento entre 1 e 5 anos de idade.<sup>14</sup>

A terapia com rhGH não demonstrou nenhum efeito adverso nos parâmetros de glicose, perfil lipídico, densidade mineral óssea ou pressão arterial, embora os níveis de insulina, HOMA-IR e IGF-1 possam aumentar, como esperado, durante a terapia. Não houve correlação clara entre a terapia com rhGH e o desenvolvimento de escoliose, mas recomenda-se acompanhamento rigoroso por sua alta prevalência na SPW, especialmente durante a puberdade.<sup>11,12</sup>

A reposição do GH em crianças com SPW tem benefícios e riscos bem definidos, embora os dados se limitem a adultos com SPW.<sup>15</sup> Relatos de tratamento com rhGH em adultos com SPW indicam melhora na composição corporal, com aumento de massa magra, redução da gordura corporal total, adiposidade subcutânea e gordura visceral, mas discreto aumento na glicemia de jejum após 12 meses de tratamento.<sup>16</sup>

Os critérios de exclusão para início da terapia com rhGH em pacientes com SPW incluem obesidade grave, diabetes não controlada, apneia obstrutiva do sono grave não tratada, câncer ativo

e psicose ativa. Bebês e crianças com SPW devem começar com uma dose diária de 0,5 mg/m<sup>2</sup>/dia, com ajustes subsequentes para 1,0 mg/m<sup>2</sup>/dia a cada 3-6 meses, de acordo com a resposta clínica. Adultos com SPW devem receber dose inicial de 0,1 a 0,2 mg/dia. A subsequente titulação da dose deve basear-se em resposta clínica, idade e níveis de IGF-I adequados ao sexo na faixa de 0 a +2 SDS.<sup>17</sup>

### Insuficiência Adrenal Central

Em um estudo com 25 crianças com SPW selecionadas aleatoriamente, realizado por van Wijngaarden et al., 60% delas apresentaram insuficiência adrenal central, embora tivessem níveis normais de cortisol salivar matinal. Isso sugere que a insuficiência adrenal se torna aparente apenas em condições de estresse. Portanto, recomenda-se monitorar os níveis de cortisol antes de iniciar o tratamento com rhGH e avaliá-lo nas situações de grave comorbidade. Van Wijngaarden et al. também sugeriram que a hidrocortisona deveria ser usada durante fase aguda de doenças graves que acometam o paciente (Tabela 1).<sup>18</sup>

### Hipotireoidismo

O hipotireoidismo, particularmente de origem central, está presente na SPW, tendo sido documentado em até 25% desses indivíduos.

Em geral, a função tireoidiana é normal no nascimento e o tratamento não deve ser rotineiramente prescrito para jovens com a síndrome. É importante realizar a triagem da função tireoidiana regularmente, pois o hipotireoidismo pode contribuir para o atraso no desenvolvimento psicomotor, prejudicar o crescimento linear na infância e aumentar a massa adiposa e a hipotonía.<sup>19</sup>

### Hipogonadismo

O hipogonadismo é muito comum entre pacientes com SPW, e sua apresentação é extremamente variável. Geralmente apresenta-se como hipoplasia genital, puberdade atrasada, desenvolvimento puberal incompleto e infertilidade, mas puberdade precoce e pubarca prematura também podem ocorrer.

A sua etiologia na SPW é heterogênea e se deve a uma combinação de disfunção hipotalâmica e gonadal primária, além dos hormônios sexuais (testosterona e estradiol) geralmente encontrarem-se abaixo do normal.

Embora os benefícios da reposição de hormônios sexuais no hipogonadismo sejam bem conhecidos, existem poucos relatos na literatura e ainda não há consenso sobre quando ou como isso deve ser feito.<sup>20</sup>

### Obesidade

A obesidade e suas complicações são as principais causas de morbidade e mortalidade em indivíduos com SPW. Evidências sugerem base hipotalâmica e resposta neural anormal à ingestão

de alimentos.<sup>21</sup> Na SPW resposta da saciedade é atrasada, reduzida ou ausente aos alimentos.<sup>22</sup> A etiologia da obesidade é atribuída principalmente a um baixo metabolismo basal e a um nível circulante elevado de grelina do que a um aumento da ingesta calórica.<sup>23</sup>

**Tabela 1** Timeline de manutenção de saúde para crianças com a Síndrome de Prader-Willi.

Monitoramento laboratorial/ Intervenções	Período	Recomendações
IGF-1 IGFBP3	Aos 3 meses e, depois de iniciar a terapia com rhGH, a cada 4-6 meses	Manter os níveis entre +1 e +2 SD de IGF-1 durante terapia com GH
TSH T4 livre	A cada 12 meses	Na presença de níveis anormais, monitoramento mais rigoroso.
Perfil glicêmico (glicose, insulina)	A cada 4-6 meses	Considerar o uso de metformina para o sexo feminino. Considerar Hb1Ac e OGTT em caso de resistência à insulina.
ACTH e níveis de cortisol	Antes de iniciar a terapia com rhGH e em outras situações de grave comorbidade	Aconselha-se a usar corticosteroides em todos os pacientes para situações de estresse orgânico (período de cirurgia ou doença sistêmica).  Ataque com 50 mg/m <sup>2</sup> de hidrocortisona  Manutenção: 100 mg/m <sup>2</sup> /dia de hidrocortisona
Colesterol e triglicérides	A cada 6-12 meses	A depender do peso, dos níveis e da dieta
Polissonografia	A cada 6-12 meses	Também na presença de ganho de peso anormal, ronco, sintomas diurnos ou baixo desempenho escolar.
Avaliação ortopédica	Uma vez por ano	Pesquisar escoliose.
Check-up dentário	A cada 6 meses	Ensinar o cuidado com os dentes em uma idade jovem. Os dentes devem ser escovados duas vezes por dia, começando assim que o primeiro aparecer.

O peso máximo em portadores de SPW geralmente é alcançado no final da adolescência e início da idade adulta. Para esses pacientes, a incerteza e a oportunidade relacionadas ao consumo de alimentos são uma fonte constante de estresse. Assim, apresentam sinais de ansiedade e outros sintomas de estresse quando responsáveis por sua própria regulação alimentar. A principal implicação desses achados para o manejo da SPW é que a supervisão do ambiente alimentar é criticamente importante. Aconselhamento precoce, restrição calórica e recomendações dietéticas podem ajudar a manter uma relação peso/altura normal.<sup>7</sup>

Até o momento, a intervenção farmacológica com inibidores de apetite (sibutramina), agentes antiabsorção (orlistat), topiramato ou agonista do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) têm sido ineficaz em pacientes com a síndrome.<sup>24</sup>

Uma pequena série de relatos de casos reportou sucesso em curto prazo com cirurgia bariátrica em casos de SPW. Os resultados sugerem pouca justificativa para submeter esses pacientes aos riscos potenciais de intervenções cirúrgicas, além do risco de ruptura gástrica. A melhor recomendação de controle de peso nos casos de obesidade grave inclui dietas de redução supervisionada de energia com suplementação de vitaminas/minerais, acesso restrito a alimentos e rotina diária de exercícios.<sup>25</sup>

### Intolerância à glicose e diabetes melito

Até 25% dos adultos com SPW apresentavam diabetes tipo 2.<sup>26</sup> Em um estudo multicêntrico conduzido com 274 pacientes com a síndrome foi detectado alteração glicêmica em 24,4% da amostra e significativamente associada a idade, IMC e HOMA-IR. Este estudo atesta uma forte correlação entre o surgimento de alterações no metabolismo da glicose, obesidade e envelhecimento.<sup>27</sup>

### QUESTÕES COMPORTAMENTAIS E COGNIÇÃO

Indivíduos com SPW têm suas habilidades cognitivas, de comunicação e sociais prejudicadas. Eles podem ter comportamento compulsivo, manipulador e controlador, incluindo teimosia, episódios de birras e dificuldades com mudanças de rotinas. Também apresentam deficiência intelectual leve, com um QI médio de aproximadamente 65–70.<sup>28</sup>

Um estudo comparou imagens de ressonância magnética do cérebro e habilidades cognitivas e mostrou redução dos giros corticais principalmente nos lobos frontal, temporal e parietal, independentemente do subtipo genético. Houve forte correlação entre as alterações nessas regiões cerebrais e o comprometimento verbal e baixo escore de QI no grupo com

SPW. As áreas corticais parietais frontais estão implicadas na função cognitiva, que inclui memória, regulação da atenção e linguagem.<sup>29</sup>

Portadores da síndrome são propensos a problemas comportamentais mais graves e até 85% apresentam escores clinicamente elevados em questionários de avaliação comportamental. Apresentam altos índices de sintomas obsessivo-compulsivos, podendo estar relacionados a excesso de acumulação, rituais repetitivos, fala excessiva e *skin-picking*. Dentre esses, *skin-picking* parece ser o mais comum, com início na primeira infância.<sup>30</sup> Comportamento agressivo é frequente e acessos de raiva ocorrem em 88% dos indivíduos com idade entre 4 e 16 anos, mas gravidade desses problemas varia amplamente.<sup>31</sup>

Estudos sugerem uma forte associação entre SPW e psicose atípica. Os episódios relatados tiveram, em geral, início súbito e muitas vezes incluíam características depressivas, com boa resposta à farmacoterapia e hospitalização.<sup>32</sup>

O comportamento repetitivo e ritualístico de indivíduos com SPW pode ser diferente do que se observa no Transtorno Obsessivo-Compulsivo, mas pode guardar semelhanças com as características do Transtorno do Espectro Autista (TEA).<sup>33,34</sup> A denominação “sintomatologia autista” pode ser apropriada quando nos referimos aos comportamentos compulsivos e à falta de habilidades sociais na SPW.<sup>35</sup>

A ocitocina intranasal para o controle comprotamental nessa síndromesurgiu como uma possibilidade de tratamento, mas os benefícios e riscos ainda são desconhecidos.<sup>35</sup>

## OUTRAS MANIFESTAÇÕES

### Distúrbios do sono

Os distúrbios do sono são frequentemente associados à SPW. Sonolência diurna excessiva (SDE) é a condição mais comum, seguida por apneia obstrutiva do sono e sintomas semelhantes à narcolepsia. Obesidade e disfunção hipotalâmica podem, juntas, ser responsáveis pelas anormalidades primárias da ventilação durante o sono e determinar os sintomas da SDE.<sup>36</sup>

Em indivíduos com a síndrome, diferentemente da população geral, a SDE não é totalmente justificada pela apneia obstrutiva do sono.

Transtornos do sono SDE e REM juntos são descritos na síndrome da narcolepsia. Na SPW, os sintomas narcolépticos se devem principalmente à disfunção hipotalâmica, uma vez que os vestígios genéticos da síndrome narcoléptica clássica não são encontrados na SPW.<sup>37</sup>

Estudos de polissonografia de pernoite são recomendados para crianças com ganho de peso anormal, roncos e aparecimento

de sintomas diurnos ou baixo desempenho escolar.<sup>36</sup> O acompanhamento dos distúrbios do sono em pacientes com SPW pode ser feito por meio de questionários bem estabelecidos sobre o assunto, voltados para distúrbios específicos.

A SDE pode ser tratada com estimulantes do sistema nervoso central, como metilfenidato ou modafinil, após avaliação clínica completa. A apneia obstrutiva do sono deve ser tratada com aparelhos orais, dispositivos de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP ou BiPAP), ou adenoamigdalectomia.

### Escoliose

A escoliose é comum em crianças com SPW, com prevalência entre 30 e 70%. Essa alta taxa pode ser explicada em parte pela hipotonia e obesidade.<sup>38</sup> A escoliose em crianças com SPW ocorre em dois picos de idade. Quando presente antes dos 4 anos de idade, está mais provavelmente relacionada à hipotonia, enquanto o segundo pico, por volta dos 10 anos de idade, costuma ser idiopático.

Quanto mais cedo a alteração na curva da coluna vertebral for detectada, melhores as possibilidades de tratamento com órtese e cirurgia. Esta é indicada em casos de escoliose-cifose severa de início precoce em adolescentes próximos à maturidade esquelética. As complicações cirúrgicas são: risco de paraplegia (20%) e outros problemas importantes (30% de infecções profundas, pneumonia, *hook-out*).<sup>39</sup>

### Problemas gastrointestinais

Há poucos estudos que investigam a função gastrointestinal de indivíduos com SPW. Alguns reportaram esvaziamento gástrico normal ou lento na síndrome. Eventos graves, com ruptura gástrica e necrose, seguidos de morte têm sido relatados e podem ser atribuídos ao esvaziamento gástrico lento e ausência de vômito.<sup>40,41</sup>

A incidência de constipação é de cerca de 40% em pacientes adultos com SPW, sendo consideravelmente maior do que o relatado na população geral. A prevalência de fezes palpáveis no reto e tempo prolongado de trânsito gastrointestinal também é maior.<sup>42</sup>

### Distúrbios de coagulação

Embora eventos tromboembólicos (ETs) tenham sido relatados recentemente em pacientes com SPW, não há diretrizes específicas para a sua profilaxia nessa população. Recomenda-se que pacientes internados sejam avaliados quanto ao risco de ET e recebam profilaxia mecânica (deambulação frequente precoce, meias de compressão, dispositivos de compressão pneumática intermitente e bombas venosas), uma vez que neutralizam a maioria dos componentes da tríade de Virchow e não se associam a qualquer risco de sangramento. Profilaxia mecânica e farmacológica combinada deve ser considerada apenas em pacientes com SPW com alto risco de ET.

## Problemas dentários

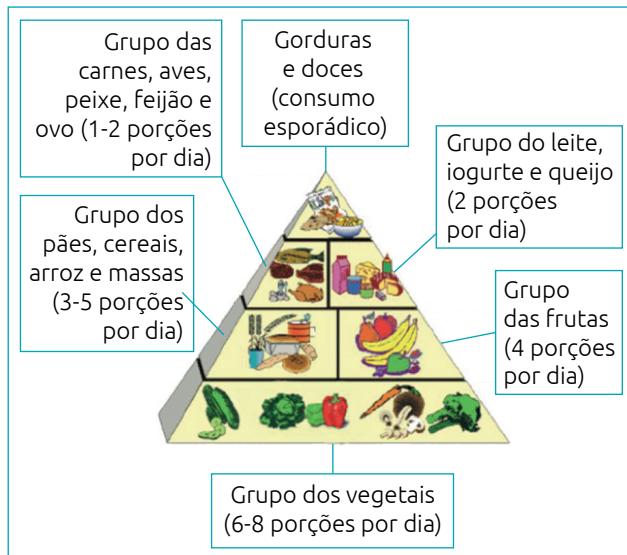
Problemas dentários são muito comuns na SPW. Pacientes apresentam redução na taxa de fluxo salivar e aumento na quantidade de íons salivares e proteínas. A saliva se torna espessa, adere aos dentes e abriga bactérias que causam cárie dentária e doença periodontal.<sup>43</sup>

## RECOMENDAÇÕES

O tratamento oferecido no Departamento de Endocrinologia Pediátrica do Instituto da Criança da Universidade de São Paulo para esses pacientes é pautado por um protocolo de acompanhamento com quatro pilares principais: dieta (Figura 1), exercícios, terapia com rhGH e questões comportamentais e cognitivas, destacadas na Tabela 2 e em um cronograma de manutenção de saúde para crianças com SPW (Tabela 1).

## CONCLUSÃO

A Síndrome de Prader-Willi é uma doença genética rara, ainda que seja a principal causa genética de obesidade em crianças. O diagnóstico precoce pode prevenir complicações e melhorar a qualidade dos cuidados ao longo da vida dos pacientes. O tratamento se baseia em quatro pilares principais: dieta, exercício, terapia com rhGH e estratégias comportamentais.



**Figura 1** A pirâmide alimentar de Prader-Willi é dividida em cinco grupos: na base, fica o grupo dos vegetais (6-8 porções por dia). Acima dos vegetais, fica o grupo dos pães, cereais, arroz e massas (3-5 porções por dia) e, ao lado, o grupo das frutas (4 porções por dia). O grupo de leite, iogurte e queijo (2 porções por dia) fica ao lado do grupo das carnes, aves, peixe, feijão e ovo (1-2 porções por dia). No topo da pirâmide, ficam as gorduras e os doces, que devem ser consumidos apenas esporadicamente (reprodução da figura autorizada por [www.pwsausa.org](http://www.pwsausa.org)).<sup>45</sup>

**Tabela 2** Pilares do tratamento para crianças com a Síndrome de Prader-Willi.

Dieta	Terapia com GH	Plano de exercícios	Estratégias comportamentais e cognitivas
Iniciar com 900 calorias/dia; alguns pacientes precisam ingerir apenas 200-650 calorias	Começar aos 3 meses de vida	1-2 horas de exercícios por dia	Certifique-se de que eles entendam o que lhes é dito: expectativas e regras.
Restringir porções, de acordo com a pirâmide de alimentação de Prader-Willi (Figura 1)	Não é necessário fazer o teste de estímulo do GH ou qualquer outro exame antes dos 4 anos de idade (se não houver problemas respiratórios. Após essa idade, é necessário realizar polissonografia)	Foco em aeróbicos, força e resistência	Use sugestões verbais e outras (timers, horários com imagens)
Dieta cetogênica pode ser uma opção em pacientes que não perdem peso.		Trabalhar músculos	Seja concreto nas palavras para evitar mal-entendidos e ressentimentos.
Controlar ansiedade e compulsão			Seja realista em termos de expectativas sobre deveres de casa e trabalhos de escola
"No hope, no doubt, no disappointment" (horários para as refeições)	Dose inicial de 0,5 mg/m <sup>2</sup> /dia e manutenção de 1 mg/m <sup>2</sup> /dia	Melhorar hipotonia	Use n-acetilcisteína para skin-picking (200-1200 mg/dia)
	Adultos: 0,5 mg/dia		Seja direto/seja conciso
			Compulsão/agressividade: pode precisar de avaliação psiquiátrica

Se o pediatra geral se familiarizar mais com a SPW, a probabilidade de o diagnóstico ocorrer será maior e, portanto, o tratamento começará mais cedo. Isso pode melhorar a qualidade de vida desses indivíduos e dos cuidados a eles dirigidos.

## Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

## Conflito de interesses

Os autores declararam não haver conflito de interesses.

## REFERÊNCIAS

1. Griggs JL, Sinnayah P, Mathai ML. Prader-Willi syndrome: From genetics to behaviour, with special focus on appetite treatments. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;59:155-72.
2. Lioni T, 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;167A:371-8.
3. Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics*. 2001;108:E92.
4. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics*. 1993;91:398-402.
5. Varela MC, Kok F, Setian N, Kim CA, Koiffmann CP. Impact of molecular mechanisms, including deletion size, on Prader-Willi syndrome phenotype: study of 75 patients. *Clin Genet*. 2005;67:47-52.
6. Saitoh S, Buiting K, Cassidy SB, Conroy JM, Driscoll DJ, Gabriel JM, et al. Clinical spectrum and molecular diagnosis of Angelman and Prader-Willi syndrome patients with an imprinting mutation. *Am J Med Genet*. 1997;68:195-206.
7. Miller JL. Approach to the child with Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3837-44.
8. Rice LJ, Einfeld SL. Cognitive and behavioural aspects of Prader-Willi syndrome. *Curr Opin Psychiatry*. 2015;28:102-6.
9. Bridges N. What is the value of growth hormone therapy in Prader Willi syndrome? *Arch Dis Child*. 2014;99:166-70.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
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. Butler MG, Smith BK, Lee J, Gibson C, Schmoll C, Moore WV, et al. Effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi Syndrome. *Growth Horm IGF Res*. 2013;23:81-7.
16. Kuppens RJ, Bakker NE, Siemensma EP, Wijngaarden RF, Donze SH, Festen DA, et al. Beneficial effects of growth hormone in young adults with Prader-Willi syndrome: a 2-year cross-over trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:4110-6.
17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Human growth hormone Treatment for Prader-Willi Syndrome in adolescent and adult patients: clinical evidence, safety, and guidelines. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015.
18. Wijngaarden RF, Otten BJ, Festen DA, Joosten KF, Jong FH, Sweep FC, et al. High prevalence of central adrenal insufficiency in patients with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1649-54.
19. Sharkia M, Michaud S, Berthier MT, Giguère Y, Stewart L, Deladoëy J, et al. Thyroid function from birth to adolescence in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr*. 2013;163:800-5.
20. Eldar-Geva T, Hirsch HJ, Benarroch F, Rubinstein O, Gross-Tsur V. Hypogonadism in females with Prader-Willi syndrome from infancy to adulthood: variable combinations of a primary gonadal defect and hypothalamic dysfunction. *Eur J Endocrinol*. 2010;162:377-84.
21. Goldstone AP. Prader-Willi syndrome: advances in genetics, pathophysiology and treatment. *Trends Endocrinol Metab*. 2004;15:12-20.
22. Hinton EC, Holland AJ, Gellatly MS, Soni S, Patterson M, Ghatei MA, et al. Neural representations of hunger and satiety in Prader-Willi syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30:313-21.
23. Parigi A, Tschoop M, Heiman ML, Salbe AD, Vozarova B, Sell SM, et al. High circulating ghrelin: a potential cause for hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:5461-4.
24. Salehi P, Hsu I, Azen CG, Mittelman SD, Geffner ME, Jeandron D. Effects of exenatide on weight and appetite in overweight adolescents and young adults with Prader-Willi syndrome. *Pediatr Obes; Epub* 2016 Apr 13.
25. Scheimann AO, Butler MG, Gourash L, Cuffari C, Klish W. Critical analysis of bariatric procedures in Prader-Willi Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46:80-3.

26. Diene G, Mimoun E, Feigerlova E, Caula S, Molinas C, Grandjean H, et al. Endocrine disorders in children with Prader-Willi syndrome — data from 142 children of the French database. *Horm Res Paediatr.* 2010;74:121-8.
27. Fintini D, Grugni G, Bocchini S, Brufani C, Di Candia S, Corrias A, et al. Disorders of glucose metabolism in Prader-Willi syndrome: Results of a multicenter Italian cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016;26:842-7.
28. Dykens EM, Hodapp RM, Walsh KK, Nash LJ. Profiles, correlates, and trajectories of intelligence in Prader-Willi syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1992;31:1125-30.
29. Lukoshe A, Hokken-Koelega AC, Lugt A, White T. Reduced cortical complexity in children with Prader-Willi Syndrome and its association with cognitive impairment and developmental delay. *PLoS One.* 2014;9:e107320.
30. Kates WR, Ikuta I, Burnette CP. Gyration patterns in monozygotic twin pairs varying in discordance for autism. *Autism Res.* 2009;2:267-78.
31. Dykens E, Shah B. Psychiatric disorders in Prader-Willi syndrome: epidemiology and management. *CNS Drugs.* 2003;17:167-78.
32. Clarke DJ. Prader-Willi syndrome and psychoses. *Br J Psychiatry.* 1993;163:680-4.
33. Dimitropoulos A, Schultz RT. Autistic-like symptomatology in Prader-Willi syndrome: a review of recent findings. *Curr Psychiatry Rep.* 2007;9:159-64.
34. Greaves N, Prince E, Evans DW, Charman T. Repetitive and ritualistic behaviour in children with Prader-Willi syndrome and children with autism. *J Intellect Disabil Res.* 2006;50:92-100.
35. Kuppens RJ, Donze SH, Hokken-Koelega AC. Promising effects of oxytocin on social and food-related behaviour in young children with Prader-Willi Syndrome: a randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;85:979-87.
36. Bruni O, Verrillo E, Novelli L, Ferri R. Prader-Willi syndrome: sorting out the relationships between obesity, hypersomnia, and sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16:568-73.
37. Camfferman D, McEvoy RD, O'Donoghue F, Lushington K. Prader Willi Syndrome and excessive daytime sleepiness. *Sleep Med Rev.* 2008;12:65-75.
38. Wijngaarden RF, Klerk LW, Festen DA, Hokken-Koelega AC. Scoliosis in Prader-Willi syndrome: prevalence, effects of age, gender, body mass index, lean body mass and genotype. *Arch Dis Child.* 2008;93:1012-6.
39. Kroonen LT, Herman M, Pizzutillo PD, Macewen GD. Prader-Willi Syndrome: clinical concerns for the orthopaedic surgeon. *J Pediatr Orthop.* 2006;26:673-9.
40. Arenz T, Schwarzer A, Pfluger T, Koletzko S, Schmidt H. Delayed gastric emptying in patients with Prader Willi Syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23:867-71.
41. Stevenson DA, Heinemann J, Angulo M, Butler MG, Loker J, Rupe N, et al. Gastric rupture and necrosis in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45:272-4.
42. Kuhlmann L, Joensson IM, Froekjaer JB, Krogh K, Farholt S. A descriptive study of colorectal function in adults with Prader-Willi Syndrome: high prevalence of constipation. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:63.
43. Hart PS. Salivary abnormalities in Prader-Willi syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;842:125-31.
44. Pwsausa.org [homepage on the internet]. USA Prader Willi Syndrome Association [cited 2016 Nov 16]. Available from: <http://www.pwsausa.org/>