

**C**ATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS  
SE 08/2017**

**Somatropina para o tratamento da  
síndrome de Prader-Willi**

**Belo Horizonte  
Março - 2017**

**Faculdade de Farmácia - UFMG  
Dep. de Farmácia Social  
[www.cates.org.br](http://www.cates.org.br)**

**UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MINAS GERAIS**



2017. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E  
EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte - MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Jéssica Barreto dos Santos  
Mestre em Medicamentos e  
Assistência  
Farmacêutica/UFMG  
CCATES/UFMG

## RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Somatropina

**Indicação na bula:** Deficiência de crescimento causada por insuficiência de hormônio de crescimento; deficiência de crescimento em meninas, causada por disgenesia gonadal (Síndrome de Turner); deficiência de crescimento em crianças pré-púberes devido a doença renal crônica; deficiência de crescimento em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional e que não conseguiram recuperar a estatura até os 2 anos de idade, deficiência de crescimento em crianças causada pela Síndrome de Noonan e adultos com deficiência do hormônio do crescimento.

**Pergunta:** Somatropina é eficaz e segura para o tratamento da Síndrome de Prader-Willi?

**Evidências:** Foram incluídos dois estudos que avaliaram o tratamento com somatropina. Em indivíduos adultos com Síndrome de Prader-Willi, a terapia com hormônio de crescimento durante 12 meses levou a diminuição da massa corporal gorda, visceral e adiposidade subcutânea e o aumento da massa corporal magra. Alterações semelhantes na massa corporal gorda e massa corporal magra foram encontradas em estudos mais longos. Houve um pequeno aumento na glicemia de jejum e uma tendência para o aumento da insulina em jejum e resistência à insulina. O evento adverso mais comum relatado foi edema. Outros eventos adversos além das alterações na homeostase da glicose, foram mialgias e cefaleia. Outro estudo relata que quatro ensaios clínicos randomizados demonstraram que o uso de hormônio do crescimento melhorou o desenvolvimento mental e motor dos lactentes, aumentando a sua força física, muscular e sua linguagem e dois ensaios clínicos randomizados demonstraram melhora da funcionalidade física e da força da parede torácica em crianças. Os estudos de séries de casos demonstraram que o uso de hormônio do crescimento pode melhorar a função motora de lactentes, crianças e adultos com Síndrome de Prader-Willi. Uma combinação de tratamento com hormônio do crescimento e

treinamento físico pode ser apropriada para melhorar o desenvolvimento motor, especialmente em lactentes.

**Conclusões:** Tratamento com hormônio de crescimento diminuiu a massa gorda corporal, aumentou a massa magra e melhorou a função motora em adultos. Também melhorou o desenvolvimento mental e motor dos lactentes, além de aumentar a funcionalidade física e a força da parede torácica em crianças.

## CONTEXTO

A síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma doença genética, caracterizada pela ausência de genes expressos paternalmente na região cromossômica 15q11-13 devido a deleção, dissomia materna, defeito de impressão ou translocação cromossômica <sup>(1-5)</sup>.

**1-População acometida:** Indivíduos com Síndrome de Prader-Willi.

**2-Prevalência/Incidência:** A SPW é um distúrbio raro e a prevalência é estimada entre 1: 10.000 e 1: 30.000 <sup>(3)</sup>. A deleção é encontrada em aproximadamente 70% dos pacientes com SPW e a dissomia materna em 25% a 30% dos pacientes <sup>(6)</sup>.

**3-Curso da doença:** Trata-se de uma doença multissistêmica complexa, caracterizada por uma variedade de defeitos físicos, cognitivos e comportamentais <sup>(4,7)</sup>. As características incluem hipotonia, fraqueza muscular, hipogonadismo, obesidade, baixa estatura, problemas comportamentais e deficiência intelectual <sup>(3,4)</sup>. Os pacientes com SPW apresentam um aumento da massa corporal gorda, diminuição da massa corporal magra e diminuição da densidade mineral óssea. Deficiências do hormônio de crescimento em graus variados são frequentemente observadas em pacientes com SPW <sup>(4,7)</sup>. A escoliose foi encontrada em alguns pacientes com SPW <sup>(8)</sup>.

## DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

**1-Nome da tecnologia:** Norditropin Nordiflex ®

**2-Princípio ativo:** Somatropina

**3-Registro na ANVISA:**

Sim, para esta indicação. Registro:117660006. Validade: 06/2021.

- Deficiência de crescimento causada por insuficiência de hormônio de crescimento;
- Deficiência de crescimento em meninas, causada por disgenesia gonadal (Síndrome de Turner);
- Deficiência de crescimento em crianças pré-púberes devido a doença renal crônica;
- Deficiência de crescimento em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG) e que não conseguiram recuperar a estatura até os 2 anos de idade.
- Deficiência de crescimento em crianças causada pela Síndrome de Noonan;
- Adultos:
  - 1) Início na idade adulta: pacientes que tenham deficiência de hormônio de crescimento isolado ou associado a deficiência múltipla de hormônios (hipopituitarismo), resultante de doença hipofisária, doença hipotalâmica, cirurgia, radioterapia ou trauma; ou
  - 2) Início na infância: pacientes que apresentaram deficiência de hormônio de crescimento durante a infância devido a causas congênitas, genéticas, adquiridas ou idiopáticas <sup>(9)</sup>

As bulas dos medicamentos Genotropin<sup>(10)</sup> e Omnitrope<sup>(11)</sup>, bioequivalentes do Norditropin, explicitam sua indicação para SPW. De acordo com a bula, o tratamento deve ser sempre combinado com uma dieta restritiva em calorias para os pacientes com a SPW. Foram reportadas mortes associadas à utilização do hormônio do crescimento em pacientes pediátricos com SPW que tinham um

ou mais dos seguintes fatores de risco: obesidade grave (aqueles pacientes que excediam relação peso/altura >200%), história de insuficiência respiratória ou apneia do sono ou infecção respiratória não identificada. Pacientes com SPW e um ou mais destes fatores de risco poderão ter um risco maior. Antes do início do tratamento com somatropina pacientes com SPW devem ser avaliados relativamente a obstrução das vias respiratórias superiores, apneia do sono ou infecções respiratórias.

Sim, para outra indicação.

Não, o fabricante não recomenda este medicamento para esta finalidade, pois não há indicação expressa na Bula.

#### 4-Registro em outras agências internacionais:

a) FDA

Sim     Não

- Pediátrico: Tratamento de crianças com insuficiência de crescimento devido à deficiência de hormônio de crescimento, baixa estatura associada à síndrome de Noonan, baixa estatura associada à síndrome de Turner e baixa estatura em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional e que não conseguiram recuperar a estatura entre 2 e 4 anos (1.1)
- Adulto: Tratamento de adultos com deficiência do hormônio de crescimento no início da fase adulta ou no início da infância <sup>(12)</sup>.

b) EMA

Sim     Não

O Norditropin não estava registrado na EMA, portanto foi utilizada a bula do Omnitrope.

Lactentes, crianças e adolescentes

- Distúrbio do crescimento devido à secreção insuficiente do hormônio do crescimento (deficiência de hormônio do crescimento).
- Distúrbio do crescimento associado à síndrome de Turner.
- Distúrbio do crescimento associado à insuficiência renal crônica.
- Distúrbio do crescimento em crianças / adolescentes nascidos pequenos para idade gestacional, que não conseguiram recuperar a estatura aos 4 anos de idade ou mais.
- Síndrome de Prader-Willi (SPW), para melhoria do crescimento e da composição corporal. O diagnóstico de SPW deve ser confirmado por testes genéticos apropriados.

## Adultos

- Terapia de substituição em adultos com deficiência pronunciada de hormônio de crescimento.
- Início adulto: Pacientes com deficiência grave de hormônio de crescimento associada a múltiplas deficiências hormonais como resultado de patologias hipotalâmicas ou hipofisárias conhecidas e que têm pelo menos uma deficiência conhecida de hormônio hipofisário não sendo prolactina. Estes pacientes devem ser submetidos a um teste dinâmico adequado para diagnosticar ou excluir uma deficiência de hormônio de crescimento.
- Início da infância: Pacientes que apresentavam deficiência de hormônio do crescimento durante a infância como resultado de causas congênitas, genéticas, adquiridas ou idiopáticas. Pacientes com deficiência de hormônio do crescimento no início da infância devem ser reavaliadas para a capacidade de secreção do hormônio do crescimento após a conclusão do crescimento longitudinal. Em pacientes com uma elevada probabilidade de persistência da deficiência do hormônio do crescimento, isto é, uma causa congênita ou deficiência de hormônio do crescimento secundária a uma doença ou injúria hipotalâmica-hipofisária <sup>(13)</sup>.

## OPÇÕES DE TRATAMENTO

### 1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

O manejo das manifestações da SPW é dependente da idade e deve incluir tanto a abordagem das consequências da síndrome como a orientação prévia. Recomenda-se a utilização de uma abordagem de equipe, se possível <sup>(12)</sup>.

#### *Lactentes*

- Nutrição adequada para melhor desenvolvimento.
- Tratamento hormonais e cirúrgicos em homens, devido a criptorquidia<sup>1</sup>. Muitos homens com SPW podem se beneficiar do tratamento precoce do hipogonadismo (nos primeiros seis meses de vida) com terapia com testosterona ou tratamento com gonadotropina coriônica humana para melhorar o tamanho do falo e auxiliar na descida testicular no saco escrotal. Além do benefício adicional de melhorar a massa muscular e a força.
- Terapia de reposição com hormônio de crescimento para normalizar a altura, aumentar a massa magra, mobilidade e nível de atividade, e diminuir a massa gorda é padrão de cuidados e pode ser iniciado em qualquer idade. Estudos até agora indicaram que nenhuma idade é demasiado cedo para o tratamento com hormônio de crescimento e quanto mais cedo for iniciado, mais benefícios serão obtidos.
- Avaliação do desenvolvimento e intervenção precoce, incluem fisioterapia.

O diagnóstico precoce e o cuidado multidisciplinar demonstraram reduzir o tempo de internação hospitalar e prevenir a obesidade precoce <sup>(14)</sup>.

#### *Crianças*

- Supervisão rigorosa da ingestão diária de alimentos com base na altura, peso e IMC é necessária para garantir exigências adequadas de energia, limitando o ganho de peso (IMC < 30).

<sup>1</sup> Falha na descida do testículo para o escroto.

- A avaliação e o tratamento do distúrbio do sono são recomendados. O tratamento depende da causa e pode incluir tonsilectomia e adenoidectomia e/ou pressão positiva contínua nas vias aéreas, como na população geral.
- O tratamento com hormônio de crescimento normaliza a altura, aumenta a massa corporal magra, diminui a massa gorda e aumenta a mobilidade, que são benéficas para o controle de peso.
- Planejamento educacional deve ser instigado, e a fonoaudiologia também é necessária para anormalidades de articulação e atrasos.
- Os inibidores da reabsorção da serotonina são úteis para a maioria dos indivíduos com problemas mais graves.
- A diminuição da produção de saliva pode ser tratada com produtos desenvolvidos para o tratamento da boca seca, incluindo pastas dentífricas especiais, géis, colutórios e gomas <sup>(14)</sup>.

#### *Adolescentes e adultos*

- O tratamento da hiperfagia e a prevenção da obesidade são muito semelhantes aos das crianças.
- A dose convencional de hormônio de crescimento para adultos é de 20 a 25% da dose recomendada em crianças.
- Se desejado pelos pais e pela criança, o tratamento do hipogonadismo começa geralmente em torno da idade 11-12 anos para mulheres e idade 12-13 para homens. As mulheres podem ser tratadas com terapia de estrogênio em baixa dose (geralmente por um adesivo transdérmico para evitar interferência com o metabolismo do hormônio de crescimento), com doses crescentes por 2 anos ou até menarca, momento em que são transferidas para uma pílula contraceptiva oral combinada (estrogênio-progesterona) ou adesivo transdérmico. Adolescentes do sexo masculino com SPW podem ser tratados com um adesivo transdérmico de baixa dose de testosterona ou gel com escalada de doses a cada 3-6 meses para permitir que os níveis de testosterona entrem em um intervalo normal para a idade ou tratamento com gonadotropina coriônica humana. O tratamento

com gonadotropina coriônica humana aumenta a produção de testosterona endógena, o que aumenta o volume testicular e a massa corporal magra sem causar os problemas característicos de humor e agressividade que os pais ocasionalmente relatam com a terapia com testosterona.

- A densitometria óssea a cada um a dois anos na idade adulta é útil para avaliar a possível osteoporose. Suplementação com cálcio e vitamina D pode ajudar na prevenção da osteoporose.
- É relatada que a psicose responde bem aos inibidores seletivos da recaptação da serotonina, mas não aos estabilizadores do humor <sup>(14)</sup>.

## **2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos):**

Sim

Não

## **3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):**

A dose diária definida (DDD) para somatropina na Organização Mundial de Saúde (OMS) foi definida como duas unidades internacionais (UI) <sup>(15)</sup>. De acordo com o fabricante, a dose e o esquema de administração devem ser individualizados e somente estabelecidos pelo médico. A dose inicial recomendada de somatropina para o tratamento de SPW é de 0,10 UI/Kg ou de 0,035 mg/kg de peso corporal por dia em pacientes pediátricos. A dose diária não deve ultrapassar 2,7 mg. O tratamento não deve ser utilizado em crianças com velocidade de crescimento menor que 1 cm por ano e próximo ao fechamento das epífises. Em pacientes com distúrbio de crescimento o tratamento pode ser realizado até que a altura final seja atingida. O tempo de tratamento para melhora da composição corpórea deve ser avaliado pelo médico responsável pelo tratamento. Em pacientes adultos com deficiência do hormônio de crescimento, a dose inicial recomendada é de 0,45 a 0,90 UI/dia. A dose diária de manutenção raramente excede 1,0 mg ao dia <sup>(10)</sup>. O preço do tratamento foi estimado considerando os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED) da Agência Nacional de

Vigilância Sanitária (ANVISA), de 23 de janeiro de 2017, considerando o ICMS de 0% (imposto desonerado) e 18% (Tabela 1).

**Tabela 1. Preço mensal estimado do tratamento com a somatropina por meio da DDD.**

ICMS	DDD	Mês	Apresentação	Norditropin®
0%	10		MGR\$ 1.245,82	
	2 UI	60 UI	SOLUÇÃO	
18%			INJETÁVEL	R\$ 1.519,30

Preço Máximo de Venda ao Governo - PMVG. UI = unidade internacional  
 1 mg corresponde a 3 UI.

**4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos):** Não se aplica

**5-Principal objetivo do tratamento:**

Marque as opções que julgar necessário

- Cura da doença
- Redução de surtos
- Estabilização do paciente
- Manutenção do tratamento de uma condição crônica
- Outros: Tratamento de deficiência do hormônio de crescimento

## BUSCA DE EVIDÊNCIAS

**Data da busca (1): 17/02/2017**

**Pergunta estruturada/base pesquisada (1):**

Somatropina é eficaz e segura para o tratamento da Síndrome de Prader-Willi?

Base pesquisada: MEDLINE via PUBMED

**Data da busca (2): 17/02/2017**

**Pergunta estruturada/base pesquisada (2):**

Somatropina é eficaz e segura para o tratamento da Síndrome de Prader-Willi?

Base pesquisada: Cochrane

## RESULTADOS COMPILADOS

Foram encontradas uma meta-análise e uma revisão sistemática que avaliaram o tratamento com hormônio de crescimento para a SPW.

Sanchez-Ortiga et al. (2012) realizaram uma meta-análise de estudos que avaliaram a eficácia e a segurança do tratamento com hormônio de crescimento em adultos com SPW. Foram incluídos oito estudos com 134 indivíduos. Cinco estudos avaliaram a resposta em 12 meses de tratamento, enquanto três estudos relataram os efeitos a longo prazo (60 a 72 meses). Todos os estudos tinham desenho prospectivo, mas apenas dois foram randomizados controlados por placebo e um deles era duplo cego. Foram estimadas as diferenças das médias ponderadas entre os grupos tratados com hormônio de crescimento e placebo (ou diferenças entre o pré-tratamento e o pós-tratamento, conforme apropriado). A terapia com hormônio de crescimento durante 12 meses levou a diminuição da massa corporal gorda [diferença média ponderada (DMP) -2,91%; IC 95% -3,90; -1,91], visceral [DMP -32,97 cm<sup>2</sup>; IC 95% -55,67; -10,26] e da

adiposidade subcutânea [DMP -55,24 cm<sup>2</sup>; IC 95% -89,05; -21,44], e o aumento da massa corporal magra [DMP 2,41 Kg; IC 95% 1,32; 3,49]. Alterações semelhantes na massa corporal gorda [DMP -2,89%, IC 95% -4,69; -1;07] e massa corporal magra [DMP 2,82 Kg; IC 95% 1,31; 4,33] foram encontradas em estudos mais longos. Não houve alterações no índice de massa corporal (IMC) ou lipídios. Houve um pequeno aumento na glicemia de jejum [DMP 0,27 mmol/L; IC 95% 0,05; 0,49] e uma tendência para o aumento da insulina em jejum [DMP 20,24 pmol/L; IC 95% -0,55; 41,22] e da resistência à insulina [DMP 0,60; IC 95% -0,04; 1,24] após a terapia com hormônio de crescimento durante 12 meses. Em relação a segurança, um paciente com diabetes mellitus retirou-se do estudo devido ao agravamento do controle glicêmico e 12 pacientes desenvolveram tolerância à glicose após 12 meses de terapia com hormônio do crescimento. No entanto, nenhum paciente foi diagnosticado com diabetes mellitus. Outras razões para a descontinuação do tratamento foram relacionadas à falta de adesão ou perda de seguimento (três pacientes), perda intencional excessiva de peso (um paciente), desenvolvimento de psicose (um paciente recebendo placebo) e mialgias (um paciente). Além disso, três pacientes nunca iniciaram o tratamento com hormônio de crescimento e foram excluídos do estudo. O evento adverso mais comum relatado foi edema, relatado em 20 de 134 pacientes. Outros eventos adversos além das alterações na homeostase da glicose, foram mialgias (um paciente) e cefaleia (um paciente). Em indivíduos adultos com SPW, terapia com hormônio de crescimento levou a diminuição da adiposidade corporal e aumento da massa corporal magra sem alterações no índice de massa corporal ou lipídios. Houve um pequeno aumento na glicemia de jejum e uma tendência para o aumento da insulina em jejum e resistência à insulina <sup>(16)</sup>.

Reus et al. (2012) conduziram uma revisão sistemática para avaliar o efeito do uso do hormônio do crescimento ou da atividade física na performance motora em crianças e adultos com SPW. Os artigos relevantes foram identificados através de duas pesquisas bibliográficas distintas: (1) desempenho motor em SPW (incluindo o uso de hormônio do crescimento) e (2) treinamento físico em SPW. Dos 12 estudos incluídos que avaliaram o uso do hormônio do crescimento, seis eram ensaios clínicos randomizados (ECRs), dois estudos de coorte e quatro

séries de casos. Nos ECRs e coortes, os pacientes com SPW que receberam o tratamento com hormônio do crescimento foram comparados com pacientes que não receberam hormônio de crescimento (seis estudos) ou pacientes que receberam suplementação de co-enzima Q10 (um estudo), e em um ECR, o efeito dependente da dose do tratamento com hormônio do crescimento foi examinado. Seis estudos foram concentrados em lactentes, cinco estudos em crianças/adolescentes e um estudo em adultos. A duração dos estudos foi de 24 meses ou menos, com exceção de um ECR e uma coorte com duração do estudo de quatro e seis anos, respectivamente. Em oito estudos, o tamanho da amostra foi pequeno: menos de 20 pacientes foram incluídos. Seis estudos relataram os efeitos do tratamento com hormônio do crescimento na aquisição de habilidades, um estudo avaliou o nível de atividade, três estudos aptidão física e dois estudos aptidão e força muscular. As conclusões de quatro ECRs demonstraram que o uso de hormônio do crescimento melhorou o desenvolvimento mental e motor dos lactentes, aumentando a sua força física, muscular e sua linguagem e os outros dois ECRs demonstraram melhora da funcionalidade física e da força da parede torácica em crianças. Um desses ECR demonstrou que os efeitos do tratamento com hormônio do crescimento no desenvolvimento motor estavam apenas presentes em lactentes que iniciaram o tratamento com hormônio do crescimento antes dos 18 meses de idade. Um estudo de coorte também demonstrou que o benefício do uso de hormônio do crescimento no desenvolvimento motor é observado quando feito em lactentes com idade inferior a 24 meses de idade, em seis anos de acompanhamento. Outra coorte demonstrou o aumento do desenvolvimento psicomotor em crianças. Os estudos de séries de casos demonstraram que o uso de hormônio do crescimento pode melhorar a função motora de lactentes, crianças e adultos com SPW. Por fim, a revisão sistemática conclui que o uso de hormônio do crescimento tem um efeito positivo sobre a performance motora dos lactentes, crianças e adultos, porém não observado em todos os estudos. Todos os estudos sobre treinamento físico demonstraram efeitos benéficos em pacientes com SPW. Os autores sugerem que uma combinação de tratamento com hormônio do crescimento e treinamento

físico seja iniciada o mais rápido possível para melhorar o desenvolvimento motor, especialmente em lactentes <sup>(17)</sup>.

## **ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS**

A Síndrome de Prader-Willi não possui Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). A somatropina é disponibilizada pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica nas doses de 4 e 12 UI, por meio do PCDT da Deficiência de Hormônio do Crescimento (Hipopituitarismo) e PCDT da Síndrome de Turner <sup>(18)</sup>.

No Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP) <sup>(19)</sup> foi identificado o seguinte procedimento para o CID Q87.1 (Síndromes com malformações congênitas associadas predominantemente com nanismo):

03.01.07.010-5 - Atendimento/acompanhamento intensivo de paciente em reabilitação física.

Esse procedimento consiste no atendimento por equipe multiprofissional especializada em reabilitação nas deficiências físicas (motora e sensório motora), em regime de um turno. Compreende um conjunto de atendimentos individuais e/ou em grupo realizados. Outros procedimentos de auxílio para o CID Q87.1 como órteses, muletas, bengala e cadeiras de rodas foram identificados <sup>(19)</sup>.

## **RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS**

### **□ CADTH <sup>(20)</sup>.**

Evidências de estudos de qualidade baixa a moderada sugerem melhora na composição corporal para pacientes com SPW tratados com terapia de hormônio do crescimento, porém os resultados nem sempre foram estatisticamente significativos e precisam ser interpretados com cautela. Uma diretriz recomendou que os pacientes com SPW devem ter um diagnóstico geneticamente confirmado e uma avaliação multidisciplinar antes do início do tratamento e a terapia com hormônio de crescimento deve ser continuada enquanto os benefícios demonstrados compensarem os riscos.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A somatropina está indicada para o tratamento de crianças e adultos devido a deficiência de hormônio do crescimento. Somente as bulas dos medicamentos Genotropin e Omnitrope explicitam sua indicação para SPW. Antes do início do tratamento com somatropina pacientes com SPW devem ser avaliados relativamente a obstrução das vias respiratórias superiores, apneia do sono ou infecções respiratórias. Tratamento com hormônio de crescimento diminuiu a massa gorda corporal, aumentou a massa magra e melhorou a função motora em adultos. Também melhorou o desenvolvimento mental e motor dos lactentes, além de aumentar a funcionalidade física e a força da parede torácica em crianças.

## REFERÊNCIAS

1. Fridman, C., Varela, M.C., Kok, F. et al. (2000) Prader-Willi syndrome: genetic tests and clinical findings. *Genetic Testing*, 4, 387– 392.
2. 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 [Internet]*. 2013 Jun [cited 2015 Oct 6];23(3):81-7. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4144013/pdf/nihms597017.pdf>
3. Whittington, J.E., Holland, A.J., Webb, T., Butler, J., Clarke, D., Boer, H., 2001. Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willi syndrome in one UK Health Region. *Journal of Medical Genetics* 38, 792–798.
4. Hoybye, C., Bruun, J.M., Richelsen, B. et al. (2004) Serum adiponectin levels in adults with Prader-Willi syndrome are independent of anthropometrical parameters and do not change with.
5. 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;24:1091-101.
6. Hoybye C. Current status of growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *Exp Rev Endocrin Metab*. 2013;8(6):529-36.
7. Coupaye M, Lorenzini F, Lloret-Linares C, Molinas C, Pinto G, Diene G, et al. Growth hormone therapy for children and adolescents with Prader-Willi syndrome is associated with improved body composition and metabolic status in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab [Internet]*. 2013 Feb [cited 2015 Oct 6];98(2):E328-E335. Available from:  
<http://press.endocrine.org/doi/pdf/10.1210/jc.2012-2881>
8. Murakami N, Obata K, Abe Y, Oto Y, Kido Y, Itabashi H, et al. Scoliosis in Prader-Willi syndrome: effect of growth hormone therapy and value of paravertebral muscle volume by CT in predicting scoliosis progression. *Am J Med Genet A*. 2012 Jul;158A(7):1628- 32.

9. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta de produtos. Novo Nordisk. Norditropin Nordiflex. Bula do Profissional. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=27221302016&pIdAnexo=4178601](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=27221302016&pIdAnexo=4178601). Acesso em: 17 fev 2017.
10. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta de produtos. Pfizer. Genotropin. Bula do Profissional. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=16983612016&pIdAnexo=3438475](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=16983612016&pIdAnexo=3438475). Acesso em: 17 fev 2017.
11. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta de produtos. Sandoz. Omnitrope. Bula do Profissional. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10386322015&pIdAnexo=2969099](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10386322015&pIdAnexo=2969099). Acesso em: 17 fev 2017.
12. Food and Drug Administration. FDA drugs approved drug products. Norditropin (Somatropin). Approval. Label approved on 12/13/2016 (PDF). Disponível em: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/021148s048lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/021148s048lbl.pdf). Acesso em: 17 fev 2017.
13. European Medicines Agency. Find Medicine. Human medicine. Omnitropi: EMEA - Product Information. Last update 13/05/2015. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000607/WC500043695.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000607/WC500043695.pdf). Acesso em: 17 fev 2017.
14. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. Genet Med. 2012 Jan;14(1):10-26. doi: 10.1038/gim.0b013e31822bead0.
15. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. Soamtropin. Disponível em: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=H01AC01](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=H01AC01). Acesso em: 17 fev dez 2017.
16. Sanchez-Ortiga R, Klibanski A, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy in adults with Prader-Willi syndrome: a meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Jul;77(1):86-93. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04303.x.

17. Reus L, van Vlimmeren LA, Staal JB, Otten BJ, Nijhuis-van der Sanden MW. The effect of growth hormone treatment or physical training on motor performance in Prader-Willi syndrome: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012 Sep;36(8):1817-38. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.05.005.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2014 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. - 9. ed. rev. e atual. - Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 230 p.
19. Brasil. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 20 fev. 2017.
20. Human Growth Hormone Treatment for Prader-Willi Syndrome in Adolescent and Adult Patients: Clinical Evidence, Safety, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015 Nov 6. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333286/>