



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

LUCIANA FELIPE FÉRRER ARAGÃO

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TERAPIA DE INDUÇÃO DA PUBERDADE EM
PACIENTES DO SEXO FEMININO COM SÍNDROME DE PRADER-WILLI**

FORTALEZA

2024

LUCIANA FELIPE FÉRRER ARAGÃO

EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TERAPIA DE INDUÇÃO DA PUBERDADE EM
PACIENTES DO SEXO FEMININO COM SÍNDROME DE PRADER-WILLI

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas. Área de concentração: Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior.

FORTALEZA

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

A671e Aragão, Luciana Felipe Férrer.

Eficácia e segurança da terapia de indução da puberdade em pacientes do sexo feminino com Síndrome de Prader-Willi / Luciana Felipe Férrer Aragão. – 2024.

112 f. : il.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2024.

Orientação: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior.

1. Síndrome de Prader-Willi. 2. Puberdade. 3. Hipogonadismo. 4. Terapia de reposição hormonal. 5. Feminino. I. Título.

CDD 610

LUCIANA FELIPE FÉRRER ARAGÃO

EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TERAPIA DE INDUÇÃO DA PUBERDADE EM
PACIENTES DO SEXO FEMININO COM SÍNDROME DE PRADER-WILLI

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas. Área de concentração: Ciências Médicas.

Aprovada em: ___ / ___ / ____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Ana Paula Dias Rangel Montenegro
Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará / Ebserh

Caroline de Gouveia Buff Passone
Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de
São Paulo

Débora Cabral Coutinho
Hospital Infantil Albert Sabin

Danielle de Souza Bessa
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus.

À minha família.

A todos os pacientes com síndrome de Prader-Willi.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por sempre ser tão misericordioso. Que faz cumprir todas as Suas alianças e promessas. A Ele toda a honra, glória e louvor.

Ao meu pai Heron. Eternamente, meu maior exemplo e inspiração. Que sempre me ensinou que a maior herança que se pode deixar é o estudo. Sua alegria e seu orgulho seriam imensos, se aqui estivesse. Certamente, o céu está em festa...

À minha mãe Ana, por demonstrar seu amor em forma de tanta doação, disponibilidade, renúncia e sabedoria. Minha guerreira e porto seguro, que me ensina diariamente sobre os princípios mais valiosos a seguir.

À minha irmã Leilana, minha melhor amiga e confidente. Sempre com as palavras certas e apoio incondicional, em todos os momentos da minha vida.

Ao meu esposo Fred, que acredita mais em mim do que eu mesma. Meu maior incentivador a seguir no mundo científico. Meu grande amor e companheiro. Sem você, certamente, eu não teria conseguido. Juntos somos melhores.

Aos meus filhos Joana, Luísa e Fredinho, a razão de tudo. O motivo que me faz acreditar e lutar por um mundo melhor. A melhor parte de mim. Minha fonte inesgotável de amor, alegria e paz.

Às minhas queridas pacientes e seus familiares, por permitirem vivermos juntos essa missão pela síndrome de Prader-Willi.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Renan, grande exemplo de pesquisador e médico. Sua ética, dedicação e amor à ciência são inspiradores. Minha eterna gratidão por confiar no meu trabalho e acreditar em mim.

À banca examinadora: Ana Paula, Caroline, Danielle e Debora, pela enorme disponibilidade, atenção e contribuição.

Às amigas, que são muito mais do que colegas de trabalho, Ana Paula, Annelise, Milena e Mayara, por todo o apoio e acolhimento durante minha trajetória. Obrigada por estarem sempre ao meu lado, comemorando as vitórias e enfrentando juntas os desafios.

Ao Prof. Dr. Durval Damiani, meu grande exemplo de mestre na Endocrinologia Pediátrica, que me deu a honra de retornar ao Instituto da Criança, na execução desse estudo.

Às amigas Carol e Ruth, grandes referências na síndrome de Prader-Willi, por tanto ensinamento, generosidade e partilha.

À Junia, Karine, Laurana, Lisa, Lorena, Martin, Paulo, Renata, Thays e demais profissionais de saúde que foram tão solidários, ao doar seu tempo e conhecimento como contribuições fundamentais para a realização do estudo.

Aos residentes de Endocrinologia Pediátrica, pelo atendimento tão humano às pacientes do estudo e por me motivarem a sempre buscar o conhecimento.

Ao Brazil, pela competência, paciência e disponibilidade, que foram fundamentais na realização da estatística do estudo.

Às queridas Nadir, Socorro e Tatiana, por tamanho zelo e amor, no auxílio do cuidado aos meus filhos.

“Faz do meu nada amor.”

(Santa Terezinha do Menino Jesus)

RESUMO

A síndrome de Prader-Willi (SPW) é um distúrbio genético caracterizado por deficiências hipotalâmicas-hipofisárias, incluindo hipogonadismo. A presença de hipogonadismo pode levar à alteração da composição corporal, desenvolvimento uterino insuficiente, densidade mineral óssea reduzida, aumento do risco cardiovascular e pior adaptação psicossocial. Não existe um consenso para indução puberal em meninas com SPW. Um trabalho com descrição adequada da indução da puberdade poderá ajudá-las de forma significativa. Este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança da terapia de indução da puberdade em pacientes do sexo feminino com SPW. Trata-se de um ensaio clínico multicêntrico aberto, realizado nos serviços de Endocrinologia Pediátrica do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará/Ebserh e do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Foram incluídas meninas com diagnóstico de SPW, com idade mínima de 12 anos, com ausência de telarca ou não progressão da maturação puberal ou sem ciclos menstruais regulares. As pacientes foram divididas no grupo tratado com terapia de indução da puberdade e no grupo não tratado. A análise foi realizada por meio de exame físico, exames laboratoriais, exames de imagem e avaliação psiquiátrica. Foram incluídas 11 pacientes, sendo sete no grupo tratado e quatro no grupo não tratado, com idade média ao início do protocolo de 19,2 e 15,8 anos, respectivamente. A idade média do aparecimento da telarca foi 10,7 anos, porém as pacientes apresentaram progressão puberal atrasada ou ausente. O grupo tratado evoluiu com desenvolvimento satisfatório de características sexuais secundárias, o que não foi observado no grupo não tratado. Todas as pacientes que receberam o tratamento concluíram a indução da puberdade, em um tempo médio de 11,2 meses. No grupo tratado, evidenciou-se crescimento uterino adequado ao longo da evolução, com volume inicial de 18 cm³ e final de 30 cm³. Já no grupo não tratado, o volume uterino foi 11 cm³ no início e 12 cm³ no final. A densitometria óssea evidenciou uma melhora do z-score de coluna lombar (incremento de 0,95 SDS) e de corpo inteiro (incremento de 1,14 SDS) ao longo do estudo, no grupo tratado. Esse foi o primeiro estudo de intervenção aberta com terapia de reposição hormonal, com grupo comparativo, em meninas com SPW, com descrição adequada da indução da puberdade, com relação à dose, período, benefícios e riscos associados. Foi possível demonstrar o efeito benéfico da terapia de indução puberal proposta em meninas com SPW, através do adequado desenvolvimento de caracteres sexuais, crescimento uterino e densidade mineral óssea. Além disso, mostrou a segurança desse tratamento durante o período do estudo.

Palavras-chave: síndrome de Prader-Willi; puberdade; hipogonadismo; terapia de reposição hormonal; feminino.

ABSTRACT

Prader-Willi Syndrome (PWS) is a genetic disorder characterized by hypothalamic-pituitary deficiencies, including hypogonadism. The presence of hypogonadism can lead to altered body composition, insufficient uterine development, reduced bone mineral density, increased cardiovascular risk, and worse psychosocial adaptation. There is no consensus on puberty induction in girls with PWS. A study with an appropriate description of puberty induction could significantly help them. This study aimed to evaluate the effectiveness and safety of puberty induction therapy in female patients with PWS. It was an open, multicenter clinical trial conducted at the Pediatric Endocrinology Services of the Complex Hospital of the Federal University of Ceará/Ebserh and the Child Institute of the Hospital das Clínicas of the Faculty of Medicine of the University of São Paulo. The study included girls diagnosed with PWS, aged at least 12 years, with absence of thelarche or non-progressive pubertal maturation or without regular menstrual cycles. The patients were divided into a treated group with puberty induction therapy and an untreated group. The analysis was performed through physical examination, laboratory tests, imaging studies, and psychiatric evaluation. Eleven patients were included, with seven in the treated group and four in the untreated group, with average ages at the start of the protocol of 19.2 and 15.8 years, respectively. The average age of the onset of thelarche was 10.7 years, but the patients showed delayed or absent pubertal progression. The treated group exhibited satisfactory development of secondary sexual characteristics, which was not observed in the untreated group. All patients who received treatment completed puberty induction in an average time of 11.2 months. In the treated group, adequate uterine growth was observed over time, with an initial volume of 18 cm³ and a final volume of 30 cm³. In contrast, the untreated group had a uterine volume of 11 cm³ at the beginning and 12 cm³ at the end. Bone densitometry showed an improvement in the lumbar spine z-score (increase of 0.95 SDS) and total body (increase of 1.14 SDS) throughout the study in the treated group. This was the first open intervention study with hormone replacement therapy, with a comparative group, in girls with PWS, with an appropriate description of puberty induction, regarding dosage, duration, benefits, and associated risks. The study demonstrated the beneficial effect of the proposed puberty induction therapy in girls with PWS, through appropriate development of sexual characteristics, uterine growth, and bone mineral density. Furthermore, it showed the safety of this treatment during the study period.

Keywords: Prader-Willi syndrome; puberty; hypogonadism; hormone replacement therapy; female.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | | |
|-----------|--|----|
| Figura 1 | Fluxograma de seleção das pacientes | 46 |
| Figura 2 | Evolução do FSH no grupo que recebeu terapia de indução da puberdade | 56 |
| Figura 3 | Evolução do LH no grupo que recebeu terapia de indução da puberdade | 57 |
| Figura 4 | Mediana do z-score de coluna lombar do grupo que recebeu terapia de indução da puberdade | 59 |
| Figura 5 | Mediana do z-score de corpo inteiro do grupo que recebeu terapia de indução da puberdade | 60 |
| Figura 6 | Mediana do volume uterino do grupo que recebeu terapia de indução da puberdade | 61 |
| Figura 7 | Evolução do estadiamento puberal de Tanner do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução puberal | 66 |
| Figura 8 | z-score de coluna lombar das pacientes do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução da puberdade | 75 |
| Figura 9 | Mediana do z-score de coluna lombar do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução da puberdade | 75 |
| Figura 10 | z-score de corpo inteiro das pacientes do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução da puberdade | 76 |
| Figura 11 | Mediana do z-score de corpo inteiro do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução da puberdade | 76 |
| Figura 12 | Volume uterino das pacientes do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução da puberdade | 78 |
| Figura 13 | Mediana do volume uterino do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução da puberdade | 79 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-----------|--|----|
| Tabela 1 | Características demográficas e clínicas das pacientes com SPW | 47 |
| Tabela 2 | Dados antropométricos das pacientes com SPW que receberam terapia de indução da puberdade | 49 |
| Tabela 3 | Perfil lipídico das pacientes com SPW que receberam terapia de indução da puberdade | 51 |
| Tabela 4 | Perfil glicêmico das pacientes com SPW que receberam terapia de indução da puberdade | 52 |
| Tabela 5 | Enzimas hepáticas das pacientes com SPW que receberam terapia de indução da puberdade | 52 |
| Tabela 6 | Perfil de coagulação das pacientes com SPW que receberam terapia de indução da puberdade | 53 |
| Tabela 7 | Perfil ósseo das pacientes com SPW que receberam terapia de indução da puberdade | 54 |
| Tabela 8 | Perfil hormonal da puberdade das pacientes com SPW que receberam terapia de indução puberal | 55 |
| Tabela 9 | Calorimetria das pacientes com SPW que receberam terapia de indução puberal | 57 |
| Tabela 10 | Idade óssea das pacientes com SPW que receberam terapia de indução puberal | 58 |
| Tabela 11 | Densitometria óssea das pacientes com SPW que receberam terapia de indução da puberdade | 58 |
| Tabela 12 | Ultrassonografia pélvica das pacientes com SPW que receberam terapia de indução da puberdade | 60 |
| Tabela 13 | Uso de rhGH nas pacientes com SPW que receberam terapia de indução da puberdade | 61 |
| Tabela 14 | Características demográficas e clínicas das pacientes com SPW do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução puberal | 62 |
| Tabela 15 | Prática de atividade física das pacientes com SPW do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução puberal | 64 |
| Tabela 16 | Dados antropométricos das pacientes com SPW do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução puberal | 65 |

- Tabela 17 Perfil lipídico das pacientes com SPW do grupo tratado e do grupo não tratado 66
com terapia de indução puberal
- Tabela 18 Perfil glicêmico das pacientes com SPW do grupo tratado e do grupo não 68
tratado com terapia de indução puberal
- Tabela 19 Enzimas hepáticas das pacientes com SPW do grupo tratado e do grupo não 69
tratado com terapia de indução puberal
- Tabela 20 Perfil de coagulação das pacientes com SPW do grupo tratado e do grupo não 69
tratado com terapia de indução puberal
- Tabela 21 Perfil ósseo das pacientes com SPW do grupo tratado e do grupo não tratado 71
com terapia de indução puberal
- Tabela 22 Perfil hormonal da puberdade das pacientes com SPW do grupo tratado e do 72
grupo não tratado com terapia de indução puberal
- Tabela 23 Calorimetria das pacientes com SPW do grupo tratado e do grupo não tratado 73
com terapia de indução puberal
- Tabela 24 Idade óssea das pacientes com SPW do grupo tratado e do grupo não tratado 74
com terapia de indução puberal
- Tabela 25 Densitometria óssea das pacientes com SPW do grupo tratado e do grupo não 77
tratado com terapia de indução puberal
- Tabela 26 Ultrassonografia pélvica das pacientes com SPW do grupo tratado e do grupo 78
não tratado com terapia de indução puberal

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH: Hormônio adrenocorticotrófico

AgRP: Gene agouti

AMH: Hormônio anti-mulleriano

ANVISA: Agência nacional de vigilância sanitária

BDNF: Fator neurotrófico derivado do cérebro

DEXA: Absorciometria de dupla emissão de raios X (DXA)

DM2: Diabetes melitus tipo 2

DMO: Densidade mineral óssea

DP: Desvio padrão

DNA: Ácido desoxirribonucleico

DRI: Dietary reference intakes

DUP: Dissomia uniparental materna do cromossomo 15

E2: 17 β -estradiol

EBSERH: Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares

EMA: European medicine agency

FDA: Federal drug administration

FSH: Hormônio folículo estimulante

GH: Hormônio do crescimento

GHRH: Hormônio liberador de hormônio de crescimento

GnRH: Hormônio liberador de gonadotrofinas

HDL: Lipoproteínas de alta densidade

HH: Eixo hipotálamo-hipófise

HHG: Eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal

HOMA-IR: Modelo homeostase para resistência à insulina

IA: Insuficiência adrenal

ICr-HCFMUSP: Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

IMC: Índice de massa corpórea

IPWSO: International Prader-Willi syndrome organisation

LH: Hormônio luteinizante

MKRN3: Makorin RING-finger protein 3

NPY: Neuropeptídeo Y

OMS: Organização mundial de saúde
OPG: Osteoprotegerina
PC1: Pro-convertease 1
POMC: Proopiomelanocortina
PPC: Puberdade precoce central
ProGnRH: Hormônio liberador de pró-gonadotrofina
proTRH: Hormônio liberador de protireotropina
PTH: Paratormônio
RANK-L: Receptor ativador do fator nuclear κ β
RhGH: Hormônio do crescimento humano recombinante
SDHEA: Sulfato de dehidroepiandrosterona
SNORD 116-1: Small nucleolar RNA, C/D Box 116-1
SPW: Síndrome de Prader-Willi
ST: Síndrome de Turner
T4: Tiroxina
TALE: Termo de assentimento livre e esclarecido
TCLE: Termo de Consentimento livre e esclarecido
TD: Transdérmico
TGF- β : Fator de crescimento e transformação β
TGO: Transaminase oxalacética
TGP: Transaminase pirúvica
TMR: Taxa metabólica de repouso
TP: Tempo de protrombina
TRH: Terapia de reposição hormonal
TSH: Hormônio estimulador da tireoide
TTPA: Tromboplastina parcial ativada
UFC: Universidade Federal do Ceará
USG: Ultrassonografia

LISTA DE SÍMBOLOS

| | |
|-----------------|----------------------------|
| cm | Centímetro |
| cm ³ | Centímetros cúbicos |
| g | Gramas |
| m ² | Metro quadrado |
| kg | Quilo |
| mg/dL | Miligrama por decilitro |
| mmol/L | Milimoles por litro |
| mU/mL | Miliunidades por mililitro |
| N | Número |
| ng/mL | Milimoles por mililitro |
| p | Significância |
| pg/mL | Picograma por mililitro |
| U/L | Unidades por litro |
| > | Maior que |
| % | Porcentagem |

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 18 |
| 1.1 Genética | 18 |
| 1.2 Diagnóstico | 19 |
| 1.3 Manifestações clínicas | 20 |
| <i>1.3.1 Manifestações endocrinológicas</i> | 20 |
| 1.4 Puberdade | 27 |
| <i>1.4.1 Puberdade fisiológica</i> | 27 |
| <i>1.4.2 Puberdade em meninas com síndrome de Prader-Willi</i> | 28 |
| 1.5 Tratamento na síndrome de Prader-Willi | 31 |
| <i>1.5.1 Dieta</i> | 31 |
| <i>1.5.2 Atividade física</i> | 31 |
| <i>1.5.3 Terapia com hormônio de crescimento humano recombinante</i> | 31 |
| <i>1.5.4 Estratégias comportamentais e cognitivas</i> | 31 |
| <i>1.5.5 Tratamento do hipogonadismo</i> | 32 |
| 2 JUSTIFICATIVA | 35 |
| 3 OBJETIVOS | 36 |
| 3.1 Geral | 36 |
| 3.2 Específicos | 36 |
| 4 MATERIAL E MÉTODOS | 37 |
| 4.1 Tipo do estudo | 37 |
| 4.2 Local do estudo | 37 |
| 4.3 Sujeitos do estudo | 37 |
| 4.4 Critérios de inclusão | 37 |
| 4.5 Critérios de exclusão | 37 |
| 4.6 Coleta de dados | 38 |
| <i>4.6.1 Protocolo de intervenção</i> | 38 |
| <i>4.6.2 Recomendações</i> | 43 |
| 4.7 Análise de dados | 43 |
| 4.8 Aspectos éticos | 44 |
| 4.9 Análise de riscos | 44 |
| 5 RESULTADOS | 1 |
| 5.1 Sujeitos do estudo | 46 |
| <i>5.1.1 Dados demográficos e história clínica</i> | 47 |
| <i>5.1.2 Evolução puberal</i> | 48 |
| 5.2 Avaliação das pacientes que receberam terapia de indução da puberdade | 49 |

| | |
|--|-----|
| 5.2.1 Dados demográficos e história clínica | 49 |
| 5.2.2 Dados antropométricos | 49 |
| 5.2.3 Evolução puberal | 50 |
| 5.2.4 Avaliação laboratorial | 51 |
| 5.2.5 Exame dinâmico | 57 |
| 5.2.6 Exames de imagem | 57 |
| 5.3 Comparação com o grupo não tratado | 62 |
| 5.3.1 Dados demográficos e história clínica | 62 |
| 5.3.2 Dados antropométricos | 64 |
| 5.3.3 Evolução puberal | 65 |
| 5.3.4 Avaliação laboratorial | 66 |
| 5.3.5 Exame dinâmico | 73 |
| 5.3.6 Exames de imagem | 74 |
| 5.4 Avaliação psiquiátrica | 79 |
| 5.5 Segurança da terapia de indução puberal e desfechos | 79 |
| 6 DISCUSSÃO | 81 |
| 7 CONCLUSÃO | 97 |
| REFERÊNCIAS | 98 |
| APÊNDICE A | 107 |
| APÊNDICE B | 109 |
| APÊNDICE C | 111 |
| APÊNDICE D | 112 |

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma doença genética rara, sem predileção por raça ou sexo, com a prevalência estimada que varia entre 1/10.000 e 1/30.000 dos nascidos vivos (DRISCOLL; MILLER; CASSIDY, 1998; BUTLER; MILLER; FORSTER, 2019). É a principal causa genética de obesidade em crianças e tem como etiologia a ausência de expressão do gene da região 15q11-13 do alelo paterno. Nessa região, há genes ativos com expressão exclusivamente paterna, enquanto esses mesmos genes no alelo materno são inativados por mecanismos epigenéticos e não são expressos em indivíduos com SPW (BUTLER et al., 2019). A SPW é caracterizada por hipotonia neonatal, obesidade de início precoce, atraso no neurodesenvolvimento, problemas comportamentais e deficiências hipotalâmicas-hipofisárias, incluindo hipogonadismo (BUTLER; MILLER; FORSTER, 2019).

A etiologia e a manifestação do hipogonadismo podem apresentar variabilidade entre os indivíduos afetados. Em meninas com SPW, o hipogonadismo pode se apresentar no início da infância, com hipoplasia genital, seguida por puberdade atrasada, desenvolvimento puberal incompleto e infertilidade. A presença de hipogonadismo pode levar à alteração da composição corporal, desenvolvimento uterino insuficiente, densidade mineral óssea (DMO) reduzida, aumento do risco cardiovascular e pior adaptação psicossocial, com dados limitados sobre seu impacto na cognição (NAPOLITANO et al., 2021).

A terapia de reposição hormonal (TRH) com estrogênio, começando geralmente entre 11 e 12 anos, é a terapia recomendada para pacientes pediátricas do sexo feminino com hipogonadismo em cenários diferentes da SPW, como síndrome de Turner (ST), síndrome de Kallmann e tumores centrais (NORDENSTRÖM et al., 2022; VOUTSADAKI, MATALLIOTAKIS, LADOMENOU, 2022). Recentemente, um estudo baseado em uma coorte holandesa retrospectiva sugeriu a TRH com estrogênio como recomendação clínica para mulheres adultas com SPW e hipogonadismo (PELLIKAAN et al., 2021). Atualmente, não há recomendações sobre TRH em pacientes pediátricas do sexo feminino com SPW e hipogonadismo.

1.1 Genética

Três diferentes mecanismos genéticos podem levar à SPW: deleção paterna na região cromossômica 15q11-q13, que ocorre em 65 - 75% dos casos; dissomia uniparental materna (DUP) do cromossomo 15, presente em 20 - 30% dos indivíduos afetados; e defeito no

centro de *imprinting*, que corresponde a cerca de 2% dos pacientes com SPW. O risco de recorrência nos casos de deleção e DUP é menor que 1%, enquanto nas famílias nas quais o paciente apresenta defeito de *imprinting*, pode chegar a 50%. Assim, 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 e não requer amostras parentais (SAITOH et al., 1997; VARELA et al., 2005; PASSONE et al., 2018).

Outros genes com expressão paterna localizados no final da região 15q11-q13 podem contribuir para o fenótipo da SPW, como MKRN3, MAGEL2, NDN e C15orf2. Vários desses genes estão envolvidos no desenvolvimento neural, função cerebral, infertilidade e ritmo circadiano. O *Small Nucleolar RNA, C/D Box 116-1* (SNORD 116-1) é expresso nos centros de controle do apetite hipotalâmico. A sua deleção causa deficiência de pro-conversase 1 (PC1). A deficiência de PC1 pode explicar as principais alterações hormonais encontradas na SPW: hormônio liberador de hormônio de crescimento – GHRH (deficiência de hormônio do crescimento e baixa estatura); hormônio liberador de pró-gonadotrofina – proGnRH (hipogonadismo); progrelina (hipergrelinemia); pró-insulina (hipoinsulinemia relativa e diabetes mellitus tipo 2 – DM2); proopiomelanocortina – POMC (hipocortisolismo); e hormônio liberador de protireotropina – proTRH (hipotireoidismo). Muitos outros hormônios envolvidos na ingestão alimentar e no gasto energético são processados pelo PC1, incluindo pró-hormônios peptídicos relacionados ao gene agouti (AgRP), neuropeptídeo Y (NPY), ocitocina e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (MUSCOGIURI et al., 2019).

1.2 Diagnóstico

O propósito dos critérios diagnósticos clínicos mudou nas últimas décadas. Gunay-Aaygun et al. (2001), objetivando um diagnóstico precoce, propôs características suficientes da SPW que deveriam levar à solicitação do teste genético: hipotonia com sucção débil abaixo de 2 anos; hipotonia com história de sucção débil e atraso global de desenvolvimento entre 2 e 6 anos; e hiperfagia e comprometimento cognitivo após os 6 anos. 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. 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.

1.3 Manifestações clínicas

Clinicamente, a SPW apresenta-se com hipotonia muscular marcante no período neonatal, que já indica a solicitação do teste genético, e dismorfismos, como mãos e pés pequenos, dolicocefalia, lábios superiores finos, olhos amendoados, estrabismo, ponte nasal estreita, hipoplasia do esmalte dentário e baixa estatura. Pode evoluir com distúrbio da saciedade com piora progressiva até alcançar polifagia intensa, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e distúrbios endocrinológicos variados (MILLER et al., 2012; ANGULO; BUTLER; CATALETTO, 2015).

As manifestações clínicas da SPW apresentam grande variabilidade na expressão clínica e variam conforme a idade de apresentação:

- Período pré-natal: atividade fetal reduzida, polidrâmnio, apresentação pélvica, parto prematuro, restrição de crescimento intrauterino;
- 0 - 2 anos: hipotonia, sucção débil, choro fraco, retardo de crescimento, dificuldade de alimentação com necessidade de sonda gástrica, criptorquidia, hipoplasia genital (hipoplasia escrotal, hipoplasia do clitóris e lábios vaginais grandes ou pequenos), atraso no desenvolvimento;
- 2 - 4 anos: hipotonia, recuperação do crescimento com início de ganho de peso sem alteração do padrão alimentar, atraso no desenvolvimento;
- 4 - 8 anos: hiperfagia, obesidade progressiva, atraso no desenvolvimento;
- > 8 anos: hiperfagia grave, compulsão alimentar, apneia obstrutiva do sono, transtorno comportamental, déficit cognitivo, miopia, aumento do limiar de dor, lesões cutâneas (*skin picking*), instabilidade de temperatura, saliva viscosa, diminuição da capacidade de vomitar, distensão gástrica (ANGULO; BUTLER; CATALETTO, 2015; SINGH et al., 2018; BUTLER; MILLER; FORSTER, 2019).

1.3.1 Manifestações endocrinológicas

As principais alterações hormonais que acometem a SPW estão relacionadas ao hipotálamo e hipófise, tais como deficiência de hormônio de crescimento, hipotireoidismo, insuficiência adrenal (IA) e hipogonadismo (ALVES; FRANCO, 2020).

1.3.1.1 Deficiência do hormônio de crescimento

A deficiência do hormônio do crescimento (GH) é identificada em 40% a 100% dos pacientes com SPW. A baixa estatura é comum e, sem a reposição do hormônio do crescimento humano recombinante (rhGH), a altura final média é de 155 a 160 cm para homens e 145 a 150 cm para mulheres. Crianças mais novas podem ter uma reserva pituitária normal de GH, mas apresentam deficiências na secreção hipotalâmica do hormônio liberador de GH. À medida que as crianças crescem, elas podem se tornar dependentes dessa reserva de energia e desenvolver deficiências. Dessa forma, a deficiência de GH é considerada um processo evolutivo em indivíduos com SPW (BAKKER et al., 2017; PASSONE et al., 2020). O tratamento com rhGH em crianças com SPW foi aprovado pela *Federal Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos em 2000 e em 2001, pela *European Medicine Agency* (EMA), na Europa. Atualmente também foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), no Brasil (FRANCO; ITO, 2021).

Os efeitos benéficos do rhGH na SPW vão além do crescimento. Incluem uma melhora na composição corporal, com diminuição da massa gorda e aumento da massa muscular, com conseqüente aumento do metabolismo basal. Além disso, foi evidenciada adequação do diâmetro craniano; melhora da densidade mineral óssea, da dislipidemia e do desenvolvimento cognitivo, especialmente quando iniciado antes dos dois anos. O rhGH também melhora o desenvolvimento motor, qualidade de vida e desempenho físico (BAKKER et al., 2017). Há diversos benefícios em se iniciar o rhGH desde a primeira infância, mas um dos principais é a melhora da hipotonia grave, que marca o primeiro ano de vida da criança com SPW. Além disso, a melhora da hipotonia proporciona uma melhor sucção, o que, por sua vez, reduz a necessidade de dispositivos como uma sonda nasogástrica ou até mesmo uma gastrostomia (PASSONE et al., 2020).

Não existe consenso sobre a idade de início do rhGH, embora a maioria dos autores concorde que os benefícios do tratamento são maiores antes do aparecimento da obesidade, que, geralmente, ocorre por volta de dois anos. Apesar de não existir nenhuma diretriz internacional, inúmeros estudos demonstram benefícios na cognição e desenvolvimento motor quando a somatropina é iniciada antes dos 12 meses de vida. Alguns autores, recentemente, sugerem que o tratamento seja iniciado a partir de quatro ou seis meses. Sendo assim, a terapia deve ser iniciada na infância ou no momento do diagnóstico, o mais cedo possível (FRANCO; ITO, 2021).

Uma revisão sistemática e metanálise sobre o uso de rhGH em pacientes com SPW descreveu nove estudos randomizados, totalizando 328 pacientes. O grupo tratado apresentou uma melhora estatural de 1,67 SDS em relação ao grupo controle. Os estudos não randomizados incluídos na mesma revisão, mostraram uma melhora significativa na estatura (1,52 SDS). O grupo que recebeu tratamento com rhGH teve uma melhoria significativa na velocidade de crescimento (5,44 cm) em comparação com o grupo controle. Este mesmo artigo, com seis estudos randomizados incluídos, que avaliaram um total de 204 pacientes, descreveu que o grupo que recebeu tratamento com rhGH apresentou uma redução significativa na proporção de massa gorda (- 6,5%) em relação ao grupo controle. Nos estudos não randomizados, também foi constatada uma redução significativa (- 7,04%) na proporção de massa gorda (PASSONE et al., 2020).

1.3.1.2 Hipotireoidismo

Na SPW, disfunção hipotalâmica pode causar hipotireoidismo central, com uma prevalência entre 2% e 30%. Durante a triagem neonatal para hipotireoidismo congênito em recém-nascidos com SPW foi observado que os níveis de hormônio estimulador da tireoide (TSH) e tiroxina (T4) livres estavam normais em todos os pacientes e semelhantes aos dos controles não afetados (SHARKIA et al., 2013). Ainda podem ser encontrados níveis séricos baixos de TSH e T4 livre nestes pacientes, sugerindo que a disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide pode ser uma característica comum na síndrome durante a infância (VAIANI et al., 2010).

As descrições na literatura sugerem que o hipotireoidismo central pode não estar presente ao nascimento, mas pode ocorrer durante a infância e, portanto, a triagem neonatal não seria suficiente para identificá-lo. Dessa forma, recomenda-se que a função tireoidiana seja avaliada aos 3, 6 e 12 meses e, em seguida, anualmente (MUSCOGIURI et al., 2019). A função tireoidiana é, geralmente, normal ao nascer e o tratamento não deve ser prescrito rotineiramente para crianças com a síndrome. É importante realizar a triagem da função tireoidiana regularmente, pois o hipotireoidismo pode atrasar o desenvolvimento neuropsicomotor, prejudicar o crescimento linear na infância, aumentar a massa adiposa e piorar a hipotonia. (SHARKIA et al., 2013).

1.3.1.3 Insuficiência adrenal

Crianças e adultos com SPW têm risco aumentado de insuficiência adrenal (IA), provavelmente devido à secreção inadequada do hormônio liberador de corticotrofina pelo hipotálamo. Sua incidência em indivíduos com SPW ainda é incerta, mas sabe-se que há uma maior ocorrência em pacientes obesos do sexo feminino com o subtipo de deleção genética (DE LIND VAN WIJNGAARDEN et al., 2008; EMERICK; VOGH, 2013).

Não há consenso sobre a avaliação e o tratamento adequado da IA central na SPW. Durante uma doença aguda ou outra situação de estresse, pode ser útil dosar os níveis séricos de cortisol e ACTH para confirmar o diagnóstico. A maioria dos estudos concorda que alguns indivíduos com SPW têm IA central e, portanto, o tratamento com glicorticoide deve ser iniciado, se houver suspeita clínica, mesmo que em momentos críticos, como um processo infeccioso ou uma cirurgia (DE LIND VAN WIJNGAARDEN et al., 2008).

1.3.1.4 Obesidade

A obesidade e suas complicações são as principais causas de morbidade e mortalidade em pessoas com SPW. As evidências sugerem uma base hipotalâmica e uma resposta neural anormal à ingestão de alimentos. Na SPW, a saciedade é atrasada, reduzida ou ausente aos alimentos (HINTON et al., 2016).

Diversos mecanismos foram propostos para explicar a etiologia da obesidade na SPW, incluindo a interrupção das vias hipotalâmicas de controle da saciedade, alterações nos hormônios que regulam a ingestão de alimentos e uma diminuição da taxa metabólica basal. O mecanismo exato para o desenvolvimento da obesidade ainda é desconhecido, mas alterações no centro da saciedade e nos circuitos hormonais, como o aumento da ingestão de alimentos e deficiências hormonais, podem afetar o balanço energético nesses indivíduos (KHAN et al., 2018). Outros fatores que podem estar relacionados são o tônus muscular e a composição corporal afetados pelo aumento da porcentagem de massa gorda (CASTNER et al., 2014).

A hiperfagia e a obesidade surgem após uma fase inicial de baixo peso e falha no crescimento. Os pacientes com SPW apresentam um aumento de peso entre 18 e 36 meses, sem uma elevação significativa na ingestão de alimentos. O início da obesidade é observado antes de um aumento substancial na ingestão de alimentos. As crianças com SPW necessitam de 20% a 30% menos energia do que as crianças saudáveis da mesma idade. Os indivíduos com SPW atingem o peso máximo entre a adolescência e o início da vida adulta (MILLER et al., 2012). Para esses pacientes, a incerteza e a oportunidade relacionadas ao consumo de alimentos constituem uma fonte constante de estresse. Dessa forma, apresentam sinais de ansiedade e

outros sintomas de estresse quando responsáveis por sua própria regulação alimentar. A principal consequência desses achados para o manejo da SPW é que a supervisão do ambiente alimentar é criticamente relevante. O aconselhamento precoce, a restrição calórica e as orientações dietéticas podem contribuir para manter uma relação entre o peso/altura adequados (PASSONE et al., 2017).

Miller et al. (2012) apontam sete fases nutricionais distintas para as quais os indivíduos com SPW tendem a se desenvolver. Na fase pré-natal (fase 0), há uma diminuição nos movimentos fetais e uma redução no crescimento. Do nascimento até os nove meses (fase 1a), o lactente é hipotônico e tem dificuldade para ganhar peso. Após esse período, os pacientes começam a ganhar peso gradualmente. Apesar de uma ingestão normocalórica, eles ganham peso devido à diminuição do metabolismo (fase 1b: nove meses a dois anos; fase 2a: 2 a 4,5 anos). Após 4,5 anos (fase 2b), o aumento de peso está relacionado ao aumento do interesse pela comida, mas não à hiperfagia. Por volta dos oito anos de idade (fase 3), estabelece-se 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.

Até o momento, a intervenção farmacológica tem sido ineficaz em pacientes com a síndrome (SALEHI et al., 2016). Uma pequena série de relatos de casos reportou sucesso a 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 (SCHEIMANN et al., 2008).

1.3.1.5 Baixa densidade mineral óssea

A DMO é influenciada pela atividade e por fatores endócrinos, como o hormônio da paratireoide, a tiroxina, o GH e os esteroides sexuais. A DMO aumenta durante a infância e, geralmente, o pico de massa óssea é atingido entre 18 e 20 anos em meninas e entre 18 e 23 anos em meninos. A resistência óssea, mais tarde, depende do pico de massa óssea atingido (BOOT et al., 2010).

Dentre os esteroides sexuais, o estrogênio é o mais importante, sintetizado tanto nos ovários quanto nos tecidos periféricos, a partir dos androgênios, sobretudo a testosterona. É relevante para o crescimento, a maturação e a reconstituição óssea (IMAI et al., 2009). O estrogênio é responsável pelo remodelamento ósseo celular devido à sua ligação aos receptores

presentes na célula osteoblástica, o que aumenta a produção de osteoprotegerina (OPG) e suprime a síntese do ligante do receptor ativador do fator nuclear $\kappa\beta$ (RANK-L). Esse processo reduz a ação dos osteoclastos, o que, por consequência, diminui a reabsorção óssea. Esse mecanismo tem como principal objetivo manter a massa óssea (CLARKE, 2008). Outro aspecto importante é a atuação do fator de crescimento e transformação β (TGF- β), também estimulado pelo estrogênio. Contudo, este fator diminui tanto a atividade osteoclástica, quanto a osteoblástica (DEL FATTORE; TETI; RUCCI, 2008; IMAI et al., 2009).

Em situações de hipoestrogenismo, não há um bloqueio total do sistema RANK/RANK-L e das citocinas. Há um aumento significativo nos fatores que estão relacionados ao aumento da reabsorção óssea. Dessa forma, este estado seria favorável à ação osteoclástica (IMAI et al., 2009). Os fármacos utilizados na TRH agem sobre os receptores de estrogênio, uma vez que possuem similaridade química capaz de permitir a ligação a este receptor, o que, conseqüentemente, tem ação sobre o osso (IMAI et al., 2009).

Há uma evidência histórica de um aumento na incidência de osteoporose e fraturas em indivíduos com SPW. A DMO das crianças pode ser menor na infância e adolescência devido aos baixos níveis de GH, hipotireoidismo, hipogonadismo e um estilo de vida sedentário (ALVES; FRANCO, 2020). Em relação aos adultos, foram relatadas fraturas em 29% dos indivíduos com SPW. Diversos estudos que avaliaram a DMO em adultos com SPW mostraram uma redução da DMO total e altas taxas de osteoporose. O início precoce do tratamento com rhGH foi associado à melhora da DMO na adolescência (BAKKER et al., 2015). A diminuição da DMO durante a adolescência e a osteoporose na idade adulta em SPW é provavelmente causada pelo hipogonadismo (GOLDSTONE et al., 2008).

Um estudo de coorte multicêntrico incluiu 354 adultos com SPW (idade mediana de 31 anos; 43% homens), dos quais 51 (14%) tinham osteoporose e 143 (54%) tinham osteopenia. Os fatores de risco modificáveis mais prevalentes para osteoporose foram hipogonadismo, ingestão insuficiente de laticínios, estilo de vida sedentário e uso de corticosteroides. O sexo masculino foi associado à osteoporose. O tratamento com GH não foi associado à osteoporose. História de fraturas vertebrais estava presente em 10 (3%) e fraturas não vertebrais em 59 indivíduos (17%). A escoliose estava presente em 263 pacientes (80%), mas nenhum fator de risco modificável foi identificado (VAN ABSWOUDE et al., 2022).

Em crianças e adolescentes, a medição da DMO deve ser avaliada em dois locais - coluna lombar (L1-L4) e corpo inteiro, com os resultados expressos em escores Z (valores médios comparados aos controles da mesma idade). Após 11 anos de idade em meninas e 14 anos em meninos, a DMO deve ser avaliada, pois se correlaciona com baixos níveis de

hormônios sexuais. A reposição de vitamina D e cálcio pode ser necessária (ALVES; FRANCO, 2020).

1.3.1.6 Hipogonadismo

O hipogonadismo é definido como a falha no órgão reprodutor de produzir hormônios sexuais (testosterona, estrógeno, progesterona, inibina e antimulleriano). Em pacientes com SPW, sua etiologia é bastante heterogênea, podendo ser causado pelo defeito no eixo hipotálamo-hipófise (HH) (hipogonadotrófico), pela falha da resposta da gônada ao estímulo (hipergonadotrófico) ou pela combinação das duas formas em intensidades diferentes. Sua apresentação clínica é extremamente variada, podendo ser desde a forma completa, com a total ausência de caracteres sexuais secundários aos 13 anos nas meninas e aos 14 anos nos meninos, até a forma parcial, na qual os pacientes podem até iniciar a puberdade espontaneamente, porém não completam a maturação subsequente (NAPOLITANO et al., 2021).

Independentemente da forma ou da etiologia do hipogonadismo, são poucos os casos de pacientes com SPW do sexo feminino que conseguem manter o ciclo menstrual regular na vida adulta. Este é um ponto fundamental nas mulheres, uma vez que o estrógeno é indispensável para a manutenção da massa óssea e proteção cardiovascular (ELDAR-GEVA et al., 2010). Na SPW, o hipogonadismo, na maioria dos casos, é de causa central, porém é possível notar combinações de causas centrais e periféricas. As meninas apresentam um desenvolvimento mamário em idade habitual, mas incompleto, o que torna o distúrbio do eixo HH menos evidente (HÖYBYE; TAUBER, 2022).

Foi descrito em meninas com SPW, com idades entre seis meses e 22 anos, que o hormônio anti-mulleriano (AMH) estava em níveis normais, o que indicava a presença de folículos primordiais. Os níveis de LH e estrogênio eram normais antes dos 10 anos. Após isso, os níveis do hormônio luteinizante (LH) e do folículo estimulante (FSH) aumentaram dentro da faixa normal, embora LH fosse relativamente baixo, considerando os baixos níveis de estrogênio e FSH relativamente alto. Após os 15 anos, os níveis de estrogênio eram menores que os de meninas normais. Os níveis de LH eram normais e FSH ligeiramente elevados. Os níveis de inibina B diminuíram para o limite inferior da faixa normal; pequenos folículos antrais estavam presentes, mas com sinais de maturação folicular prejudicada. As concentrações de AMH variaram entre níveis normais e inferiores à faixa normal. Os autores classificaram os seus resultados como hipogonadismo hipogonadotrófico parcial (SIEMENSMA et al., 2012).

Foram identificados diversos padrões de hipogonadismo em mulheres adolescentes e adultas com SPW, apresentando diferentes tipos de hipogonadismo primário e central. As concentrações de FSH e inibina B foram os critérios mais úteis para caracterizar o tipo de hipogonadismo (GROSS-TSUR et al., 2012). O estudo de Hirsch et al. (2015) acrescentou que, em mulheres adultas, a inibina B variou ao longo do tempo e, na maioria, foi baixa ou indetectável. Contudo, níveis normais também foram encontrados, indicando fertilidade potencial. Medições repetidas são, portanto, recomendadas para fins de métodos contraceptivos (HIRSCH et al., 2015).

Além disso, também foram encontrados valores diferentes de LH e FSH em mulheres com hipogonadismo central e periférico, o que sugere que a origem do hipogonadismo em mulheres com SPW tem outras causas além da disfunção hipotalâmica, com uma associação de hipogonadismo central e ovariano, visto que em algumas meninas ocorrem diferentes graus de disfunção gonadal (PELLIKAAN et al., 2021). Ainda, foram identificados um volume ovariano e AMH normais, mas uma baixa contagem folicular, o que é compatível com hipogonadismo central. Contudo, é importante salientar que não se pode excluir um defeito periférico devido aos baixos valores de inibina B, o que pode indicar um comprometimento gonadal primário (KHERRA et al., 2021).

Dada a diversidade de perfis hormonais, o tipo de hipogonadismo na SPW só pode ser definido como central ou periférico após os 20 anos de idade, quando os padrões hormonais se mantêm estáveis e é possível realizar esse diagnóstico (HIRSCH, 2015). Apesar do hipogonadismo ser uma das principais características desta síndrome, há relatos de casos de gestação espontânea, o que indica a necessidade de uso de métodos contraceptivos (AKEFELD, TORNHAGE, GILLBERG, 1999; SCGULZE et al., 2001).

1.4 Puberdade

1.4.1 Puberdade fisiológica

A puberdade é a transição da infância para a vida adulta, quando se inicia o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários, que, em meninas, é caracterizada pelo desenvolvimento mamário (telarca). O processo fisiológico é composto por fatores étnicos, ambientais, genéticos, culturais e sociais. O objetivo final deste processo é atingir a maturidade sexual, com capacidade reprodutiva (ARGENTE et al., 2023). Fisiologicamente, nas meninas, a puberdade começa entre oito e 13 anos, sendo que a maioria delas inicia o desenvolvimento

puberal com a telarca, seguida pela pubarca e, posteriormente, pela menarca. Em geral, a menarca ocorre entre dois e três anos após o início da telarca (MARSHALL; TANNER, 1969). Um estudo nacional avaliou 665 meninas saudáveis e concluiu-se que a telarca, pubarca e menarca foram atingidas aos 9,8; 10,2 e 11,7 anos, respectivamente (FEIBELMANN et al., 2015).

Os distúrbios puberais classificados como precoces ou tardios vão depender da presença ou ausência de caracteres sexuais dentro da faixa etária citada. A puberdade precoce acontece com o início de caracteres sexuais secundários antes do limite inferior de idade em cada gênero e o atraso puberal após com o limite superior. O hipogonadismo é uma condição em que a produção de hormônios sexuais e células germinativas é inadequada devido à insuficiência gonadal primária ou à disfunção hipotálamo-hipófise (ARGENTE et al., 2023).

O eixo endócrino que regula esse processo é o hipotalâmico-hipofisário-gonadal (HHG). O hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) é produzido no hipotálamo e liberado na hipófise. Ele estimula a secreção do LH e FSH, que atuam nas gônadas para estimular a síntese dos esteroides sexuais e a gametogênese. Este eixo é ativado duas vezes antes do início da puberdade: na primeira metade da gestação e após o nascimento, durante a chamada "mini puberdade", que ocorre por volta dos dois anos nas meninas, auxiliando na maturação dos folículos ovarianos. Após esses dois picos, o eixo HHG permanece inativo até a idade adulta. A reativação ocorre devido à interação entre fatores hipotalâmicos e neurais (ARGENTE et al., 2023).

1.4.2 Puberdade em meninas com síndrome de Prader-Willi

1.4.2.1 Desenvolvimento puberal

O desenvolvimento típico do fenótipo hipogonádico em pacientes com SPW é observado ao nascer, com clitóris e pequenos lábios hipoplásicos em até 76% dos recém-nascidos. A puberdade pode ser iniciada em idade habitual ou mais tardiamente. Em idade adulta, esses indivíduos apresentam baixos níveis de estrogênio, o que os leva à infertilidade (NAPOLITANO et al., 2021). A telarca ocorre, na maioria das pessoas com SPW, em idade habitual, mas evolui com desenvolvimento incompleto ou atrasado. O estágio de Tanner 5 é percebido após a idade de 15,5 anos (NAPOLITANO et al., 2021; NOORDAM, HÖYBYE e EIHOLZER, 2021). Ao exame físico, é possível notar que a diferenciação entre o estadiamento

mamário e o tecido adiposo é difícil, mesmo entre profissionais treinados, especialmente nos estágios iniciais M1, M2 e M3 (KHERRA, 2021).

A adrenarca prematura pode ocorrer em até 30% das meninas com SPW. Em geral, é um processo benigno, sem ligação com sinais de puberdade precoce central (MUSCOGIURI, 2019). Tem sido observado uma mediana de idade da pubarca de 7,3 anos, com a progressão para P3 aos 9,6 anos e P5 aos 16,8 anos em meninas com SPW. Em raros casos, observou-se um aumento na velocidade de crescimento e idade óssea (GASTON; STAFFORD, 2022). Além disso, os níveis de sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA), um andrógeno adrenal, apresentam aumento prematuro nos pacientes com SPW em comparação com os indivíduos saudáveis. Os níveis elevados de SDHEA para idade e sexo foram observados desde a infância, mas esse aumento precoce não persistiu ao longo da vida nas crianças com SPW, não havendo diferença significativa em relação aos indivíduos normais (GASTON; STAFFORD, 2022).

A menarca espontânea ocorre em 25 a 44% das adolescentes. Ela começa entre 13 e 34 anos, com uma média de 20 anos. Os ciclos menstruais são caracterizados pela oligomenorreia ou amenorreia secundária (NOORDAM, HÖYBYE e EIHOLZER, 2021). Foi constatado que as mulheres com menstruação ausente ou irregular apresentaram concentrações séricas de estradiol dentro dos valores normais. Considera-se que, devido à alta concentração de aromatase no tecido adiposo dessas meninas, os níveis séricos de estradiol aumentam, apesar das conhecidas disfunções do eixo HHG na SPW (CRINÒ et al., 2003).

1.4.2.2 Puberdade precoce central

Apesar de a maioria dos distúrbios puberais serem hipogonádicos, houve casos na literatura que evoluíram para puberdade precoce central (PPC). Apesar de raros, foram bem documentados e, dada a falta de conhecimento etiológico, a maioria foi conduzida como puberdade precoce idiopática (NICOARĂ et al., 2023).

É possível que o gene que codifica a proteína MKRN3 (makorin RING-finger protein 3), localizado na região crítica para SPW no cromossomo 15, seja um dos mecanismos causadores de PPC na SPW (NOORDAM, HÖYBYE e EIHOLZER, 2021). Nos casos de SPW associados à puberdade precoce, apenas a PPC foi descrita. A puberdade precoce pode ter repercussões clínicas adversas, sendo a principal delas a baixa estatura. Os indivíduos com SPW já apresentam disfunções hipotalâmicas que terão um impacto no seu crescimento. Na PPC, este fator é associado à fusão prematura das epífises e à maturação óssea acelerada (NICOARĂ et al., 2023).

Os principais fármacos para o tratamento são os análogos do GnRH, devido à sua segurança clínica e ampla utilização. A terapia combinada entre agonista de GnRH e rhGH pode contribuir para a regressão da PPC, além de aumentar o alcance da estatura final (NICOARĂ et al., 2023)

1.4.2.3 Afetividade, abuso sexual, anticoncepção e exame ginecológico

Em indivíduos com SPW, a chegada da adolescência pode despertar o interesse em atividades sexuais e românticas (ELDAR-GEVA, 2013). Desse modo, é crucial que se inicie a educação sexual nessa fase da vida (SREBNIK et al, 2023).

A sexualidade em indivíduos com SPW é um tema que deve ser abordado nas consultas de rotina. Dado que a população está sob risco de distúrbios psicológicos e atraso cognitivo, pode haver uma predisposição maior à exploração sexual, sobretudo em troca de comida, devido à hiperfagia. Cabe aos profissionais de saúde explicarem a esses indivíduos e seus cuidadores sobre temas como o início da vida sexual, a gravidez não planejada e a anticoncepção (SREBNIK et al, 2023), ainda que não exista uma diretriz para a realização de exames ginecológicos de rotina para mulheres com SPW.

A *International Prader-Willi Syndrome Organisation* (IPWSO) orienta que, durante as consultas ginecológicas, sejam abordadas discussões sobre infecções sexualmente transmissíveis, gravidez e abuso sexual. Ainda, é recomendado no seguimento dessas pacientes, que sejam realizados o estadiamento de Tanner e exames laboratoriais anuais, como estradiol, LH e FSH, nas pacientes que não usam TRH. Além disso, a ultrassonografia (USG) pélvica é recomendada na avaliação inicial dessas adolescentes. Ao realizar a avaliação ginecológica, que inclui o exame genital, é conveniente fornecer orientações profissionais sobre anatomia genital e higiene pessoal, uma vez que muitas mulheres com SPW apresentam infecções como a vulvovaginite. A realização de um exame físico completo nas pacientes com SPW é indispensável para determinar o início da puberdade e avaliar o grau de maturação sexual. Atualmente, não há um consenso entre os especialistas sobre a periodicidade do exame físico genital direcionado a essa síndrome. Diante disto, é crucial que seja discutido com mais cuidado, pois a avaliação por profissionais capacitados pode identificar precocemente sinais de disfunção puberal e promover o início de terapias ou orientações aos pacientes e cuidadores (SREBNIK et al, 2023).

1.5 Tratamento na síndrome de Prader-Willi

A terapia atual da SPW deve ser baseada em quatro pilares fundamentais: dieta, exercícios, tratamento com rhGH e questões comportamentais-cognitivas (PASSONE et al., 2018). A TRH deve ser considerada no hipogonadismo (PELLIKAAN et al., 2021). De acordo com Passone et al. (2018), as orientações ordinárias que sustentam os quatro pilares do tratamento da SPW são:

1.5.1 Dieta

- Iniciar a dieta com 900 calorias/dia;
- Restringir porções, de acordo com a pirâmide de alimentação de Prader-Willi;
- Dieta cetogênica pode ser uma opção em pacientes que não perdem peso;
- Controlar ansiedade e compulsão alimentar;
- “*No hope, no doubt, no disappointment*” (horários para as refeições).

1.5.2 Atividade física

- Uma a duas horas de exercícios físicos por dia;
- Focar em exercícios aeróbicos, força e resistência.

1.5.3 Terapia com hormônio de crescimento humano recombinante

- A terapia com rhGH deve ser iniciada o mais cedo possível, por volta dos três meses de vida;
- Antes dos quatro anos, não é necessário fazer o teste de estímulo do GH ou polissonografia, se não houver problemas respiratórios. Após essa idade, é necessário realizar polissonografia;
- Dose inicial de 0,5 mg/m²/dia e manutenção de 1 mg/m²/dia;
- Adultos: 0,5 mg/dia.

1.5.4 Estratégias comportamentais e cognitivas

- Estabelecer expectativas e regras;
- Usar sugestões verbais e outras estratégias, como horários com imagens;

- Ser concreto nas palavras para evitar mal-entendidos e ressentimentos;
- Ser realista em termos de expectativas sobre deveres de casa e trabalhos de escola;
- Usar N-acetilcisteína para *skin-picking* não controlado (200-1200 mg/dia);
- Ser direto e conciso;
- Em casos de compulsão e/ou agressividade, pode ser necessária avaliação psiquiátrica.

1.5.5 Tratamento do hipogonadismo

Os benefícios da TRH, tais como a indução da puberdade, a manutenção dos caracteres sexuais, a aquisição de um pico de massa óssea e a melhoria da função cognitiva, estão bem estabelecidos em algumas patologias que lidam com o hipogonadismo. Estudos em outras formas de atraso puberal, como a ST, demonstram que, sem tratamento adequado, essas pacientes podem apresentar uma pior adaptação psicossocial, um desenvolvimento uterino insuficiente, uma formação de pico de massa óssea inadequada, um aumento do risco cardiovascular e um desenvolvimento funcional neurológico desfavorável, o que demonstra a relevância da TRH e do desenvolvimento puberal no tempo adequado (GRAVHOLT et al., 2024).

A TRH na SPW tem como objetivo auxiliar no desenvolvimento puberal satisfatório, de forma a melhorar a qualidade de vida da paciente (NAPOLITANO et al., 2021). Atualmente, não há protocolos de indução puberal com esteroides sexuais em mulheres com SPW (HÖYBYE; TAUBER, 2022). A TRH terá um impacto benéfico na vida desses indivíduos, com a melhoria do comportamento e da saúde mental, o que terá um impacto positivo na qualidade de vida a longo prazo (KHERRA, 2021; NAPOLITANO et al., 2021). Além disso, visa a aumentar a massa muscular, com benefício para a saúde óssea e o crescimento estatural (NOORDAM, HÖYBYE e EIHOLZER, 2021). Uma das principais razões identificadas para a indução da puberdade em meninas com SPW é alcançar um bom pico de massa óssea (NAPOLITANO et al., 2021).

Ainda é controversa a relação entre o metabolismo ósseo e a TRH, todavia é uma das principais preocupações nos pacientes com SPW, uma vez que estudos mostram que, quando comparados ao grupo controle do mesmo sexo e índice de massa corpórea (IMC) na vida adulta, os pacientes com SPW apresentam menor DMO, provavelmente devido à diminuição do mecanismo de mecanostato por hipotonia importante. A melhora da DMO está relacionada ao tratamento com GH, mas poucas pesquisas comparam esses resultados ao

tratamento com reposição de hormônios sexuais (BUTLER et al., 2001; VESTERGAARD et al., 2004).

Quanto ao risco cardiovascular, estudos sugerem que, antes da menopausa, as mulheres têm uma incidência reduzida de doenças cardiovasculares quando comparadas a homens da mesma faixa etária, enquanto a sua incidência e gravidade aumentam após a menopausa. A menor incidência de doenças cardiovasculares em mulheres durante a idade reprodutiva é atribuída, pelo menos em parte, ao estrógeno, que se liga aos receptores de estrógeno, podendo exercer ações genômicas e não genômicas. O estrógeno medeia suas ações cardioprotetoras aumentando a angiogênese e a vasodilatação, além de diminuir o estresse oxidativo e a fibrose. Através desses mecanismos, este hormônio limita o remodelamento cardíaco e atenua a hipertrofia cardíaca (IORGA et al., 2017).

Ainda é necessário aprofundar os estudos sobre o tratamento do hipogonadismo. Nos artigos atuais, é recomendado que as mulheres com SPW iniciem o uso de esteroides sexuais durante a puberdade e progridam até a vida adulta. Apesar do receio em relação ao uso desses compostos na SPW, eles são usados na prática clínica devido à sua importância e uso habitual em outros distúrbios sexuais e síndromes. No entanto, a maioria dos artigos acerca da indução puberal em hipogonadismo feminino na SPW é baseada em opiniões de especialistas. Desse modo, a indicação do tratamento de hipogonadismo em mulheres com SPW deve ser individualizada devido à grande diversidade fenotípica presente nesse grupo de mulheres (NOORDAM, HÖYBYE e EIHOLZER, 2021).

As pacientes portadoras de hipogonadismo causado por outras síndromes, como a ST, fazem uso da terapia com estrógenos que induzem a puberdade entre 11-12 anos, o que as ajuda a melhorar a estatura final e progredir na maturação sexual, sem grandes efeitos colaterais. Embora a TRH seja eficaz e tolerada por esses pacientes, é dever do médico conversar com o paciente e seus familiares antes de iniciar a TRH (GRAVHOLT et al., 2024). Para iniciar terapias hormonais, é indispensável analisar os dados hormonais das pacientes, bem como outros parâmetros, como o IMC, ciclo menstrual, o padrão de comportamento e o nível de consciência. Isso permitirá adaptar a TRH de forma mais específica e assegurará uma melhor adesão à terapia prescrita (ELDAR-GEVA et al., 2013).

Em mulheres com SPW, a TRH deve ser iniciada com base no ciclo menstrual, na DMO e na capacidade da mulher de lidar com sangramentos vaginais (SREBNIK et al., 2023). As recomendações são que, antes de iniciar o tratamento, seja realizada uma triagem para determinar o tipo de hipogonadismo e que não se deve basear o tratamento apenas ao nível de estradiol sérico (PELLIKAAN, 2021).

Após o início da terapia, é relatado que os sangramentos frequentes podem causar problemas diários, especialmente em pessoas com deficiência intelectual. Sendo assim, o binômio paciente e cuidador deve ser orientado quanto às medidas de higiene menstrual e possíveis alterações comportamentais. As alterações comportamentais não devem ser consideradas como contraindicações absolutas para os esteroides sexuais, tendo em vista o seu risco e benefícios para a paciente. As contraindicações da TRH para mulheres com SPW são as mesmas da população em geral, como tromboembolismo prévio, hipertensão grave ou história familiar de câncer de mama. Para o acompanhamento a longo prazo dessas pacientes, é importante consultar as interações medicamentosas do uso de hormônios e dos fármacos psicotrópicos. Algumas combinações podem aumentar ou diminuir os níveis séricos das medicações controladas e da TRH, sendo necessário ajustes de doses (NOORDAM, HÖYBYE e EIHOLZER, 2021).

Conforme exposto, a elevada prevalência do hipogonadismo entre pacientes com SPW é bem estabelecida na literatura. Da mesma forma, os benefícios da reposição de hormônios sexuais no hipogonadismo são bem conhecidos. Apesar disso, existem poucos estudos acerca deste tema, assim como ainda não há consenso sobre quando iniciar e como deve ser feita a terapia de indução da puberdade em meninas com SPW.

2 JUSTIFICATIVA

O hipogonadismo é bastante frequente entre os pacientes com SPW e sua apresentação é extremamente variável. Em geral, apresenta-se como hipoplasia genital, puberdade atrasada, desenvolvimento puberal incompleto e infertilidade. A sua etiologia na SPW é heterogênea, devido a uma combinação de disfunção hipotalâmica e gonadal primária. A TRH se justifica pelos seus benefícios, como indução da puberdade, manutenção dos caracteres sexuais, aquisição do pico de massa óssea e melhora da função cognitiva, que já são bem estabelecidos em algumas patologias que cursam com o hipogonadismo.

Embora existam inúmeros argumentos a favor da TRH, o risco de tromboembolismo, a possibilidade de alteração comportamental e a insegurança da família em relação à puberdade da paciente são fatores que prorrogam a indução puberal nestas pacientes. Na literatura, não há consenso sobre quando iniciar e como realizar a indução puberal em meninas com SPW. Sendo assim, um trabalho com descrição adequada da indução da puberdade de acordo com a dose, o período, os benefícios e os riscos associados, poderá contribuir de forma significativa para o acompanhamento das pacientes portadoras de SPW.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar os efeitos da indução da puberdade em pacientes do sexo feminino com SPW quanto a parâmetros metabólicos, ósseos e comportamentais.

3.2 Específicos

- Descrever os dados demográficos e clínicos das pacientes com SPW.
- Analisar a segurança do tratamento de indução da puberdade nas meninas com SPW.
- Verificar o impacto da terapia de indução da puberdade nas meninas com SPW sobre o desenvolvimento de caracteres sexuais e crescimento uterino.
- Propor um protocolo de indução da puberdade em meninas com SPW.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Tipo do estudo

Trata-se de um ensaio clínico multicêntrico aberto, para avaliação da indução da puberdade em pacientes do sexo feminino com SPW.

4.2 Local do estudo

O estudo foi realizado nos serviços de Endocrinologia Pediátrica do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará/Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (CH-UFC/Ebserh) e no Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr-HCFMUSP). Esses serviços constituem unidades de referência para o atendimento dos casos de SPW dos estados do Ceará e São Paulo, respectivamente.

4.3 Sujeitos do estudo

Foram incluídas no estudo pacientes do sexo feminino com diagnóstico clínico e genético confirmados de SPW. As pacientes selecionadas foram divididas em dois grupos: um que recebeu e outro que não recebeu terapia de indução da puberdade.

4.4 Critérios de inclusão

- Meninas com SPW com idade mínima de 12 anos, sem idade máxima, com ausência de telarca ou não progressão da maturação puberal.
- Pacientes que não cursaram com ciclos menstruais regulares.

4.5 Critérios de exclusão

- Recusa para participar do estudo.
- Contraindicação psiquiátrica por psicopatologia prévia que possa piorar com o uso de esteroides sexuais.
- Comprometimento grave da mobilidade.

- Presença de eventos tromboembólicos prévios.
- Presença de neoplasias prévias ou atuais.

4.6 Coleta de dados

4.6.1 *Protocolo de intervenção*

O modelo utilizado neste estudo foi o de indução da puberdade como realizada em pacientes com ST, com uso de estrógeno conjugado para estimular o crescimento uterino assim como o crescimento de mama e modificação do corpo para tipo ginecóide (KIM et al., 2016). As pacientes e seus responsáveis foram orientados quanto à importância da adesão ao tratamento e ao uso regular das medicações.

As pacientes foram submetidas a exames laboratoriais, dinâmicos e de imagem no início, durante a indução e na fase de manutenção da puberdade. A idade óssea foi avaliada por meio de radiografia de mão e punho, pelo método de Greulich e Pyle (GREULICH, PYLE, 1950). A densitometria óssea foi realizada pela técnica de emissão de raios-x de dupla energia (DEXA), através do sistema DEXA Lunar Prodigy Advance – GE Healthcare, no CH-UFC/Ebserh; e do Hologic QDR 4500A (Discovery Densitometer, Hologic Inc. Bedford, MA, USA), no ICr-HCFMUSP.

As pacientes passaram por uma avaliação psiquiátrica detalhada e foram atendidas por uma psiquiatra especializada na avaliação de pessoas com transtornos do neurodesenvolvimento.

No início do protocolo, antes do início da intervenção medicamentosa, as pacientes realizaram uma primeira avaliação psiquiátrica. Um dos primeiros objetivos foi excluir possíveis transtornos psiquiátricos graves não estabilizados, que trouxessem sofrimento significativo e/ou prejuízo em várias áreas da vida da participante.

Segundo a avaliação psiquiátrica, foram excluídas as pacientes que apresentaram:

- Existência de um transtorno psiquiátrico grave e instável no momento (transtorno psicótico, transtorno de humor, risco de suicídio);
- Uso de medicação psicotrópica com menos de 4 semanas de ajuste;
- Diagnóstico de transtorno por uso de substâncias atual;
- Diagnóstico de deficiência intelectual grave ou profunda.

A entrevista clínica psiquiátrica é um método de investigação psicopatológica da

avaliação psiquiátrica e consiste em três componentes: 1) o componente dimensional da entrevista, 2) o componente etiológico e 3) o componente de classificação do transtorno, que produz duas categorias principais de dados clínicos: 1) uma classificação diagnóstica de transtornos psiquiátricos, 2) escores dimensionais. A entrevista clínica psiquiátrica fornece diagnósticos consistentes com os critérios das edições do Manual Diagnóstico e Estatístico (DSM) e da Classificação Internacional de Doenças (CID) (ABORAYA et al., 2016)(ABORAYA et al., 2014, 2018).

A avaliação psiquiátrica compreendeu duas etapas: entrevista com a mãe, pai ou responsável pela paciente e entrevista direta da adolescente. O atendimento era encerrado com uma breve entrevista com os responsáveis, na presença da adolescente, para esclarecimentos e orientações. A entrevista era permeada por explicações e adequações de acordo com o nível intelectual de cada adolescente. A entrevista foi documentada por escrito pela médica que conduziu a avaliação.

Com base na entrevista realizada com os pais ou responsável legal pela paciente e no contato estabelecido com a adolescente, além de obtenção de informações no prontuário de seguimento clínico, as pacientes foram classificadas segundo os critérios do DSM-V (ABORAYA et al., 2016; (ABORAYA et al., 2018; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Além da investigação psicopatológica, a avaliação também compreendeu aspectos relacionados à sexualidade. Foi questionado se a paciente tinha desejo de menstruar, se havia interesse em relacionamentos amorosos e se já havia tido alguma experiência sexual. Foi abordado também sobre o desejo de se casar e interesse em ter filhos no futuro.

As fases do protocolo foram realizadas conforme descrito abaixo. As pacientes que receberam terapia de indução à puberdade foram avaliadas nos tempos 0, 1, 2, 3 e 4. Já as meninas do grupo controle foram avaliadas nos tempos 0 e 3.

4.6.1.1 Tempo 0 (T0) - Avaliação inicial

A avaliação inicial foi realizada por meios de exame físico, exames laboratoriais, de imagem, dinâmicos e avaliação psiquiátrica.

1 - Exame físico e história clínica:

- Estágio de Tanner da puberdade.
- Peso (Kg) e estatura (cm) para cálculo do IMC (Kg/m²) e respectivos z-score usando a referência da Organização Mundial de Saúde (OMS) (WHO, 2006).

- Uso ou não de rhGH.
- Uso ou não de outros medicamentos.
- Realização ou não de atividade física.

2 - Avaliações laboratoriais:

- Metabolismo lipídico: colesterol total e frações e triglicérides.
- Metabolismo glicêmico: glicemia de jejum, hemoglobina glicada e insulina.
- Enzimas hepáticas: transaminase glutâmica oxalacética (TGO), transaminase glutâmica pirúvica (TGP) e gama glutamil transferase (GGT).
- Avaliação do perfil de coagulação: tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), tempo de protrombina (TP), fibrinogênio, D-dímero e fator V de Leiden.
- Metabolismo ósseo: calcidiol, cálcio ionizado, cálcio total, fósforo, paratormônio (PTH), fosfatase alcalina, relação entre cálcio e creatinina urinária em amostra isolada de urina.
- Perfil hormonal da puberdade: LH, FSH e estradiol.

3 - Exame dinâmico:

- Calorimetria.

4- Exames de imagem:

- Raio-X de mão e punho para avaliação da idade óssea pelo método de *Greulich-Pyle*.
- Densitometria de coluna lombar e corpo inteiro.
- USG pélvica para avaliação do tamanho uterino.

5- Avaliação psiquiátrica

De acordo com a primeira avaliação (T0), as pacientes foram classificadas em três grupos conforme o tamanho uterino para programação diferenciada da indução puberal com estrógeno conjugado.

- Grupo 1 - Pacientes com tamanho uterino inferior a 4 cm³: Este grupo recebeu estrógeno conjugado na dose de 0,6 mg em dias alternados durante seis meses e, após este período, a dose foi aumentada para 0,6 mg diariamente por mais seis meses.
- Grupo 2 - Pacientes com tamanho uterino entre 4 e 10 cm³: Este grupo recebeu a dose de 0,6 mg de estrógeno conjugado em dias alternados por três meses e 0,6 mg diariamente por mais seis meses.
- Grupo 3 - Pacientes com tamanho uterino maior que 10 cm³: Este grupo recebeu a dose de 0,6 mg diariamente de estrógeno conjugado por seis meses desde o início.

4.6.1.2 Tempo 1 (T1) - Após 3 meses do início da indução

4.6.1.3 Tempo 2 (T2) - Após 6 meses de uso diário de 0,6 mg de estrógeno conjugado

Nos períodos T1 e T2, as pacientes foram submetidas à avaliação psiquiátrica comportamental, avaliação clínica, realização de USG pélvica e coleta de exames laboratoriais iguais aos do tempo 0.

As pacientes foram consideradas responsivas e aptas a prosseguir com a próxima etapa do tratamento, quando houve aumento do tamanho uterino, conforme descrito acima. Em casos em que não houve um aumento uterino suficiente, o tratamento prévio foi mantido por mais três a seis meses. Após seis meses de estrógeno conjugado na dose de 0,6 mg diariamente, realizou-se um teste com medroxiprogesterona de 10 mg diariamente por 10 dias para avaliar a ocorrência de sangramento vaginal.

Os casos em que ocorreu sangramento vaginal, associado ao tamanho uterino superior a 20 cm³, foram considerados como puberdade induzida, seguindo para fase de manutenção. Nos casos em que a paciente não apresentou sangramento uterino e não alcançou os 20 cm³ de tamanho uterino nesse tempo, aumentou-se o tempo de indução por mais seis meses com estrógeno conjugado de 1,25 mg diariamente.

4.6.1.4 Tempo 3 (T3) - Manutenção da Puberdade Induzida

A fase de manutenção foi realizada com uso de anticoncepcional combinado hormonal oral (0,03mg de etinilestradiol + 0,15mg de levonorgestrel) de forma contínua ou intermitente, conforme o desejo da família e da paciente.

4.6.1.5 Tempo 4 (T4) - Controle da Manutenção

A avaliação final foi realizada após um ano do início da fase de manutenção, com a coleta dos seguintes dados para comparação com a avaliação inicial:

1 - Exame físico e história clínica:

- Estágio de Tanner da puberdade.
- Peso (Kg) e estatura (cm) para cálculo do IMC e respectivos z-score usando a referência da OMS (WHO, 2006).
- Uso ou não de rhGH.

- Uso ou não de outros medicamentos.
- Realização ou não de atividade física.

2 - Avaliações laboratoriais:

- Metabolismo lipídico: colesterol total e frações e Triglicérides.
- Metabolismo glicêmico: glicemia de jejum, Hemoglobina glicada e insulina.
- Enzimas hepáticas: TGO, TGP e GGT.
- Avaliação do perfil de coagulação: TTPA, TP, fibrinogênio, D-dímero e fator V de Leiden.
- Metabolismo ósseo: calcidiol, cálcio ionizado, cálcio total, fósforo, PTH, fosfatase alcalina, relação de cálcio e creatinina urinária em amostra isolada de urina.
- Perfil hormonal da puberdade: LH, FSH e estradiol.

3 - Exame dinâmico:

- Calorimetria.

4 - Exames de imagem:

- Raio X de mão e punho esquerdo para avaliação da idade óssea pelo método de *Greulich-Pyle*.
- Densitometria de coluna lombar e corpo inteiro.
- USG pélvica para avaliação do tamanho uterino.

5- Avaliação psiquiátrica

4.6.1.6 Sumário da programação

Quadro 1 – Sumário das avaliações de acordo com as fases do protocolo

| Exames | Períodos | | | | |
|---------------------------------|----------|----|----|----|----|
| | T0 | T1 | T2 | T3 | T4 |
| Exames Laboratoriais | X | X | X | X | X |
| Exame Dinâmico | X | | | X | X |
| Raio-X de Idade Óssea | X | | | X | X |
| Densitometria | X | | | X | X |
| USG Pélvica | X | X | X | X | X |
| Avaliação psiquiátrica | X | | | | X |
| Exame físico e História Clínica | X | X | X | X | X |

Legenda: T0, tempo 0; T1, tempo 1; T2, tempo 2; T3, tempo 3; T4, tempo 4.

4.6.2 *Recomendações*

As pacientes foram orientadas a seguir uma dieta restrita a 900 kcal, o que representa aproximadamente 50 a 70% da ingestão diária recomendada para crianças, de acordo com a equipe de nutrição, com no mínimo três visitas ao longo do estudo (MILLER et al., 2011). Quanto à ingestão de cálcio, as recomendações foram voltadas para uma oferta de aproximadamente 1300mg/dia, sendo esta a quantidade de ingestão preconizada de acordo com a *Dietary Reference Intakes* (DRI), para adolescentes de ambos os sexos (ROSS et al., 2011).

O tratamento da hipovitaminose D foi indicado para todas as pacientes com deficiência da vitamina. O tratamento recomendado foi a reposição de colecalciferol, na dose de 2000 UI por dia, durante oito a doze semanas; ou 50000 UI por semana, durante seis a oito semanas. Após este período, foi orientada a dose de manutenção, de 600 a 1000 UI por dia (HOLICK et al., 2011).

4.7 **Análise de dados**

A coleta e o gerenciamento de dados do estudo foram realizados utilizando a ferramenta REDCap, hospedada na Unidade de Pesquisa Clínica do CH-UFC/Ebserh. O REDCap, um sistema robusto e confiável amplamente utilizado em pesquisas clínicas e epidemiológicas, facilitou a coleta, organização e armazenamento seguro dos dados, garantindo a integridade e confiabilidade das informações.

Os dados das variáveis quantitativas foram expressos em média ($X \pm DP$), mediana (M), mínimo e máximo. As variáveis categóricas foram expressas em frequência (%) e taxa de prevalência (%). A escolha dos testes estatísticos foi guiada pelo tipo de variável e pela aderência dos dados à distribuição normal: Teste U de Mann-Whitney: Utilizado para comparar as contínuas entre os grupos de interesse (dados não aderentes à normalidade). Teste de Wilcoxon: Empregado para as variáveis de contínuas na avaliação **pré e pós** (dados não aderentes à normalidade). Teste de Friedman: Aplicado para comparar as variáveis contínua ao longo do tempo (dados não aderentes à normalidade). Teste Qui-Quadrado de Pearson: Utilizado para avaliar a associação entre as variáveis categóricas. Teste Exato de Fisher: Complemento ao teste Qui-Quadrado quando o número de observações em algumas categorias.

A análise estatística dos dados foi realizada utilizando os softwares R (versão 4.4) e Microsoft Excel 2016. Para todas as análises foi adotado o nível de significância de 5%.

4.8 Aspectos éticos

Este estudo respeitou os preceitos éticos da pesquisa em seres humanos e espera-se não causar danos à dimensão física, biológica, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer fase da pesquisa ou decorrente dela. Os resultados dos exames obtidos por esta pesquisa serão disponibilizados para o médico assistente e estarão à disposição do paciente. Foram tomados todos os cuidados necessários para assegurar a identidade e privacidade dos indivíduos que participaram deste estudo.

Cada paciente recebeu instruções detalhadas sobre os procedimentos, riscos e benefícios, e só foi incluído no protocolo após a leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Aos adolescentes com 12 anos ou mais, foi solicitada a leitura e a assinatura do termo de assentimento livre e esclarecido (TALE), após discussão das dúvidas com o pesquisador. Em tais casos, os pais assinaram o TCLE. O projeto foi submetido e aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do CH-UFC (CAAE 56577722.0.0000.5045) e ICr-HCFMUSP (CAAE 56577722.0.3001.0068) e assumiu o compromisso de cumprir rigorosamente os princípios éticos estabelecidos nas diretrizes e normas de pesquisa da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

4.9 Análise de riscos

Os medicamentos utilizados no estudo já são comercializados, liberados pela ANVISA e usados em diversas patologias com risco de efeitos colaterais menores do que o benefício potencial dos mesmos. Estes medicamentos podem estar associados ao aumento dos riscos de eventos tromboembólicos e trombóticos arteriais e venosos; neoplasia cervical; câncer de mama; tumores hepáticos benignos. Por tais motivos, as pacientes portadoras destas morbidades foram excluídas do estudo.

As reações adversas possíveis são:

- Reação muito comum ou muito frequente ($\geq 10\%$): cefaleia, enxaqueca e sangramento de escape / *spotting*.
- Reação comum ou frequente ($\geq 1\%$ e $< 10\%$): vaginite, candidíase, alterações de humor, depressão, alteração de libido, nervosismo, tontura, náuseas, vômitos, dor abdominal, acne, reações nas mamas (dor, sensibilidade, aumento e secreção), dismenorreia, alteração da secreção e ectrópio cervical, retenção hídrica/edema, alterações do peso (ganho ou perda).

- Reação incomum ou infrequente ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$): alterações do apetite, cólicas abdominais, distensão, erupções cutâneas, cloasma/melasma, que pode persistir; hirsutismo, alopecia, aumento da pressão arterial, alterações dos níveis séricos de lipídios, hipertrigliceridemia.
- Reação rara ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$): reações anafiláticas/anafilactoides, incluindo casos muito raros de urticária, angioedema e reações graves com sintomas respiratórios e circulatórios, intolerância à glicose, intolerância a lentes de contato, icterícia colestática, eritema nodoso, diminuição dos níveis séricos de folato.
- Reação muito rara ($< 0,01\%$): exacerbação do lúpus eritematoso sistêmico, exacerbação da porfiria, exacerbação da coreia, neurite óptica*, trombose vascular retiniana, piora das varizes (veias varicosas), pancreatite, colite isquêmica, adenomas hepáticos, carcinomas hepatocelulares, doença biliar, incluindo cálculos biliares, eritema multiforme, síndrome hemolítico urêmica.
- Reações desconhecidas (frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): inflamatória intestinal (doença de Crohn, colite ulcerativa), lesão hepatocelular, distúrbios gástricos, oligomenorréia.

Considera-se que este seja um estudo de risco baixo para as pacientes.

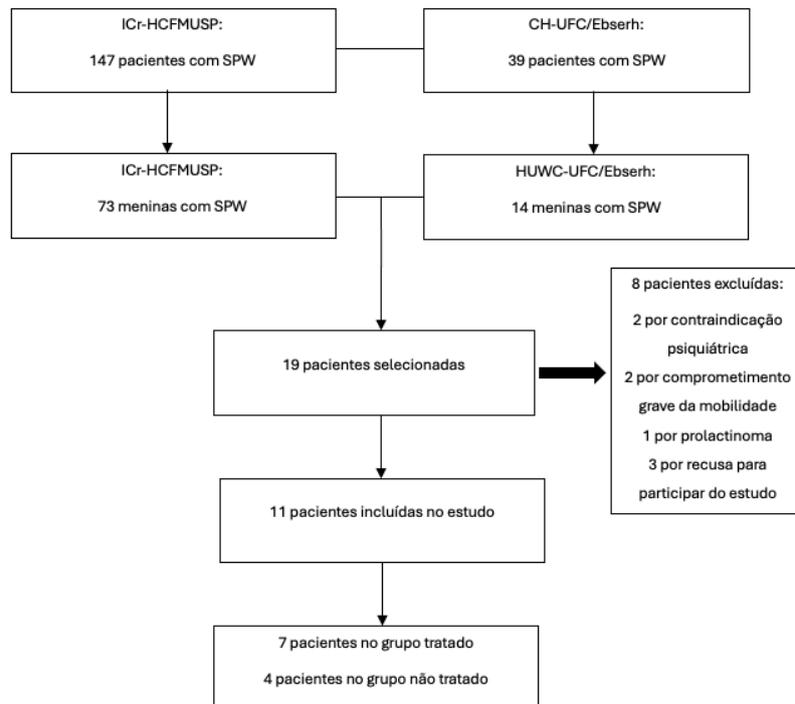
5 RESULTADOS

5.1 Sujeitos do estudo

O ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do CH-UFC/Ebserh atualmente acompanha 39 indivíduos com diagnóstico de SPW, sendo 14 do sexo feminino. O ambulatório do ICr-HCFMUSP tem 147 pacientes com SPW, sendo 73 pacientes do sexo feminino.

Inicialmente, foram selecionadas 19 meninas com idade mínima de 12 anos, com ausência de telarca ou não progressão da maturação puberal, e que não cursavam com ciclos menstruais regulares. Destas, foram excluídas oito pacientes, sendo duas delas por contraindicação psiquiátrica, duas por comprometimento grave da mobilidade, uma por diagnóstico de prolactinoma e três por recusarem-se a participar do estudo. Desse modo, as participantes do estudo foram onze, sendo sete do grupo que recebeu terapia de indução puberal e quatro do grupo não tratado. Destas, sete foram acompanhadas no ICr-HCFMUSP (cinco do grupo tratado e duas do grupo não tratado) e quatro no CH-UFC/Ebserh (duas do grupo tratado e duas do grupo não tratado).

Figura 1 – Fluxograma de seleção das pacientes.



Legenda: SPW, síndrome de Prader-Willi. ICr-HCFMUSP, Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. CH-

UFC/Ebserh: Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará/ Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares.
Fonte: Elaborada pela autora.

5.1.1 Dados demográficos e história clínica

A idade do diagnóstico de SPW foi $6,3 \pm 5,6$ anos (0,5 a 16 anos) e o subtipo genético mais prevalente foi DUP (n=6 / 55%). Duas pacientes (18%) tiveram teste de metilação positivo, mas não foi realizado teste adicional para identificar o subtipo genético. A idade do início do tratamento com rhGH foi $9,6 \pm 5,3$ (3,5 a 18 anos) e seis (55%) pacientes fizeram uso da somatropina durante o protocolo. Em relação às comorbidades, resistência à insulina foi a mais prevalente (n=8 / 73%), sendo que duas pacientes (18%) cursaram com DM2 com necessidade de insulino terapia.

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas das pacientes com SPW

| Características | (continua) N = 11 ¹ |
|--|-----------------------------------|
| Grupo | |
| Tratado | 7 (64%) |
| Não tratado | 4 (36%) |
| Procedência | |
| ICr-HCFMUSP | 7 (64%) |
| CH-UFC/Ebserh | 4 (36%) |
| Subtipo genético | |
| Deleção | 2 (18%) |
| Dissomia | 6 (55%) |
| <i>Imprinting</i> | 1 (9,1%) |
| Desconhecido | 2 (18%) |
| Raça | |
| Branca | 6 (55%) |
| Negra | 1 (9,1%) |
| Parda | 4 (36%) |
| Idade de diagnóstico (anos) | $6,3 \pm 5,6$ 5 (0,5 – 16) |
| Idade de início de uso de rhGH (anos) | $9,6 \pm 5,3$ 9 (3,5 – 18) |
| Uso de rhGH | |
| Nunca usou | 1 (9,1%) |

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas das pacientes com SPW

| Características | (conclusão) N = 11 |
|---|------------------------------------|
| Usou passado, mas deixou de usar antes do início do protocolo | 4 (36%) |
| Usou durante o protocolo | 6 (55%) |
| Idade no início do protocolo | |
| Grupo tratado | 19,15 ± 2,46 19,74(14,06;21,56) |
| Grupo não tratado | 15,80 ± 3,78 15,06(12,02;21,05) |
| Comorbidades | |
| Sem comorbidade | 0 (0%) |
| Resistência insulínica | 8 (73%) |
| Dislipidemia | 1 (9,1%) |
| Hipotireoidismo | 1 (9,1%) |
| Apneia obstrutiva do sono | 1 (9,1%) |
| Esteatose hepática | 2 (18%) |
| <i>Diabetes mellitus</i> | 2 (18%) |
| Hipertensão arterial sistêmica | 1 (9,1%) |
| Insuficiência adrenal | 1 (9,1%) |
| Escoliose | 2 (18%) |

Fonte: Elaborada pela autora.

¹n (%); Média ± Desvio Padrão

Mediana (Mínimo-Máximo)

Legenda: SPW: síndrome de Prader-Willi. ICr-HCFMUSP: Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. CH-UFC/Ebserh: Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará/Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. rhGH: hormônio do crescimento humano recombinante.

5.1.2 Evolução puberal

Quanto à evolução puberal na avaliação inicial, a idade média do aparecimento da telarca (M2) foi $10,7 \pm 1,2$ (9 a 12,5 anos). Das 11 pacientes avaliadas, somente uma paciente, participante do grupo não tratado, evoluiu com progressão puberal espontânea. Esta menina apresentou M2, M3, M4 e M5 aos 9, 12, 13, 14 anos, respectivamente, mas não cursou com sangramento vaginal. Nenhuma paciente do estudo apresentou quadro de telarca precoce.

Em relação à pubarca, a idade média do seu aparecimento foi $9,3 \pm 1,5$ anos (7 a 12 anos). A evolução para P3, P4 e P5 aconteceu, respectivamente, aos $10,7 \pm 1,3$; $12,3 \pm 1,0$; e

14,4 ± 1,2 anos. Somente uma paciente evoluiu com pubarca precoce, aos 7 anos. Entretanto, ela não cursou com progressão rápida, com surgimento do P3 aos 9 anos e P4 aos 11 anos.

Das pacientes estudadas, somente uma apresentou sangramento vaginal antes do início do protocolo, mas não cursou com ciclos menstruais regulares.

5.2 Avaliação das pacientes que receberam terapia de indução da puberdade

O grupo tratado foi avaliado no T0, T1, T2, T3 e T4.

5.2.1 Dados demográficos e história clínica

No grupo de meninas que recebeu a terapia de indução da puberdade, a idade do diagnóstico de SPW foi 6,8 ± 6,3 (0,8 a 16 anos) e o subtipo genético mais prevalente foi DUP (n=3 / 43%), seguida da deleção (n= 2 / 29%). A idade do início do tratamento com rhGH foi 10,7 ± 6,0 (3,8 a 18 anos) e quatro (57%) pacientes fizeram uso da somatropina durante o protocolo.

Em relação às comorbidades, resistência à insulina foi a mais prevalente (n=5 / 71%), sendo que um indivíduo cursou com DM2 com necessidade de insulino-terapia. No início do protocolo, a idade do grupo tratado foi 19,2 ± 2,5 anos (14,1 a 21,6 anos). Quanto à prática de atividade física, três meninas eram sedentárias. Entre as pacientes que praticavam atividade física, a frequência foi de quatro vezes por semana e 50 minutos por dia.

5.2.2 Dados antropométricos

A idade no início do protocolo foi de 19,15 ± 2,46 anos, com delta de 2,2 anos até o final do estudo.

Na avaliação inicial, as meninas do grupo tratado apresentaram z-score de estatura de -1,81 ± 1,17 e z-score do IMC de 3,80 ± 1,87. Observou-se aumento do IMC ao longo das fases do estudo. Em todos os tempos do protocolo, as pacientes mantiveram altura próxima do z-score -2,00 e IMC compatível com obesidade grave.

Tabela 2 – Dados antropométricos das pacientes com SPW que receberam terapia de indução da puberdade (continua)

Tabela 2 – Dados antropométricos das pacientes com SPW que receberam terapia de indução da puberdade

(conclusão)

| Variáveis | Tempo | | | | | Valor p ² |
|-------------------------|--|--|--|--|--|----------------------|
| | 0, N = 7 ¹ | 1, N = 7 ¹ | 2, N = 7 ¹ | 3, N = 7 ¹ | 4, N = 7 ¹ | |
| Idade (anos) | 19,15 ± 2,46 19,74 (14,06;21,56) | 19,45 ± 2,44 19,99 (14,43;21,90) | 19,86 ± 2,47 20,48 (14,67;22,32) | 20,27 ± 2,49 20,91 (15,36;23,13) | 21,35 ± 2,55 21,52 (16,24;24,26) | <0,001 |
| Peso (kg) | 95 ± 38 76(61;167) | 95 ± 38 76(60;167) | 96 ± 37 78(60;166) | 96 ± 35 80(61;158) | 100 ± 36 84(63;165) | 0,296 |
| Estatura (cm) | 150 ± 8 153(143;163) | 150 ± 8 153(143;163) | 150 ± 8 153(143;163) | 151 ± 8 153(143;163) | 151 ± 7 153(143;163) | 0,132 |
| z-score estatura | -1,81 ± 1,17 -1,55 (-3,16;-0,07) | -1,83 ± 1,15 -1,55 (-3,16;-0,07) | -1,84 ± 1,15 -1,55 (-3,16;-0,07) | -1,84 ± 1,15 -1,55 (-3,16;-0,07) | -1,83 ± 1,16 -1,55 (-3,16;-0,07) | 0,155 |
| IMC | 41 ± 12 37(27;63) | 41 ± 12 37(28;63) | 42 ± 12 38(29;63) | 42 ± 11 39(29;60) | 43 ± 12 41(29;62) | 0,489 |
| z-score IMC | 3,80 ± 1,87 3,16 (1,72;7,12) | 3,77 ± 1,91 3,18 (1,58;7,13) | 3,85 ± 1,83 3,35 (1,67;7,06) | 3,85 ± 1,74 3,50 (1,72;6,62) | 4,19 ± 1,82 3,96 (1,72;7,04) | 0,053 |

Fonte: Elaborada pela autora.

¹n (%); Média ± Desvio Padrão

Mediana (Mínimo-Máximo)

²Teste de Kruskal-Wallis

Legenda: SPW: síndrome de Prader-Willi. IMC: índice de massa corpórea.

5.2.3 Evolução puberal

Sete meninas receberam terapia de indução da puberdade. Quanto ao estadiamento puberal no início do protocolo, seis pacientes foram classificadas como M2P5 e uma como M2P4. A média de idade do aparecimento da telarca foi de 10,6 anos. Ao final do protocolo, quatro indivíduos evoluíram para M5P5, duas para M4P5 e uma para M3P5.

De acordo com a primeira avaliação (T0), as pacientes foram classificadas conforme o tamanho uterino, para programação diferenciada da indução puberal com estrógeno conjugado. Seis meninas apresentaram tamanho uterino maior que 10 cm³ e receberam a dose de 0,6 mg diariamente de estrógeno conjugado por 6 meses desde o início. Uma paciente tinha tamanho uterino entre 4 e 10 cm³, recebendo estrógeno conjugado na dose de 0,6 mg em dias alternados por 3 meses e 0,6 mg diariamente por mais 6 meses. Nenhum indivíduo tinha tamanho uterino inferior a 4 cm³.

Ao término dos seis meses de estrógeno conjugado na dose de 0,6mg diariamente, foi realizado teste com uso de medroxiprogesterona na dose de 10 mg diariamente por 10 dias para avaliar a ocorrência de sangramento vaginal. Somente uma paciente não apresentou sangramento uterino nesse tempo, sendo aumentado o tempo de indução por mais seis meses com estrógeno conjugado de 1,25 mg diariamente. Após esse período, a menina evoluiu com sangramento uterino ao ser realizado o teste com progesterona.

A puberdade foi considerada como induzida quando ocorreu o sangramento vaginal e o tamanho uterino superou 20 cm³. Todas as pacientes que receberam o tratamento concluíram essa fase do protocolo, com um tempo médio para indução puberal de 11,2 meses.

Com esse tempo médio para indução da puberdade, o T3 foi realizado após um ano e o T4 após dois do início do protocolo.

A fase de manutenção foi realizada com uso de anticoncepcional de forma contínua por três meninas e intermitente por quatro meninas, conforme desejo da família e da paciente.

5.2.4 Avaliação laboratorial

5.2.4.1 Metabolismo lipídico

O lipidograma não mostrou alteração significativa ao longo das fases do protocolo, no grupo tratado.

Tabela 3 – Perfil lipídico das pacientes com SPW que receberam terapia de indução da puberdade

| Variáveis | Tempo | | | | | Valor p ² |
|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------|
| | 0, N = 7 ¹ | 1, N = 7 ¹ | 2, N = 7 ¹ | 3, N = 7 ¹ | 4, N = 7 ¹ | |
| Colesterol Total (mg/dL) | 172 ± 24 173(135;202) | 167 ± 27 166(128;201) | 180 ± 21 178(150;214) | 177 ± 28 174(141;227) | 160 ± 14 156(150;187) | 0,869 |
| HDL (mg/dL) | 44 ± 8 46(30;52) | 42 ± 7 43(34;53) | 41 ± 5 41(31;48) | 42 ± 8 43(30;54) | 40 ± 6 39(34;50) | 0,517 |
| LDL (mg/dL) | 109 ± 19 113(85;137) | 108 ± 26 111(75;143) | 111 ± 17 112(91;140) | 110 ± 23 106(89;154) | 99 ± 16 93(86;126) | 0,702 |
| Triglicerídeos (mg/dL) | 116 ± 61 100(34;213) | 103 ± 40 101(34;171) | 129 ± 47 141(59;182) | 125 ± 50 137(59;210) | 118 ± 53 107(49;184) | 0,329 |

Fonte: Elaborada pela autora.

¹n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana)

²Teste de Kruskal-Wallis

Legenda: SPW: síndrome de Prader-Willi.

5.2.4.2 Metabolismo glicêmico

No início do estudo, cinco meninas tinham resistência à insulina, sendo que uma delas tinha diagnóstico de DM2 e fazia uso de insulino-terapia.

Do T0 ao T4, respectivamente, a glicemia foi de 91 ± 20 mg/dL a 97 ± 29 mg/dL, a insulina de 18 ± 12 mU/L a 15 ± 6 mU/L, o HOMA-IR $3,9 \pm 2,9$ a $3,6 \pm 2,0$ e a hemoglobina glicada de $5,9 \pm 1,1\%$ a $6,2 \pm 1,5\%$. Não houve diferença significativa nessa evolução ao longo do protocolo.

Tabela 4 – Perfil glicêmico das pacientes com SPW que receberam terapia de indução da puberdade

| Variáveis | Tempo | | | | | Valor p ² |
|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------|
| | 0, N = 7 ¹ | 1, N = 7 ¹ | 2, N = 7 ¹ | 3, N = 7 ¹ | 4, N = 7 ¹ | |
| Glicemia (mg/dL) | 91 ± 20 84(72;132) | 87 ± 14 86(72;113) | 86 ± 17 85(61;115) | 92 ± 36 82(59;168) | 97 ± 29 87(71;151) | 0,456 |
| Insulina (mU/L) | 18 ± 12 13(12;41) | 22 ± 11 20(10;39) | 18 ± 12 13(6;39) | 15 ± 2 14(13;17) | 15 ± 6 14(9;24) | 0,982 |
| HbA1c (%) | 5,91 ± 1,08 5,40(4,90;8,10) | 5,97 ± 0,96 5,70(5,10;8,00) | 6,03 ± 0,98 5,70(5,20;8,10) | 6,27 ± 1,57 5,80(5,20;9,70) | 6,21 ± 1,47 5,60(4,80;9,10) | 0,617 |
| HOMA-IR | 3,92 ± 2,96 2,72(2,25;9,89) | 4,59 ± 2,84 3,69(1,78;9,29) | 3,58 ± 2,69 2,72(1,09;8,67) | 2,81 ± 0,59 2,71(2,04;3,67) | 3,55 ± 2,03 2,62(1,56;6,52) | 0,938 |

Fonte: Elaborada pela autora.

¹n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana)

²Teste de Kruskal-Wallis

Legenda: SPW: síndrome de Prader-Willi.

5.2.4.3 Enzimas hepáticas

Os valores médios de TGO, TGP e GGT foram considerados normais em todos os tempos do protocolo, conforme mostrado na tabela 5.

Tabela 5 – Enzimas hepáticas das pacientes com SPW que receberam terapia de indução da puberdade

(continua)

Tempo

Tabela 5 – Enzimas hepáticas das pacientes com SPW que receberam terapia de indução da puberdade

| (conclusão) | | | | | | |
|------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------|
| Tempo | | | | | | |
| Variáveis | 0, N = 7 ¹ | 1, N = 7 ¹ | 2, N = 7 ¹ | 3, N = 7 ¹ | 4, N = 7 ¹ | Valor p ² |
| TGO (U/L) | 26.0 ± 13.4 23.0(15.0;55.0) | 22.1 ± 2.1 23.0(20.0;25.0) | 20.0 ± 4.0 19.0(16.0;26.0) | 24.9 ± 4.6 26.0(18.0;32.0) | 21.9 ± 5.0 21.0(17.0;30.6) | 0,581 |
| TGP (U/L) | 30.6 ± 12.7 33.0(12.0;49.0) | 25.4 ± 5.3 25.0(17.0;34.0) | 23.9 ± 6.2 21.0(17.0;35.0) | 23.0 ± 6.7 20.0(17.0;32.0) | 24.6 ± 4.7 23.0(21.8;34.0) | 0,902 |
| GGT (U/L) | 26 ± 17 24(7;52) | 21 ± 8 19(12;33) | 20 ± 8 20(10;32) | 40 ± 30 33(12;89) | 40 ± 37 29(14;115) | 0,161 |

Fonte: Elaborada pela autora.

¹n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana)

²Teste de Kruskal-Wallis

Legenda: SPW: síndrome de Prader-Willi. TGO: transaminase glutâmico-oxalacética. TGP: transaminase pirúvica. GGT: gama glutamil transferase.

5.2.4.4 Perfil de coagulação

A avaliação do perfil de coagulação foi feita através da realização de TTPA, TP, fibrinogênio, D-dímero e fator V de Leiden. Os valores médios desses exames foram normais em todas as fases do estudo, conforme mostrado na tabela 6.

Tabela 6 – Perfil de coagulação das pacientes com SPW que receberam terapia de indução da puberdade

| (continua) | | | | | | |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------|
| Tempo | | | | | | |
| Variáveis | 0, N = 7 ¹ | 1, N = 7 ¹ | 2, N = 7 ¹ | 3, N = 7 ¹ | 4, N = 7 ¹ | Valor p ² |
| TAP (segundos) | 15,7 ± 5,9 14,3(11,2;28,7) | 16,2 ± 6,4 14,1(11,0;27,4) | 12,6 ± 1,5 13,1(10,2;14,2) | 13,2 ± 1,6 13,3(10,8;14,9) | 12,9 ± 2,0 12,9(10,5;15,4) | 0,527 |
| TAP (%) | 97 ± 7 98(86;107) | 98 ± 8 98(88;109) | 98 ± 5 99(88;103) | 92 ± 7 88(85;103) | 94 ± 10 97(78;106) | 0,155 |
| INR | 1,03 ± 0,06 1,00(0,96;1,14) | 1,00 ± 0,03 1,01(0,95;1,03) | 1,01 ± 0,04 1,01(0,95;1,08) | 1,02 ± 0,06 1,00(0,97;1,10) | 1,02 ± 0,08 0,99(0,97;1,18) | 0,982 |
| TTPA (segundos) | 31 ± 9 34(12;38) | 26 ± 13 36(11;36) | 31 ± 4 31(26;37) | 32 ± 5 29(26;37) | 32 ± 5 32(25;37) | 0,711 |

Tabela 6 – Perfil de coagulação das pacientes com SPW que receberam terapia de indução da puberdade (conclusão)

| Variáveis | Tempo | | | | | Valor p ² |
|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------|
| | 0, N = 7 ¹ | 1, N = 7 ¹ | 2, N = 7 ¹ | 3, N = 7 ¹ | 4, N = 7 ¹ | |
| Relação | 1,10 ± 0,10 1,07(0,99;1,26) | 1,06 ± 0,07 1,03(1,01;1,18) | 1,04 ± 0,14 1,01(0,85;1,21) | 1,08 ± 0,08 1,05(1,02;1,20) | 1,04 ± 0,08 1,03(0,93;1,19) | 0,244 |
| Fibrinogênio (mg/dL) | 338 ± 69 342(252;436) | 345 ± 52 346(278;398) | 357 ± 108 339(235;554) | 360 ± 77 377(245;448) | 360 ± 151 279(256;616) | 0,406 |
| D-dímero (ng/mL) | 310 ± 109 280(190;456) | 346 ± 75 378(243;432) | 315 ± 87 360(215;399) | 319 ± 79 331(223;434) | 332 ± 126 387(167;457) | 0,982 |
| Fator V (%) | 93 ± 14 99(77;103) | 94 ± 11 100(82;101) | 91 ± 9 94(79;99) | 91 ± 4 91(86;96) | 93 ± 2 92(91;95) | |

Fonte: Elaborada pela autora.

¹n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana)

²Teste de Kruskal-Wallis

Legenda: SPW: síndrome de Prader-Willi. TAP: tempo de atividade de protrombina. TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativado. INR: razão normalizada internacional.

5.2.4.5 Metabolismo ósseo

O valor do calcidiol variou de 25 a 28,8 ng/mL ao longo do estudo. Nenhuma paciente recebeu tratamento com colecalciferol com dose para deficiência de vitamina D. Os demais parâmetros avaliados em relação ao perfil ósseo (cálcio ionizado, cálcio total, fósforo, PTH, fosfatase alcalina, relação de cálcio e creatinina urinária em amostra isolada de urina) foram considerados normais em todos os tempos do protocolo, conforme mostrado na tabela 7.

Tabela 7 – Perfil ósseo das pacientes com SPW que receberam terapia de indução da puberdade (continua)

| Variáveis | Tempo | | | | | Valor p ² |
|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------|
| | 0, N = 7 ¹ | 1, N = 7 ¹ | 2, N = 7 ¹ | 3, N = 7 ¹ | 4, N = 7 ¹ | |
| Calcidiol (ng/mL) | 26,5 ± 9,1 29,5(10,0;38,1) | 25,0 ± 7,0 26,1(15,2;32,0) | 26,0 ± 4,3 28,2(18,0;29,8) | 28,8 ± 5,3 29,0(22,2;37,3) | 28,8 ± 4,7 27,0(24,3;35,2) | 0,204 |
| Cálcio ionizado (mmol/L) | 1,22 ± 0,05 1,21(1,15;1,29) | 1,21 ± 0,05 1,21(1,16;1,31) | 1,20 ± 0,03 1,20(1,15;1,24) | 1,22 ± 0,04 1,23(1,17;1,28) | 1,78 ± 1,43 1,21(1,15;4,70) | 0,584 |

Tabela 7 – Perfil ósseo das pacientes com SPW que receberam terapia de indução da puberdade
(conclusão)

| Variáveis | Tempo | | | | | Valor p ² |
|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------|
| | 0, N = 7 ¹ | 1, N = 7 ¹ | 2, N = 7 ¹ | 3, N = 7 ¹ | 4, N = 7 ¹ | |
| Cálcio total (mg/dL) | 9,60 ± 0,23 9,50(9,40;9,90) | 9,47 ± 0,24 9,50(9,10;9,80) | 9,44 ± 0,26 9,50(9,00;9,70) | 9,49 ± 0,31 9,40(9,10;9,80) | 9,51 ± 0,23 9,60(9,10;9,80) | 0,921 |
| Fósforo (mg/dL) | 4,53 ± 0,63 4,80(3,50;5,20) | 4,43 ± 0,82 4,20(3,70;5,90) | 4,37 ± 0,24 4,30(4,10;4,70) | 4,33 ± 0,46 4,20(3,60;5,00) | 4,20 ± 0,52 4,10(3,40;4,90) | 0,553 |
| PTH (pg/mL) | 33 ± 9 36(15;40) | 41 ± 8 40(33;54) | 32 ± 3 32(29;37) | 36 ± 12 32(27;59) | 37 ± 9 34(27;48) | 0,266 |
| Fosfatase alcalina (U/L) | 99 ± 36 92(64;154) | 86 ± 20 86(64;127) | 73 ± 21 81(40;102) | 71 ± 20 79(41;93) | 68 ± 17 76(39;81) | 0,058 |
| Cálcio / creatina na urina | 0,09 ± 0,05 0,08(0,05;0,19) | 0,08 ± 0,05 0,06(0,03;0,18) | 0,10 ± 0,04 0,08(0,06;0,19) | 0,10 ± 0,07 0,08(0,02;0,19) | 0,10 ± 0,05 0,08(0,06;0,19) | 0,209 |

Fonte: Elaborada pela autora.

¹n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana)

²Teste de Kruskal-Wallis

Legenda: SPW: síndrome de Prader-Willi. PTH: paratormônio.

5.2.4.6 Perfil hormonal da puberdade

Os valores médios de FSH e LH apresentaram redução gradual ao longo das fases do estudo, havendo diferença significativa na evolução do FSH, conforme mostrado na tabela 8. O estradiol foi de 24 ± 10 pg/mL no T0 a 27 ± 17 pg/mL no T4.

Tabela 8 – Perfil hormonal da puberdade das pacientes com SPW que receberam terapia de indução puberal

(continua)

| Variáveis | Tempo | | | | | Valor p ² |
|-------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------|
| | 0, N = 7 ¹ | 1, N = 7 ¹ | 2, N = 7 ¹ | 3, N = 7 ¹ | 4, N = 7 ¹ | |
| LH (mU/mL) | 2,40 ± 2,39 2,40(0,07;6,80) | 2,30 ± 2,21 1,90(0,07;5,90) | 2,76 ± 2,87 2,80(0,07;8,40) | 1,04 ± 1,45 0,50(0,07;4,20) | 0,92 ± 0,92 0,70(0,07;2,20) | 0,288 |

Tabela 8 – Perfil hormonal da puberdade das pacientes com SPW que receberam terapia de indução puberal

(conclusão)

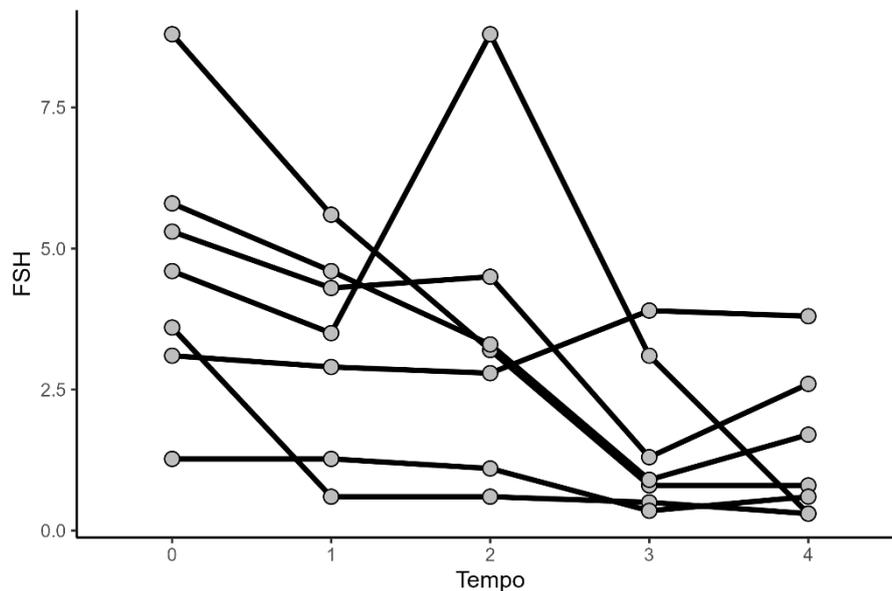
| Variáveis | Tempo | | | | | Valor p ² |
|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------|
| | 0, N = 7 ¹ | 1, N = 7 ¹ | 2, N = 7 ¹ | 3, N = 7 ¹ | 4, N = 7 ¹ | |
| FSH (mU/mL) | 4,64 ± 2,38 4,60(1,27;8,80) | 3,25 ± 1,81 3,50(0,60;5,60) | 3,47 ± 2,70 3,20(0,60;8,80) | 1,55 ± 1,39 0,90(0,35;3,90) | 1,44 ± 1,34 0,80(0,30;3,80) | 0,008 |
| Estradiol (pg/mL) | 24 ± 10 23(12;44) | 23 ± 10 19(12;38) | 32 ± 19 30(12;65) | 26 ± 15 24(14;58) | 27 ± 17 24(12;65) | 0,527 |

Fonte: Elaborada pela autora.

¹n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana)²Teste de Kruskal-Wallis

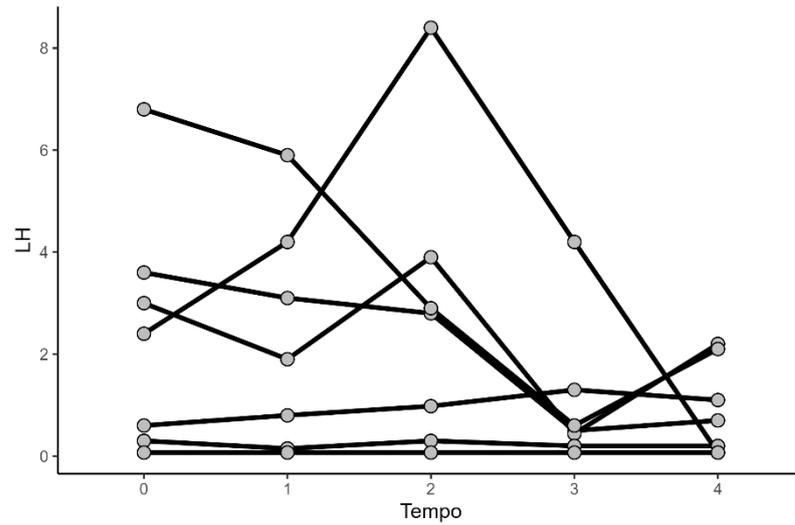
Legenda: SPW: síndrome de Prader-Willi. LH: hormônio luteinizante. FSH: hormônio folículo estimulante.

Figura 2 – Evolução do FSH no grupo que recebeu terapia de indução da puberdade



Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 3 – Evolução do LH no grupo que recebeu terapia de indução da puberdade



Fonte: Elaborada pela autora.

5.2.5 Exame dinâmico

A calorimetria foi realizada nos tempos 0, 3 e 4, somente nas pacientes acompanhadas no ICr-HCFMUSP. A TMR ficou em $-14,3 \pm 8,1\%$ no T0 e $-12 \pm 9,7\%$ no T4 (estado hipometabólico), enquanto no T3 a TMR foi de $-8 \pm 16\%$ (estado normometabólico).

Tabela 9 – Calorimetria das pacientes com SPW que receberam terapia de indução puberal

| Calorimetria | N | Tratado, N = 7 ¹ |
|--------------|---|--|
| TMR (%) T0 | 6 | $-14,6 \pm 8,1$ $-10,9 (-28,8;-10,4)$ |
| TMR (%) T3 | 5 | -8 ± 16 $-8 (-28;13)$ |
| TMR (%) T4 | 3 | $-12,0 \pm 9,7$ $-14,9 (-19,9;-1,2)$ |

Fonte: Elaborada pela autora.

¹n (%); Média \pm Desvio Padrão (Mediana)

Mediana (Mínimo-Máximo)

²Friedman rank sum test

Legenda: SPW: síndrome de Prader-Willi. TMR: taxa metabólica de repouso.

5.2.6 Exames de imagem

5.2.6.1 Idade óssea

A idade óssea foi de $17,1 \pm 1,6$ anos e $17,7 \pm 0,8$ anos no T0 e no T4, respectivamente. A idade cronológica nestes tempos foi de 19,2 e 21,3 anos.

Tabela 10 – Idade óssea das pacientes com SPW que receberam terapia de indução puberal

| Variável | Tempo | | | Valor p ² |
|---------------------------|---|---|---|----------------------|
| | 0, N = 7 ¹ | 3, N = 7 ¹ | 4, N = 7 ¹ | |
| Idade óssea (anos) | $17,14 \pm 1,57$ 18,00 (14,00;18,00) | $17,64 \pm 0,94$ 18,00 (15,50;18,00) | $17,67 \pm 0,82$ 18,00 (16,00;18,00) | 0,156 |

Fonte: Elaborada pela autora.

¹n (%); Média \pm Desvio Padrão (Mediana)

Mediana (Mínimo-Máximo)

²Friedman rank sum test

Legenda: SPW: síndrome de Prader-Willi.

5.2.6.2 Densitometria óssea

Houve um incremento na média dos z-scores de coluna lombar e corpo inteiro ao longo do estudo. O z-score de coluna lombar foi de $-0,60 \pm 1,12$, $-0,05 \pm 1,16$ e $0,55 \pm 0,64$ no T0, T3 e T4, respectivamente. O z-score de corpo inteiro foi de $0,16 \pm 1,14$, $0,54 \pm 1,45$ e $1,30 \pm 1,40$ no T0, T3 e T4, respectivamente. Embora tenha sido evidenciada melhora desses parâmetros, não houve diferença significativa, provavelmente devido ao número limitado de sujeitos da amostra. Uma das pacientes do grupo tratado não realizou densitometria óssea de coluna lombar, devido à presença de haste para correção de escoliose.

Quanto à composição corporal, observou-se elevada porcentagem de gordura e aumento da relação entre gordura androide e ginecoide, em todas as fases do protocolo, conforme mostrado na tabela 11.

Tabela 11 – Densitometria óssea das pacientes com SPW que receberam terapia de indução da puberdade

| Variável | Tempo | | | Valor p ² |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| | 0, N = 7 ¹ | 3, N = 7 ¹ | 4, N = 7 ¹ | |
| z-score | $-0,60 \pm 1,12$ | $-0,05 \pm 1,16$ | $0,55 \pm 0,64$ | 0,607 |
| coluna lombar | -0,50(-2,40;0,50) | -0,10(-1,80;1,40) | 0,55(0,10;1,00) | |
| z-score | $0,16 \pm 1,14$ | $0,54 \pm 1,45$ | $1,30 \pm 1,40$ | 0,178 |
| corpo inteiro | 0,20(-1,70;1,70) | 0,40(-1,20;3,40) | 0,70(0,30;2,90) | |

(continua)

Tabela 11 – Densitometria óssea das pacientes com SPW que receberam terapia de indução da puberdade

(continua)

| Variável | Tempo | | | Valor p ² |
|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------|
| | 0, N = 7 ¹ | 3, N = 7 ¹ | 4, N = 7 ¹ | |
| Massa gorda (%) | 53,6 ± 5,5 56,6(46,0;60,2) | 54,8 ± 5,6 55,5(44,7;61,2) | 52,1 ± 6,7 55,2(44,4;56,7) | 0,717 |
| Gordura androide/ginecoide | 1,03 ± 0,05 1,03(0,97;1,12) | 1,05 ± 0,05 1,04(1,00;1,15) | 1,06 ± 0,11 1,08(0,94;1,15) | 0,307 |

Fonte: Elaborada pela autora.

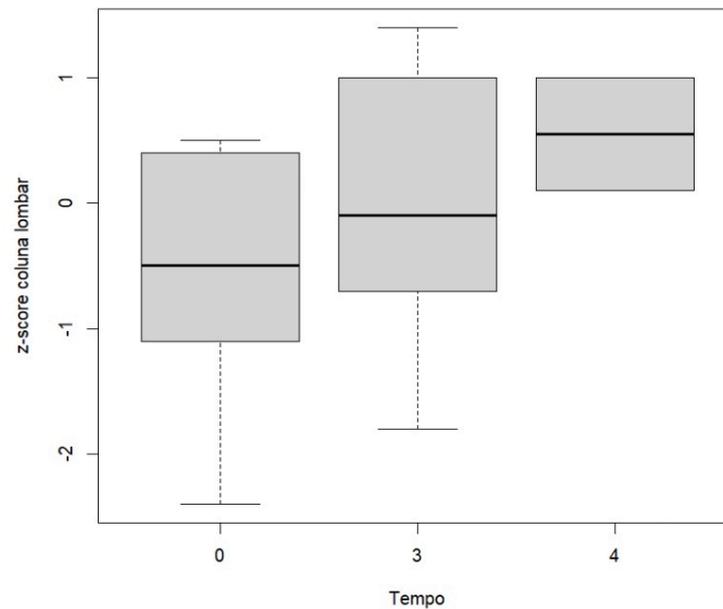
¹n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana)

Mediana (Mínimo-Máximo)

²Friedman rank sum test

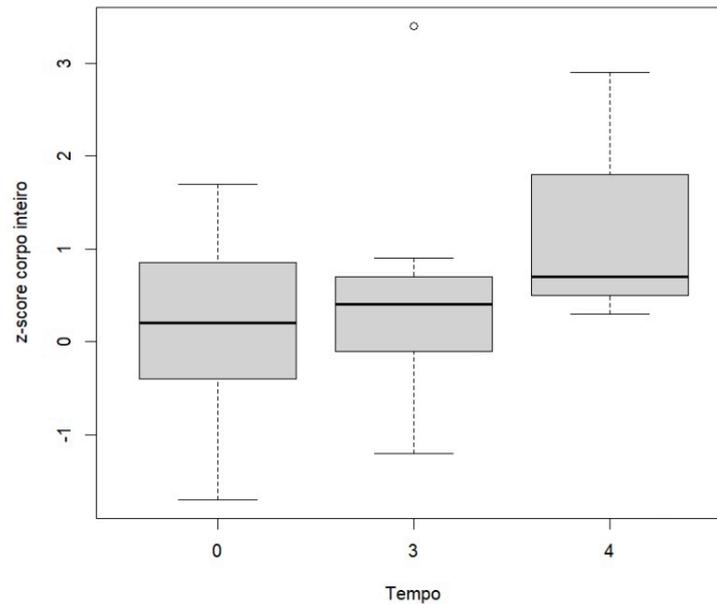
Legenda: SPW: síndrome de Prader-Willi.

Figura 4 – Mediana do z-score de coluna lombar do grupo que recebeu terapia de indução da puberdade



Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 5 – Mediana do z-score de corpo inteiro do grupo que recebeu terapia de indução da puberdade



Fonte: Elaborada pela autora.

5.2.6.3 Ultrassonografia pélvica

A ultrassonografia pélvica foi realizada em todas as fases do estudo, no grupo tratado, e evidenciou crescimento uterino ao longo da evolução. O volume uterino médio foi de 18 ± 11 , 22 ± 12 , 25 ± 13 , 36 ± 14 e 30 ± 9 cm³ no T0, T1, T2, T3 e T4, respectivamente.

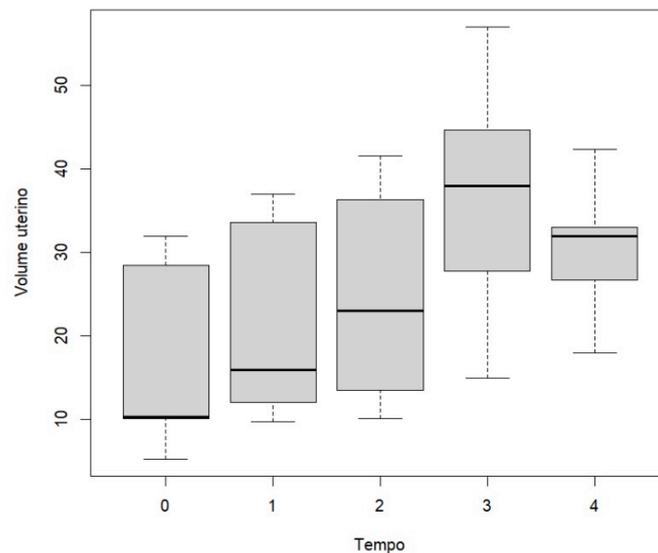
Tabela 12 – Ultrassonografia pélvica das pacientes com SPW que receberam terapia de indução da puberdade

| Variáveis | Tempo | | | | | Valor p ² |
|--|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| | 0, N = 7 ¹ | 1, N = 7 ¹ | 2, N = 7 ¹ | 3, N = 7 ¹ | 4, N = 7 ¹ | |
| Volume uterino (cm³) | 18 ± 11 10(5;32) | 22 ± 12 16(10;37) | 25 ± 13 23(10;42) | 36 ± 14 38(15;57) | 30 ± 9 32(18;42) | 0,011 |
| Comprimento uterino (cm) | $5,84 \pm 0,93$ 5,60(4,80;7,70) | $6,06 \pm 1,38$ 5,50(4,60;8,60) | $6,17 \pm 1,01$ 6,10(4,90;8,20) | $6,64 \pm 0,73$ 6,80(5,70;7,70) | $6,70 \pm 1,10$ 6,40(5,80;8,60) | 0,175 |
| Volume ovário direito (cm³) | $2,49 \pm 2,23$ 2,00(0,00;7,00) | $2,77 \pm 2,76$ 1,40(0,00;6,60) | $2,29 \pm 1,93$ 2,20(0,00;5,00) | $1,49 \pm 1,17$ 2,00(0,00;2,80) | $2,34 \pm 1,55$ 2,30(0,00;4,30) | 0,097 |
| Volume ovário esquerdo (cm³) | $2,16 \pm 1,62$ 1,80(0,00;4,30) | $2,36 \pm 1,73$ 1,80(0,00;5,50) | $2,41 \pm 1,42$ 2,20(0,00;4,40) | $2,04 \pm 1,52$ 2,30(0,00;3,60) | $2,24 \pm 1,73$ 2,00(0,00;4,80) | 0,851 |

Fonte: Elaborada pela autora.

¹n (%); Média \pm Desvio Padrão (Mediana)
 Mediana (Mínimo-Máximo)
²Friedman rank sum test
 Legenda: SPW: síndrome de Prader-Willi.
 Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 6 – Mediana do volume uterino do grupo que recebeu terapia de indução da puberdade



Fonte: Elaborada pela autora.

5.2.7 Uso do hormônio de crescimento humano recombinante

Não houve diferença significativa entre as pacientes que usaram e as que não usaram somatotropina, em relação à DMO, nas meninas que receberam a terapia de indução da puberdade, conforme mostrado na tabela 13.

Tabela 13 – Uso de rhGH nas pacientes com SPW que receberam terapia de indução da puberdade

(continua)

| Uso de rhGH durante o estudo | | | | |
|------------------------------|---|-------------------------|-------------------------|----------------------|
| Variáveis | N | Não, N = 3 ¹ | Sim, N = 4 ¹ | Valor p ² |
| z-score coluna lombar T0 | 6 | -1,13 \pm 1,21 | -0,07 \pm 0,90 | 0,400 |
| | | -1,00(-2,40;0,00) | 0,40(-1,10;0,50) | |
| z-score coluna lombar T3 | 6 | -0,30 \pm 1,41 | 0,20 \pm 1,08 | 0,825 |
| | | -0,10(-1,80;1,00) | -0,10(-0,70;1,40) | |

Tabela 13 – Uso de rhGH nas pacientes com SPW que receberam terapia de indução da puberdade (conclusão)

| Uso de rhGH durante o estudo | | | | |
|------------------------------------|---|-------------------------|-------------------------|----------------------|
| Variáveis | N | Não, N = 3 ¹ | Sim, N = 4 ¹ | Valor p ² |
| z-score corpo inteiro T0 | 7 | -0,20 ± 1,45 | 0,43 ± 0,99 | 0,629 |
| | | -0,10(-1,70;1,20) | 0,35(-0,70;1,70) | |
| z-score corpo inteiro T3 | 7 | 0,03 ± 1,10 | 0,93 ± 1,72 | 0,721 |
| | | 0,40(-1,20;0,90) | 0,45(-0,60;3,40) | |
| Delta z-score coluna lombar | 6 | 0,83 ± 1,07 | 0,27 ± 0,81 | 0,700 |
| | | 0,60(-0,10;2,00) | 0,40(-0,60;1,00) | |
| Delta z-score corpo inteiro | 7 | 0,23 ± 0,46 | 0,50 ± 0,80 | >0,999 |
| | | 0,50(-0,30;0,50) | 0,15(0,00;1,70) | |

Fonte: Elaborada pela autora.

¹n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana)

Mediana (Mínimo-Máximo)

²Wilcoxon signed rank exact test; Wilcoxon signed rank test with continuity correction

Legenda: rhGH: hormônio do crescimento humano recombinante. SPW: síndrome de Prader-Willi.

5.3 Comparação com o grupo não tratado

A comparação entre o grupo tratado e o grupo não tratado com terapia de indução da puberdade foi feita no T0 (avaliação inicial) e no T3 (um ano após o início do protocolo).

5.3.1 Dados demográficos e história clínica

A DUP foi o subtipo genético mais prevalente no grupo tratado e no não tratado, com n= 3 (43%) e n= 3 (75%), respectivamente. A idade do diagnóstico de SPW foi de 6,8 ± 6,3 anos (8 a 16 anos) no grupo tratado e 5,4 ± 4,8 anos (0,5 a 10 anos) no grupo não tratado. Quanto à idade do início do uso do rhGH, no grupo tratado foi de 10,7 ± 6,0 anos (3,8 a 18 anos), enquanto no grupo não tratado foi de 7,5 ± 3,5 anos (3,5 a 10 anos). Resistência insulínica foi a comorbidade mais prevalente em ambos os grupos, conforme mostrado na tabela 14.

Tabela 14 – Características demográficas e clínicas das pacientes com SPW do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução puberal

(continua)

Grupo

Tabela 14 – Características demográficas e clínicas das pacientes com SPW do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução puberal

(conclusão)

| Variáveis | N | Grupo | | Valor p ² |
|---|----|------------------------------|---------------------------------|----------------------|
| | | Tratado, N = 7 ¹ | Não Tratado, N = 4 ¹ | |
| Procedência | 11 | | | 0,576 |
| ICr-HCFMUSP | | 5 (71%) | 2 (50%) | |
| CH-UFC/Ebserh | | 2 (29%) | 2 (50%) | |
| Subtipo genético | 11 | | | 0,321 |
| Deleção | | 2 (29%) | 0 (0%) | |
| Dissomia | | 3 (43%) | 3 (75%) | |
| <i>Imprinting</i> | | 0 (0%) | 1 (25%) | |
| Desconhecido | | 2 (29%) | 0 (0%) | |
| Raça | 11 | | | 0,485 |
| Branca | | 4 (57%) | 2 (50%) | |
| Negra | | 0 (0%) | 1 (25%) | |
| Parda | | 3 (43%) | 1 (25%) | |
| Idade de Diagnóstico (anos) | 11 | 6,8 ± 6,3 5,0(0,8;16,0) | 5,4 ± 4,8 5,5(0,5;10,0) | 0,850 |
| Idade do início de uso de rhGH (anos) | 9 | 10,7 ± 6,0 10,1(3,8;18,0) | 7,5 ± 3,5 9,0(3,5;10,0) | 0,548 |
| Uso de rhGH | 11 | | | 0,485 |
| Nunca usou | | 0 (0%) | 1 (25%) | |
| Usou passado, mas deixou de usar antes de início do protocolo | | 3 (43%) | 1 (25%) | |
| Usou GH durante o protocolo | | 4 (57%) | 2 (50%) | |
| Comorbidades | | | | |
| Sem comorbidade | 11 | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| Resistência insulínica | 11 | 5 (71%) | 3 (75%) | >0,999 |
| Dislipidemia | 11 | 0 (0%) | 1 (25%) | 0,364 |
| Comorbidades | | | | |
| Hipotireoidismo | 11 | 1 (14%) | 0 (0%) | >0,999 |
| Apneia obstrutiva do sono | 11 | 2 (29%) | 2 (50%) | >0,999 |
| Esteatose hepática | 11 | 1 (14%) | 0 (0%) | 0,109 |
| <i>Diabetes mellitus</i> | 11 | 1 (14%) | 1 (25%) | >0,999 |
| Hipertensão arterial sistêmica | 11 | 1 (14%) | 1 (25%) | >0,999 |
| Insuficiência adrenal | 11 | 1 (14%) | 0 (0%) | >0,999 |
| Escoliose | 11 | 1 (14%) | 0 (0%) | >0,999 |

Fonte: Elaborada pela autora.

¹n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana)

Mediana (Mínimo-Máximo)

²Wilcoxon signed rank exact test; Wilcoxon signed rank test with continuity correction

Legenda: Legenda: SPW: síndrome de Prader-Willi. ICr-HCFMUSP: Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. CH-UFC/Ebserh: Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará/Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. rhGH: hormônio do crescimento humano recombinante.

Quanto à atividade física, nas pacientes que a praticavam, a frequência era de $3,8 \pm 2,2$ e $3,0 \pm 1,4$ vezes por semana, no grupo tratado e no grupo não tratado, respectivamente, na avaliação inicial. No T3, esse dado se manteve semelhante, conforme mostrado na tabela 15.

Tabela 15 – Prática de atividade física das pacientes com SPW do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução puberal

| Variáveis | N | Grupo | | Valor p ² |
|---|---|--------------------------------|---------------------------------|----------------------|
| | | Tratado, N = 7 ¹ | Não Tratado, N = 4 ¹ | |
| Frequência de atividade física (vezes por semana) T0 | 6 | 3,75 ± 2,22 4,00(1,00;6,00) | 3,00 ± 1,41 3,00(2,00;4,00) | 0,800 |
| Tempo de atividade física (minutos) T0 | 6 | 49 ± 14 53(30;60) | 60 ± 0 60(60;60) | 0,411 |
| Frequência de atividade física (vezes por semana) T3 | 7 | 3,80 ± 1,64 3,00(2,00;6,00) | 3,00 ± 2,83 3,00(1,00;5,00) | 0,693 |
| Tempo de atividade física (minutos) T3 | 7 | 54,0 ± 8,2 60,0(45,0;60,0) | 60,0 ± 0,0 60,0(60,0;60,0) | 0,462 |

Fonte: Elaborada pela autora.

¹n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana)

Mediana (Mínimo-Máximo)

²Wilcoxon signed rank exact test; Wilcoxon signed rank test with continuity correction

5.3.2 Dados antropométricos

O grupo tratado iniciou o estudo aos $19,15 \pm 2,46$ anos e o não tratado aos $15,80 \pm 3,78$ anos. Na avaliação inicial, as meninas do grupo tratado apresentaram z-score de estatura de $-1,81 \pm 1,17$ e do grupo não tratado de $-1,78 \pm 2,39$. No T3, as pacientes tiveram z-score de estatura mais próximo de $-2,00$, em ambos os grupos, conforme mostrado na tabela 16. Em relação ao IMC, tanto no grupo tratado como no não tratado, o z-score do IMC apresentou aumento ao longo do estudo e foi acima de $3,00$, compatível com obesidade grave, no T0 e no T3, conforme demonstrado na tabela 16.

Tabela 16 – Dados antropométricos das pacientes com SPW do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução puberal

| Variáveis | N | Grupo | | Valor p ² |
|-----------------------------|----|-----------------------------|---------------------------------|----------------------|
| | | Tratado, N = 7 ¹ | Não Tratado, N = 4 ¹ | |
| Idade (anos) T0 | 11 | 19,15 ± 2,46 | 15,80 ± 3,78 | 0,315 |
| | | 19,74(14,06;21,56) | 15,06(12,02;21,05) | |
| Peso (kg) T0 | 11 | 95 ± 38 | 82 ± 39 | 0,412 |
| | | 76(61;167) | 64(61;141) | |
| Estatura (cm) T0 | 11 | 150 ± 8 | 147 ± 19 | 0,924 |
| | | 153(143;163) | 149(128;165) | |
| z-score estatura T0 | 11 | -1,81 ± 1,17 | -1,78 ± 2,39 | >0,999 |
| | | -1,55(-3,16;-0,07) | -1,65(-4,30;0,48) | |
| IMC (Kg/m ²) T0 | 11 | 41 ± 12 | 37 ± 12 | 0,788 |
| | | 37(27;63) | 36(24;54) | |
| z-score IMC T0 | 11 | 3,80 ± 1,67 | 3,2 ± 1,87 | 0,788 |
| | | 3,16(1,72;7,12) | 3,31(1,06;5,49) | |
| Idade (anos) T3 | 11 | 20,27 ± 2,49 | 16,95 ± 3,77 | 0,315 |
| | | 20,91(15,36;23,13) | 16,11(13,33;22,24) | |
| Peso (kg) | 11 | 96 ± 35 | 87 ± 38 | 0,412 |
| | | 80(61;158) | 69(65;143) | |
| Estatura (cm) T3 | 11 | 151 ± 8 | 148 ± 18 | 0,925 |
| | | 153(143;163) | 149(130;165) | |
| z-score estatura T3 | 11 | -1,84 ± 1,15 | -2,00 ± 2,48 | 0,925 |
| | | -1,55(-3,16;-0,07) | -2,04(-4,30;0,37) | |
| IMC (Kg/m ²) T3 | 11 | 42 ± 11 | 39 ± 13 | 0,927 |
| | | 39(29;60) | 39(24;55) | |
| z-score IMC T3 | 11 | 3,85 ± 1,74 | 3,43 ± 1,96 | 0,927 |
| | | 3,50(1,72;6,62) | 3,62(0,91;5,58) | |

Fonte: Elaborada pela autora.

¹n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana)

Mediana (Mínimo-Máximo)

²Wilcoxon signed rank exact test; Wilcoxon signed rank test with continuity correction

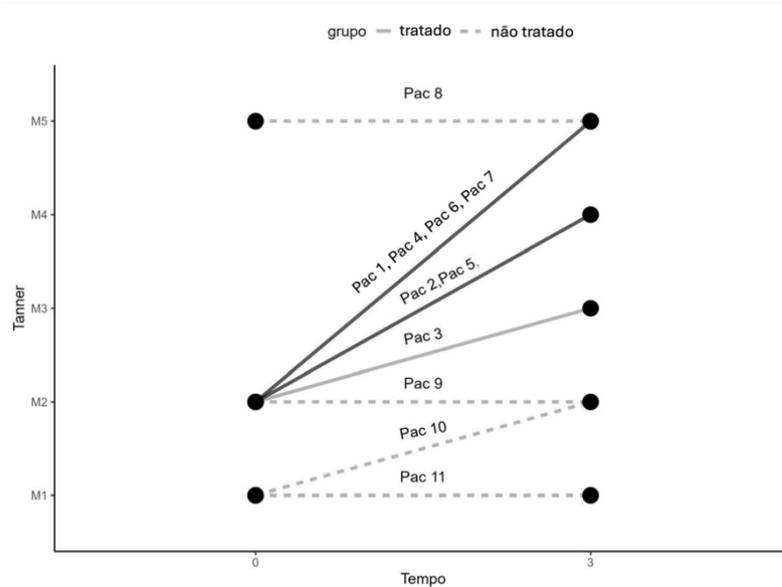
Legenda: SPW: síndrome de Prader-Willi. IMC: índice de massa corpórea.

5.3.3 Evolução puberal

Quanto ao estadiamento puberal de Tanner no início do protocolo, no grupo tratado, seis meninas foram classificadas como M2P5 e uma como M2P4. Ao final do protocolo, quatro

pacientes evoluíram para M5P5, duas para M4P5 e uma para M3P5. Já no grupo não tratado, duas pacientes foram classificadas como M1P4, uma como M2P5 e uma como M5P4, no início do estudo. Destas, uma menina que era M1P4 evoluiu para M2P4. As demais pacientes do grupo não tratado não apresentaram progressão puberal.

Figura 7 – Evolução do estadiamento puberal de Tanner do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução puberal



Fonte: Elaborada pela autora.

5.3.4 Avaliação laboratorial

5.3.4.1 Metabolismo lipídico

Na avaliação inicial, o valor do colesterol total foi de 172 ± 24 mg/dL e 218 ± 28 mg/dL, com diferença significativa entre os grupos. Esse achado provavelmente foi devido à presença de uma paciente com dislipidemia no grupo não tratado. Os valores de HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicerídeos não mostraram diferença significativa entre o grupo tratado e o não tratado, no T0 e no T3 do estudo, conforme demonstrado na tabela 17.

Tabela 17 – Perfil lipídico das pacientes com SPW do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução puberal

(continua)

| Variáveis | Grupo | | | Valor p ² |
|-----------|-------|-----------------------------|---------------------------------|----------------------|
| | N | Tratado, N = 7 ¹ | Não Tratado, N = 4 ¹ | |

Tabela 17 – Perfil lipídico das pacientes com SPW do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução puberal

(continua)

| Variáveis | N | Grupo | | Valor p ² |
|------------------------------------|----|-----------------------------|---------------------------------|----------------------|
| | | Tratado, N = 7 ¹ | Não Tratado, N = 4 ¹ | |
| Colesterol total (mg/dL) T0 | 11 | 172 ± 24 | 218 ± 28 | 0,029 |
| | | 173(135;202) | 209(198;257) | |
| HDL-colesterol (mg/dL) T0 | 11 | 44 ± 8 | 49 ± 13 | 0,506 |
| | | 46(30;52) | 46(38;66) | |
| LDL-colesterol (mg/dL) T0 | 11 | 109 ± 19 | 137 ± 21 | 0,107 |
| | | 113(85;137) | 142(108;155) | |
| Triglicerídeos (mg/dL) T0 | 11 | 116 ± 61 | 193 ± 194 | 0,527 |
| | | 100(34;213) | 125(44;479) | |
| Colesterol total (mg/dL) T3 | 11 | 177 ± 28 | 236 ± 62 | 0,073 |
| | | 174(141;227) | 211(192;328) | |
| HDL-colesterol (mg/dL) T3 | 11 | 42 ± 8 | 52 ± 9 | 0,164 |
| | | 43(30;54) | 49(44;64) | |
| LDL-colesterol (mg/dL) T3 | 11 | 110 ± 23 | 123 ± 20 | 0,315 |
| | | 106(89;154) | 129(94;141) | |
| Triglicerídeos (mg/dL) T3 | 11 | 125 ± 50 | 338 ± 481 | 0,927 |
| | | 137(59;210) | 119(57;1,057) | |

Fonte: Elaborada pela autora.

¹n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana)

Mediana (Mínimo-Máximo)

²Wilcoxon signed rank exact test; Wilcoxon signed rank test with continuity correction

Legenda: SPW: síndrome de Prader-Willi.

5.3.4.2 Metabolismo glicêmico

Na avaliação inicial, a glicemia foi de 91 ± 20 mg/dL e 132 ± 76 mg/dL, a insulina de 18 ± 12 mU/L e 22 ± 18 mU/L, o HOMA-IR 3,9 ± 2,9 e 6,6 ± 2,2 e a hemoglobina glicada de 5,9 ± 1,1% a 6,6 ± 2,2%, no grupo tratado e no não tratado, respectivamente.

No T3, a glicemia foi de 92 ± 36 mg/dL e 142 ± 109 mg/dL, a insulina de 14,7 ± 1,8 mU/L e 15,1 ± 9,1 mU/L, o HOMA-IR 2,8 ± 0,6 e 3,3 ± 1,9 e a hemoglobina glicada de 6,3 ± 1,6% a 7,3 ± 3,8%, no grupo tratado e no não tratado, respectivamente. Duas meninas do estudo tinham diagnóstico de DM2 (uma do grupo tratado e uma do grupo não

tratado), sendo que a paciente do grupo não tratado apresentava uma descompensação da doença mais importante.

Tabela 18 – Perfil glicêmico das pacientes com SPW do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução puberal

| Variáveis | N | Grupo | | Valor p ² |
|----------------------------|----|-----------------------------|---------------------------------|----------------------|
| | | Tratado, N = 7 ¹ | Não Tratado, N = 4 ¹ | |
| Glicemia (mg/dL) T0 | 10 | 91 ± 20 | 132 ± 76 | 0,383 |
| | | 84(72;132) | 89(87;220) | |
| Insulina (mU/L) T0 | 8 | 18 ± 12 | 22 ± 18 | 0,857 |
| | | 13(12;41) | 22(9;35) | |
| HbA1c (%) T0 | 11 | 5,91 ± 1,08 | 6,58 ± 2,17 | 0,633 |
| | | 5,40(4,90;8,10) | 5,70(5,10;9,80) | |
| HOMA-IR T0 | 8 | 3,92 ± 2,96 | 4,76 ± 4,00 | 0,857 |
| | | 2,72(2,25;9,89) | 4,76(1,93;7,58) | |
| Glicemia (mg/dL) T3 | 11 | 92 ± 36 | 142 ± 109 | 0,218 |
| | | 82(59;168) | 90(85;305) | |
| Insulina (mU/L) T3 | 11 | 14,7 ± 1,8 | 15,1 ± 9,1 | 0,571 |
| | | 14(13;17,4) | 11(8,7;25,5) | |
| HbA1c (%) T3 | 11 | 6,27 ± 1,57 | 7,25 ± 3,37 | 0,923 |
| | | 5,8(5,2;9,7) | 5,65(5,4;12,3) | |
| HOMA-IR T3 | 8 | 2,81 ± 0,59 | 3,28 ± 1,98 | 0,786 |
| | | 2,71(2,04;3,67) | 2,47(1,83;5,54) | |

Fonte: Elaborada pela autora.

¹n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana)

Mediana (Mínimo-Máximo)

²Wilcoxon signed rank exact test; Wilcoxon signed rank test with continuity correction

Legenda: SPW: síndrome de Prader-Willi. HbA1C: hemoglobina glicada.

5.3.4.3 Enzimas hepáticas

Os valores médios de TGO, TGP e GGT foram considerados normais no grupo tratado e no grupo não tratado, tanto no T0 como no T3, conforme mostrado na tabela 19.

Tabela 19 – Enzimas hepáticas das pacientes com SPW do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução puberal

| Variáveis | N | Grupo | | Valor p ² |
|--------------|----|-----------------------------|---------------------------------|----------------------|
| | | Tratado, N = 7 ¹ | Não Tratado, N = 4 ¹ | |
| TGO (U/L) T0 | 11 | 26 ± 13 | 37 ± 34 | 0,849 |
| | | 23(15;55) | 23(16;87) | |
| TGP (U/L) T0 | 11 | 31 ± 13 | 39 ± 43 | 0,570 |
| | | 33(12;49) | 20(11;103) | |
| GGT (U/L) T0 | 11 | 26 ± 17 | 75 ± 120 | >0,999 |
| | | 24(7;52) | 19(8;255) | |
| TGO (U/L) T3 | 11 | 25 ± 5 | 39 ± 37 | 0,924 |
| | | 26(18;32) | 24(15;94) | |
| TGP (U/L) T3 | 11 | 23 ± 7 | 49 ± 49 | 0,562 |
| | | 20(17;32) | 28(17;122) | |
| GGT (U/L) T3 | 9 | 40 ± 30 | 233 ± 364 | 0,905 |
| | | 33(12;89) | 24(21;653) | |

Fonte: Elaborada pela autora.

¹n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana)

Mediana (Mínimo-Máximo)

²Wilcoxon signed rank exact test; Wilcoxon signed rank test with continuity correction

Legenda: SPW: síndrome de Prader-Willi. TGO: transaminase glutâmico-oxalacética. TGP: transaminase pirúvica.

GGT: gama glutamil transferase.

5.3.4.4 Perfil de coagulação

A avaliação do perfil de coagulação foi feita através da realização de TTPA, TP, fibrinogênio, D-dímero e fator V de Leiden. Os valores médios desses exames foram normais no grupo tratado e no grupo não tratado, tanto no T0 como no T3, conforme mostrado na tabela 20.

Tabela 20 – Perfil de coagulação das pacientes com SPW do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução puberal

(continua)

| Variáveis | N | Grupo | | Valor p ² |
|------------------|----|-----------------------------|---------------------------------|----------------------|
| | | Tratado, N = 7 ¹ | Não Tratado, N = 4 ¹ | |
| TP (segundos) T0 | 10 | 15,7 ± 5,9 | 13,2 ± 0,9 | |
| | | 14,3(11,2;28,7) | 13,7(12,2;13,7) | |

Tabela 20 – Perfil de coagulação das pacientes com SPW do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução puberal

(conclusão)

| Variáveis | N | Grupo | | Valor p ² |
|-------------------------|----|-----------------------------|---------------------------------|----------------------|
| | | Tratado, N = 7 ¹ | Não Tratado, N = 4 ¹ | |
| TP (%) T0 | 10 | 96,7 ± 6,6 | 97,7 ± 0,6 | 0,252 |
| | | 98,0(86,0;107,0) | 98,0(97,0;98,0) | |
| TP INR T0 | 11 | 1,03 ± 0,06 | 1,02 ± 0,04 | >0,999 |
| | | 1,00(0,96;1,14) | 1,01(0,98;1,08) | |
| TTPA (segundos) T0 | 11 | 31,4 ± 9,1 | 32,0 ± 3,6 | >0,999 |
| | | 34,3(11,8;38,1) | 32,3(27,4;36,1) | |
| TTPA (relação) T0 | 11 | 1,10 ± 0,10 | 1,09 ± 0,17 | 0,412 |
| | | 1,07(0,99;1,26) | 1,03(0,98;1,34) | |
| Fibrinogênio (mg/dL) T0 | 11 | 338 ± 69 | 379 ± 98 | 0,648 |
| | | 342(252;436) | 355(290;515) | |
| D-dímero (ng/mL) T0 | 11 | 310 ± 109 | 322 ± 135 | 0,775 |
| | | 280(190;456) | 294(190;511) | |
| Fator V (%) T0 | 4 | 93 ± 14 | 113 ± NA | 0,500 |
| | | 99(77;103) | 113(113;113) | |
| TP (segundos) T3 | 9 | 13,20 ± 1,65 | 12,10 ± 1,38 | 0,461 |
| | | 13,30(10,80;14,90) | 11,95(10,80;13,70) | |
| TP (%) T3 | 9 | 92 ± 7 | 100 ± 6 | 0,190 |
| | | 88(85;103) | 99(95;108) | |
| TP INR T3 | 9 | 1,02 ± 0,06 | 0,98 ± 0,06 | 0,413 |
| | | 1,00(0,97;1,10) | 0,99(0,90;1,04) | |
| TTPA (segundos) T3 | 9 | 31,6 ± 4,9 | 31,2 ± 5,2 | >0,999 |
| | | 29,4(26,0;37,0) | 31,5(24,8;36,9) | |
| TTPA (relação) T3 | 9 | 1,08 ± 0,08 | 1,07 ± 0,17 | 0,539 |
| | | 1,05(1,02;1,20) | 1,02(0,92;1,31) | |
| Fibrinogênio (mg/dL) T3 | 10 | 360 ± 77 | 394 ± 62 | 0,476 |
| | | 377(245;448) | 391(329;463) | |
| D-dímero (ng/mL) T3 | 9 | 319 ± 79 | 399 ± 81 | 0,262 |
| | | 331(223;434) | 443(305;448) | |
| Fator V (%) T3 | 5 | 91 ± 4 | 110 ± NA | 0,400 |
| | | 91(86;96) | 110(110;110) | |

Fonte: Elaborada pela autora.

¹n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana)

Mediana (Mínimo-Máximo)

²Wilcoxon signed rank exact test; Wilcoxon signed rank test with continuity correction

Legenda: SPW: síndrome de Prader-Willi. TAP: tempo de atividade de protrombina. TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativado. INR: razão normalizada internacional.

5.3.4.5 Metabolismo ósseo

O valor do calcidiol foi de 27 ± 9 ng/mL e 23 ± 9 ng/mL no grupo tratado e no não tratado, respectivamente, no T0. No T3, esses valores mantiveram-se semelhantes aos da avaliação inicial, conforme mostrado na tabela 21. Nenhuma paciente recebeu tratamento com colecalciferol com dose para deficiência de vitamina D. Os demais parâmetros avaliados em relação ao perfil ósseo (cálcio ionizado, cálcio total, fósforo, PTH, fosfatase alcalina, relação de cálcio e creatinina urinária em amostra isolada de urina) foram considerados normais em ambos os grupos, conforme demonstrado na tabela 21.

Tabela 21 – Perfil ósseo das pacientes com SPW do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução puberal

| (continua) | | | | |
|--------------------------------------|----------|-----------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|
| Grupo | | | | |
| Variáveis | N | Tratado, N = 7¹ | Não Tratado, N = 4¹ | Valor p² |
| Calcidiol (ng/mL) T0 | 11 | 27 ± 9 | 23 ± 9 | 0,648 |
| | | 30(10;38) | 24(11;32) | |
| Cálcio ionizado (mmol/L) T0 | 10 | $1,22 \pm 0,05$ | $1,26 \pm 0,06$ | 0,421 |
| | | 1,21(1,15;1,29) | 1,23(1,21;1,33) | |
| Cálcio total (mg/dL) T0 | 11 | $9,60 \pm 0,23$ | $9,90 \pm 0,18$ | 0,085 |
| | | 9,50(9,40;9,90) | 9,90(9,70;10,10) | |
| Fósforo (mg/dL) T0 | 11 | $4,53 \pm 0,63$ | $4,40 \pm 0,49$ | 0,698 |
| | | 4,80(3,50;5,20) | 4,50(3,80;4,80) | |
| PTH (pg/mL) T0 | 10 | 33 ± 9 | 43 ± 22 | 0,914 |
| | | 36(15;40) | 34(28;76) | |
| Fosfatase alcalina (U/L) T0 | 11 | 99 ± 36 | 133 ± 40 | 0,155 |
| | | 92(64;154) | 141(80;169) | |
| Cálcio / creatina na urina T0 | 9 | $0,09 \pm 0,05$ | $0,09 \pm 0,05$ | >0,999 |
| | | 0,08(0,05;0,19) | 0,09(0,05;0,12) | |
| Calcidiol (ng/mL) T3 | 11 | 29 ± 5 | 24 ± 11 | 0,788 |
| | | 29(22;37) | 26(10;34) | |
| Cálcio ionizado (mmol/L) T3 | 11 | $1,220 \pm 0,039$ | $1,218 \pm 0,005$ | 0,774 |
| | | 1,230(1,170;1,280) | 1,220(1,210;1,220) | |

Tabela 21 – Perfil ósseo das pacientes com SPW do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução puberal

(conclusão)

| Variáveis | N | Grupo | | Valor p ² |
|-------------------------------|----|-----------------------------|---------------------------------|----------------------|
| | | Tratado, N = 7 ¹ | Não Tratado, N = 4 ¹ | |
| Cálcio total (mg/dL) T3 | 11 | 9,49 ± 0,31 | 9,70 ± 0,29 | 0,181 |
| | | 9,40(9,10;9,80) | 9,70(9,40;10,00) | |
| Fósforo (mg/dL) T3 | 11 | 4,33 ± 0,46 | 3,88 ± 0,59 | 0,255 |
| | | 4,20(3,60;5,00) | 3,95(3,10;4,50) | |
| PTH (pg/mL) T3 | 10 | 36 ± 12 | 42 ± 31 | 0,915 |
| | | 32(27;59) | 31(20;86) | |
| Fosfatase alcalina (U/L) T3 | 11 | 71 ± 20 | 169 ± 96 | 0,012 |
| | | 79(41;93) | 142(88;302) | |
| Cálcio / creatina na urina T3 | 9 | 0,10 ± 0,07 | 0,12 ± 0,09 | 0,697 |
| | | 0,08(0,02;0,19) | 0,11(0,04;0,22) | |

Fonte: Elaborada pela autora.

¹n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana)

Mediana (Mínimo-Máximo)

²Wilcoxon signed rank exact test; Wilcoxon signed rank test with continuity correction

Legenda: SPW: síndrome de Prader-Willi. PTH: paratormônio.

5.3.4.6 Perfil hormonal da puberdade

Na avaliação inicial, os valores de LH foram de $2,4 \pm 2,4$ mU/mL e $1,8 \pm 3,0$ mU/mL; de FSH $4,6 \pm 2,4$ mU/mL e $3,1 \pm 3,8$ mU/mL; e de estradiol 24 ± 10 pg/mL e 21 ± 9 pg/mL, no grupo tratado e no não tratado, respectivamente. No T3, os valores de LH foram de $1,0 \pm 1,5$ mU/mL e $0,8 \pm 1,0$ mU/mL; de FSH $1,6 \pm 1,4$ mU/mL e $4,0 \pm 4,3$ mU/mL; e de estradiol 26 ± 15 pg/mL e 24 ± 9 pg/mL, no grupo tratado e no não tratado, respectivamente. Não houve diferença significativa do perfil hormonal da puberdade entre os dois grupos, conforme demonstrado na tabela 22.

Tabela 22 – Perfil hormonal da puberdade das pacientes com SPW do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução puberal

(continua)

| Variáveis | N | Grupo | | Valor p |
|---------------|----|-----------------|--------------------|---------|
| | | Tratado, N = 7 | Não Tratado, N = 4 | |
| LH (mU/mL) T0 | 11 | $2,40 \pm 2,39$ | $1,81 \pm 3,01$ | 0,504 |
| | | 2,40(0,07;6,80) | 0,44(0,07;6,30) | |

Tabela 22 – Perfil hormonal da puberdade das pacientes com SPW do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução puberal

(conclusão)

| Variáveis | N | Grupo | | Valor p ² |
|----------------------|----|-----------------------------|---------------------------------|----------------------|
| | | Tratado, N = 7 ¹ | Não Tratado, N = 4 ¹ | |
| FSH (mU/mL) T0 | 11 | 4,64 ± 2,38 | 3,05 ± 3,82 | 0,298 |
| | | 4,60(1,27;8,80) | 1,75(0,30;8,40) | |
| Estradiol (pg/mL) T0 | 11 | 24 ± 10 | 21 ± 9 | 0,850 |
| | | 23(12;44) | 21(12;32) | |
| LH (mU/mL) T3 | 11 | 1,04 ± 1,45 | 0,82 ± 1,02 | 0,924 |
| | | 0,50(0,07;4,20) | 0,45(0,07;2,30) | |
| FSH (mU/mL) T3 | 11 | 1,55 ± 1,39 | 4,03 ± 4,53 | >0,999 |
| | | 0,90(0,35;3,90) | 3,30(0,20;9,30) | |
| Estradiol (pg/mL) T3 | 11 | 26 ± 15 | 24 ± 9 | 0,775 |
| | | 24(14;58) | 25(12;34) | |

Fonte: Elaborada pela autora.

¹n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana)

Mediana (Mínimo-Máximo)

²Wilcoxon signed rank exact test; Wilcoxon signed rank test with continuity correction

Legenda: SPW: síndrome de Prader-Willi. LH: hormônio luteinizante. FSH: hormônio folículo estimulante.

5.3.5 Exame dinâmico

A calorimetria foi realizada somente nas pacientes acompanhadas no ICr-HCFMUSP. No T0, a TMR ficou em $-14,3 \pm 8,1\%$ abaixo do valor predito no grupo tratado e -6% abaixo do valor predito no grupo não tratado. No T3, a TMR ficou em $-8 \pm 16\%$ abaixo do valor predito no grupo tratado e -21% abaixo do valor predito no grupo não tratado.

Tabela 23 – Calorimetria das pacientes com SPW do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução puberal

| Calorimetria | N | Grupo | | Valor p ² |
|--------------|---|-----------------------------|---------------------------------|----------------------|
| | | Tratado, N = 7 ¹ | Não Tratado, N = 4 ¹ | |
| TMR (%) T0 | 6 | $-14,3 \pm 8,1$ | $-6,0 \pm NA$ | 0,235 |
| | | $-10,9(-28,8;-10,4)$ | $-6,0 (-6,0; -6,0)$ | |
| TMR (%) T3 | 5 | -8 ± 16 | $-21 \pm NA$ | 0,800 |
| | | $-8(-28;13)$ | $-21(-21;-21)$ | |

Fonte: Elaborada pela autora.

¹n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana)

Mediana (Mínimo-Máximo)

²Wilcoxon signed rank exact test; Wilcoxon signed rank test with continuity correction

Legenda: SPW: síndrome de Prader-Willi. TMR: taxa metabólica de repouso.

5.3.6 Exames de imagem

5.3.6.1 Idade óssea

A idade óssea foi de $17,1 \pm 1,6$ anos e $15,8 \pm 1,7$ anos no T0, no grupo tratado e no grupo não tratado, respectivamente. No T3, a idade óssea foi de $17,6 \pm 0,9$ anos e $16,3 \pm 1,5$ anos, no grupo tratado e no grupo não tratado, respectivamente.

Tabela 24 – Idade óssea das pacientes com SPW do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução puberal

| Variável | N | Grupo | | Valor p |
|-----------------------|----|--------------------|--------------------|---------|
| | | Tratado, N = 7 | Não Tratado, N = 4 | |
| Idade óssea (anos) T0 | 11 | 17.14 ± 1.57 | 15.75 ± 1.71 | 0,214 |
| | | 18.00(14.00;18.00) | 15.50(14.00;18.00) | |
| Idade óssea (anos) T3 | 11 | 17.64 ± 0.94 | 16.25 ± 1.50 | 0,062 |
| | | 18.00(15.50;18.00) | 16.00(15.00;18.00) | |

Fonte: Elaborada pela autora.

¹n (%); Média \pm Desvio Padrão (Mediana)

Mediana (Mínimo-Máximo)

²Wilcoxon signed rank exact test; Wilcoxon signed rank test with continuity correction

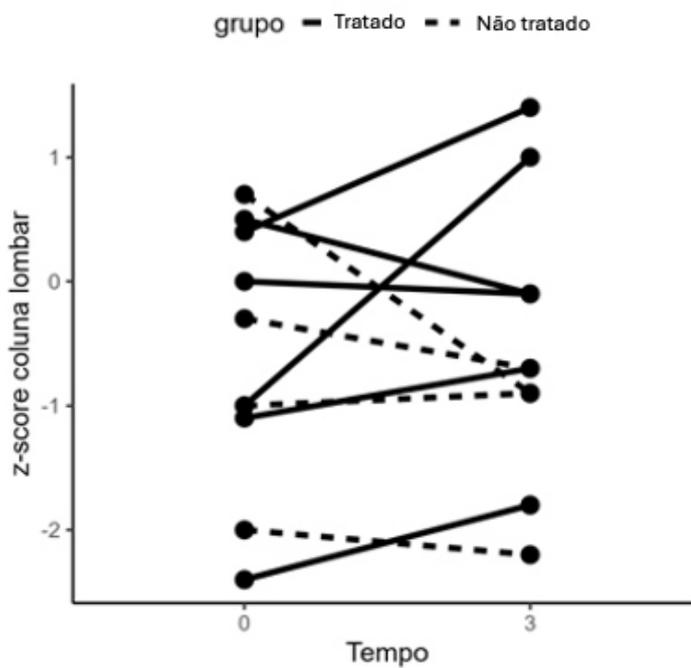
Legenda: SPW: síndrome de Prader-Willi.

5.3.6.2 Densitometria óssea

Houve um incremento na média dos z-scores de coluna lombar e corpo inteiro ao longo do estudo, no grupo que recebeu a terapia de indução puberal em comparação ao grupo não tratado. No grupo tratado, o z-score de coluna lombar foi de $-0,60 \pm 1,12$ no T0 a $-0,05 \pm 1,16$ no T3. Já no grupo não tratado, o z-score de coluna lombar foi de $-0,65 \pm 1,14$ no T0 a $-1,18 \pm 0,69$ no T3.

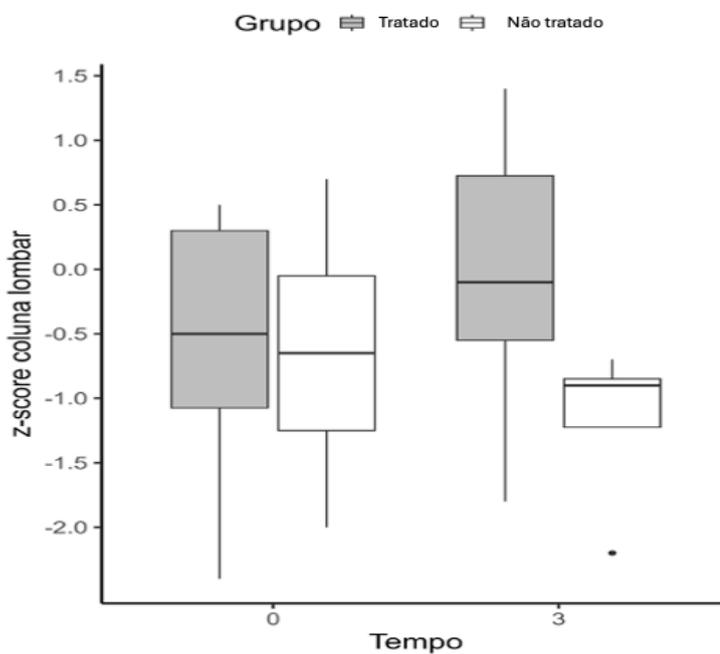
Figura 8 – z-score de coluna lombar das pacientes do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução da puberdade

Figura 8 – z-score de coluna lombar das pacientes do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução da puberdade



Fonte: Elaborada pela autora.

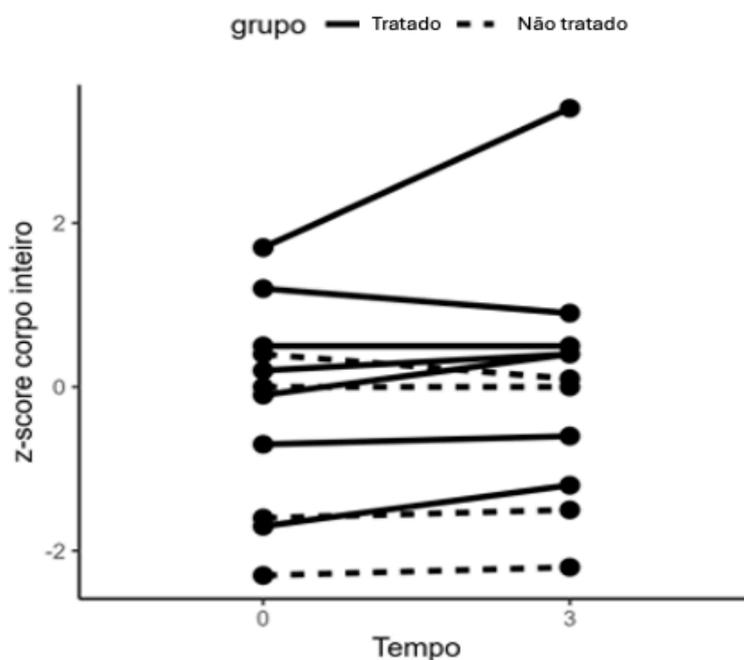
Figura 9 – Mediana do z-score de coluna lombar do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução da puberdade



Fonte: Elaborada pela autora.

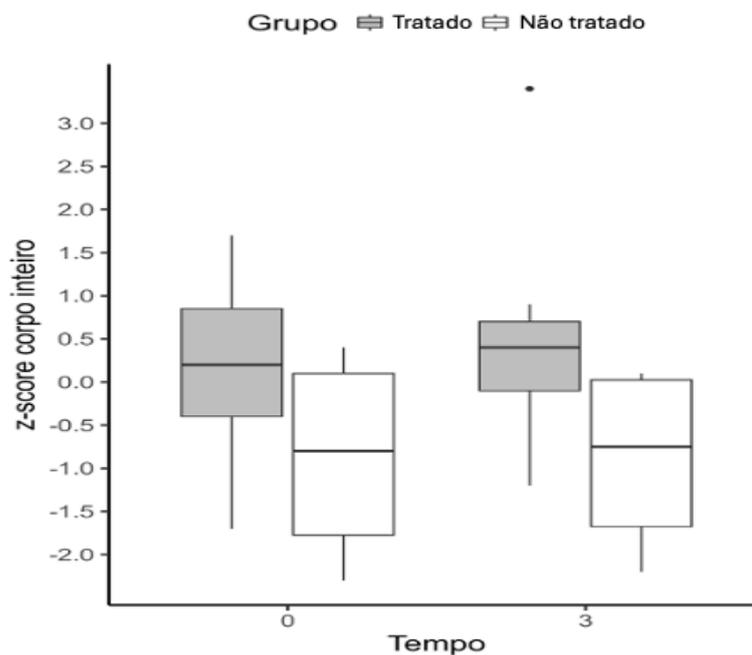
O z-score de corpo inteiro foi de $0,16 \pm 1,14$ no T0 e $0,54 \pm 1,45$ no T3, no grupo tratado. No grupo não tratado, o z-score de corpo inteiro foi de $-0,65 \pm 1,14$ no T0 e $-0,90 \pm 1,13$ no T3.

Figura 10 – z-score de corpo inteiro das pacientes do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução da puberdade



Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 11 – Mediana do z-score de corpo inteiro do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução da puberdade



Fonte: Elaborada pela autora.

Quanto à composição corporal, observou-se elevada porcentagem de gordura e aumento da relação entre gordura androide e ginecoide, em ambos os grupos, tanto no T0 como no T3, conforme mostrado na tabela 25.

Tabela 25 – Densitometria óssea das pacientes com SPW do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução puberal

| Variáveis | N | Grupo | | Valor p ² |
|--------------------------------------|----|-----------------------------|---------------------------------|----------------------|
| | | Tratado, N = 7 ¹ | Não Tratado, N = 4 ¹ | |
| z-score coluna lombar T0 | 10 | -0,60 ± 1,12 | -0,65 ± 1,14 | >0,999 |
| | | -0,50(-2,40;0,50) | -0,65(-2,00;0,70) | |
| z-score corpo inteiro T0 | 11 | 0,16 ± 1,14 | -0,88 ± 1,28 | 0,315 |
| | | 0,20(-1,70;1,70) | -0,80(-2,30;0,40) | |
| Massa gorda (%) T0 | 11 | 53,6 ± 5,5 | 54,6 ± 4,9 | 0,776 |
| | | 56,6(46,0;60,2) | 56,2(47,5;58,6) | |
| Gordura androide/ginecoide T0 | 11 | 1,03 ± 0,05 | 0,99 ± 0,08 | 0,315 |
| | | 1,03(0,97;1,12) | 0,99(0,89;1,09) | |
| z-score coluna lombar T3 | 10 | -0,05 ± 1,16 | -1,18 ± 0,69 | 0,085 |
| | | -0,10(-1,80;1,40) | -0,90(-2,20;-0,70) | |
| z-score corpo inteiro T3 | 11 | 0,54 ± 1,45 | -0,90 ± 1,13 | 0,072 |
| | | 0,40(-1,20;3,40) | -0,75(-2,20;0,10) | |
| Massa gorda (%) T3 | 11 | 54,8 ± 5,6 | 53,9 ± 3,8 | 0,648 |
| | | 55,5(44,7;61,2) | 54,1(49,2;58,2) | |
| Gordura androide/ginecoide T3 | 11 | 1,05 ± 0,05 | 0,97 ± 0,06 | 0,071 |
| | | 1,04(1,00;1,15) | 0,98(0,89;1,04) | |

Fonte: Elaborada pela autora.

¹n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana)

Mediana (Mínimo-Máximo)

²Wilcoxon signed rank exact test; Wilcoxon signed rank test with continuity correction

Legenda: SPW: síndrome de Prader-Willi.

5.3.6.3 Ultrassonografia pélvica

A ultrassonografia pélvica evidenciou diferença significativa do volume uterino ao longo das fases do estudo, com maior crescimento no grupo tratado em comparação ao grupo não tratado. No grupo tratado, o volume uterino passou de 18 ± 11 cm³ no T0 para 36 ± 14 cm³ T3. Já no grupo não tratado, o volume uterino passou foi 11 ± 7 cm³ no T0 e 12 ± 9 cm³ no T3.

Tabela 26 – Ultrassonografia pélvica das pacientes com SPW do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução puberal

| Variáveis | N | Grupo | | Valor p ² |
|---|----|--------------------------------|---------------------------------|----------------------|
| | | Tratado, N = 7 ¹ | Não Tratado, N = 4 ¹ | |
| Volume uterino (cm³) T0 | 11 | 18 ± 11 10(5;32) | 11,0 ± 7,2 9,5(4,0;21,0) | 0,394 |
| Comprimento uterino (cm) T0 | 11 | 5,84 ± 0,93 5,60(4,80;7,70) | 4,85 ± 1,50 4,60(3,40;6,80) | 0,230 |
| Volume ovário direito (cm³) T0 | 11 | 2,49 ± 2,23 2,00(0,00;7,00) | 2,65 ± 3,30 1,90(0,00;6,80) | 0,924 |
| Volume ovário esquerdo (cm³) T0 | 11 | 2,16 ± 1,62 1,80(0,00;4,30) | 3,30 ± 2,76 3,25(0,40;6,30) | 0,527 |
| Volume uterino (cm³) T3 | 11 | 36 ± 14 38(15;57) | 12,0 ± 9,2 9,0(5,1;25,0) | 0,012 |
| Comprimento uterino (cm) T3 | 11 | 6,64 ± 0,73 6,80(5,70;7,70) | 5,08 ± 1,58 4,55(3,90;7,30) | 0,155 |
| Volume ovário direito (cm³) T3 | 11 | 1,49 ± 1,17 2,00(0,00;2,80) | 1,65 ± 1,79 1,20(0,00;4,20) | >0,999 |
| Volume ovário esquerdo (cm³) T3 | 11 | 2,04 ± 1,52 2,30(0,00;3,60) | 2,18 ± 2,46 1,50(0,00;5,70) | 0,775 |

Fonte: Elaborada pela autora.

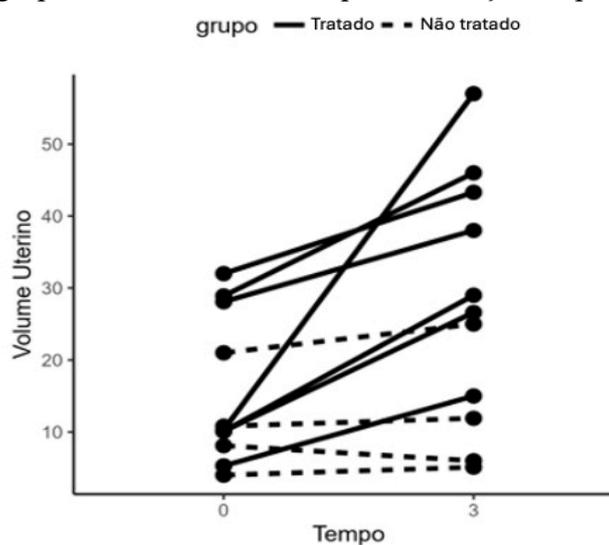
¹n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana)

Mediana (Mínimo-Máximo)

²Wilcoxon signed rank exact test; Wilcoxon signed rank test with continuity correction

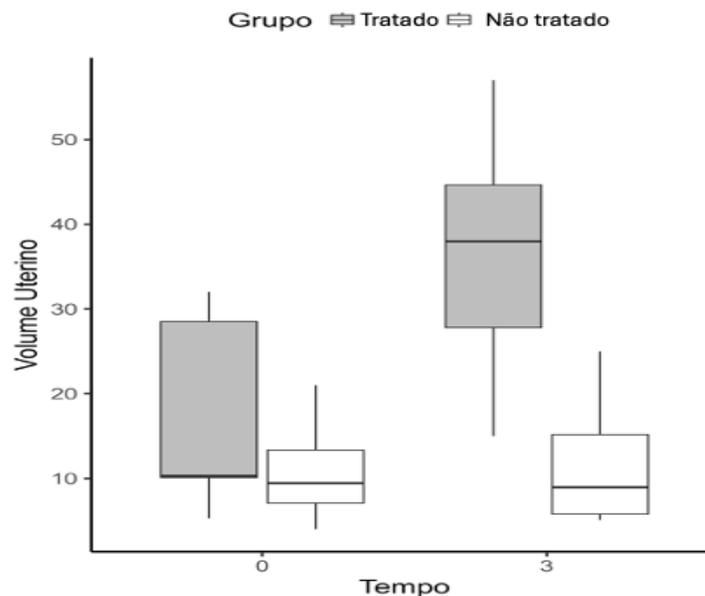
Legenda: SPW: síndrome de Prader-Willi.

Figura 12 – Volume uterino das pacientes do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução da puberdade



Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 13 – Mediana do volume uterino do grupo tratado e do grupo não tratado com terapia de indução da puberdade



Fonte: Elaborada pela autora.

5.4 Avaliação psiquiátrica

Durante o seguimento do estudo, as pacientes e seus responsáveis legais negaram alterações comportamentais, segundo avaliação psicopatológica, que pudessem configurar novo diagnóstico de transtornos psiquiátricos. Não houve aumento nos padrões já apresentados de irritabilidade, ansiedade, impulsividade ou de eventos disruptivos. As pacientes acompanhadas não apresentaram quadro de episódio depressivo, assim como não foi observado sintomas psicóticos de nenhuma natureza. Todas as participantes relataram desejo de menstruar, que gostariam de ter filhos no futuro e de se casar.

5.5 Segurança da terapia de indução puberal e desfechos

Nenhuma paciente do estudo apresentou reações adversas associadas ao uso das medicações utilizadas na terapia de indução puberal. Uma das pacientes do grupo tratado fez uso de 28 comprimidos de estrógeno conjugado, em tomada única, cinco meses após o início da indução puberal. A mesma menina, durante a fase de manutenção da puberdade induzida, tomou 21 comprimidos de uma só vez. Em ambas as ocasiões, a paciente recebeu atendimento médico e não apresentou complicações. A família foi orientada a não permitir o acesso da

adolescente às medicações e advertida quanto aos potenciais riscos da intoxicação medicamentosa.

Uma paciente do grupo tratado foi a óbito aos 23 anos, por complicações de pneumonia e insuficiência respiratória. As causas do óbito não foram associadas ao uso das medicações do protocolo.

5 DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou os efeitos da indução da puberdade em pacientes do sexo feminino com SPW, quanto a parâmetros metabólicos, ósseos e comportamentais. Além disso, analisou a segurança desse tratamento e verificou o seu impacto sobre o desenvolvimento de caracteres sexuais e crescimento uterino. Este é o primeiro estudo de intervenção aberta nessa faixa etária a descrever adequadamente a indução da puberdade, com relação à dose, período, benefícios e riscos associados. Ademais, também foi o primeiro estudo a estabelecer um protocolo de indução puberal a partir dos resultados do tratamento com TRH de meninas com SPW.

Os achados do estudo confirmaram o diagnóstico de hipogonadismo das meninas com SPW, com início da puberdade em idade normal, mas com progressão retardada e incompleta. Foi proposto um modelo de terapia de indução da puberdade; e as pacientes foram divididas no grupo tratado e no grupo não tratado, com idade mínima de 12 anos. As meninas do grupo tratado apresentaram resposta adequada quanto à progressão do estadiamento puberal e crescimento uterino, associado a sangramento vaginal. Assim, o protocolo utilizado foi considerado eficaz para induzir a puberdade em meninas com SPW. Além desses benefícios, as pacientes do grupo tratado apresentaram melhora da massa óssea ao longo do estudo. Os exames laboratoriais e a avaliação psiquiátrica não demonstraram alterações significativas ao longo estudo. Dessa forma, o modelo de indução puberal proposto foi considerado seguro.

Antes do início da terapia de indução puberal, as pacientes foram avaliadas quanto a dados demográficos, história clínica e antropometria. A SPW pode ser causada por três diferentes mecanismos genéticos: a deleção paterna na região cromossômica 15q11-q13, que ocorre em cerca 70% dos casos; a DUP do cromossomo 15, que acomete aproximadamente 25% dos indivíduos; e o defeito no centro de imprinting, em cerca de 2% dos pacientes (MA et al., 2023). Na presente casuística, evidenciou-se a DUP em 55% dos casos; a deleção em 18% dos pacientes; o *imprinting* em 9,1% dos indivíduos; e em 18% dos casos o subtipo não foi identificado. A diferença da prevalência, em relação à literatura, é provavelmente explicada pelo número limitado de pacientes do nosso estudo. Nos dois casos em que não foi identificado o subtipo genético, foi realizado o teste de metilação, que mais comumente é feito usando metilação do DNA no locus SNURF-SNRPN e consegue detectar mais de 99% dos casos. Apesar da sua alta sensibilidade e especificidade, o teste não consegue diferenciar os subtipos

genéticos, necessitando de investigação subsequente com outros métodos para aconselhamento genético (BEYGO et al., 2019).

A idade média do diagnóstico da SPW nessa amostra foi de 6,8 anos. A maioria dos países em desenvolvimento pode ter um diagnóstico precoce, com cerca de 8,6 semanas de vida, mas, mesmo em centros de referência, a média é de 3,9 anos (LIONTI et al., 2015). O diagnóstico precoce proporciona orientações antecipadas sobre a história natural da síndrome e intervenções, como esclarecimentos sobre as fases nutricionais aos familiares, início do tratamento precoce com rhGH, controle dietético, estímulo à atividade física e acompanhamento por uma equipe multidisciplinar. É de fundamental importância a divulgação do conhecimento da SPW entre os profissionais de saúde e o acesso ao teste genético confirmatório, para que a idade do diagnóstico diminua ao longo do tempo (PASSONE et al., 2018).

Em relação às comorbidades e uso de medicações, resistência à insulina e metformina foram as mais prevalentes, respectivamente. Duas pacientes (18%) cursaram com DM2 com necessidade de insulino-terapia. O desenvolvimento da síndrome metabólica e complicações da obesidade em crianças e adultos com SPW são amplamente dependentes do grau de obesidade (BRAMBILLA et al., 2011). A frequência de resistência à insulina, hiperlipidemia e hipertensão em crianças com SPW é comum, mas essas condições são mais raras do que em crianças obesas sem SPW (HAQQ et al., 2011). Alguns estudos mostraram que crianças obesas com SPW têm maior sensibilidade à insulina e menos doença hepática gordurosa em comparação com controles obesos (FINTINI et al., 2016). Isso é provavelmente consequência do aumento da gordura subcutânea e da diminuição da deposição de gordura visceral, bem como do aumento da adiponectina, um fator de proteção no desenvolvimento da síndrome metabólica. Até 25% dos adultos com SPW (ou seja, aqueles com obesidade significativa) têm DM2, com idade média de início de 20 anos. O diagnóstico precoce, a educação dos pais e a terapia com rhGH levaram à redução do desenvolvimento de obesidade mórbida e DM2 (TAUBER; HOLICK, 2021).

No presente estudo, a idade média do início do tratamento com rhGH foi tardia, aos 9,6 anos, sendo que seis (55%) pacientes usaram a somatropina durante o protocolo. A reposição de rHGH apresenta vários benefícios, incluindo: aumento da velocidade de crescimento e da estatura final; diminuição de massa gorda; melhora da força muscular, das habilidades motoras, da flexibilidade e da mobilidade; incremento de massa magra; e melhora cognitiva. Evidências sugerem que o tratamento precoce com rHGH é mais benéfico se

comparado ao tratamento tardio. O tratamento deve ser iniciado nos primeiros meses de vida (idealmente antes dos quatro a seis meses), tão logo o diagnóstico genético da SPW seja estabelecido (ABDILLA; CALLEJA-AGIUS, 2017). A idade elevada do início da somatropina na nossa amostra pode ser atribuída à idade mais avançada das pacientes incluídas no estudo, visto que, antigamente, o diagnóstico de SPW era mais tardio e o acesso ao rhGH era mais limitado. Com o diagnóstico precoce, a tendência atual é que o rhGH seja iniciado numa faixa etária cada vez menor (ALVES; FRANCO, 2020).

A altura média das pacientes no início do estudo foi de 149 cm, com z-score de estatura de - 1,80. A literatura descreve que, sem reposição do rhGH, a altura final média é de 145 - 150 cm para mulheres (PASSONE et al., 2020). A ausência de um desenvolvimento puberal adequado e o início tardio do rhGH podem ter causado uma tendência à baixa estatura final na idade adulta.

Em todos os tempos do estudo, o IMC foi compatível com obesidade grave e apresentou piora ao longo das fases do protocolo. O diagnóstico tardio da SPW pode ser um dos fatores relacionados à evolução para obesidade. O achado de ganho ponderal com o passar do tempo é compatível com a evolução natural da doença. A SPW representa a causa mais comum de obesidade sindrômica, responsável pelo aumento das complicações metabólicas e da mortalidade observada nesses indivíduos. A prevalência de sobrepeso e obesidade na SPW é de aproximadamente 82 a 98%. Como principais causas, observamos alterações no gasto energético e ingestão aumentada de alimentos, secundária a uma disfunção no centro hipotalâmico da saciedade (PASSONE et al., 2018). A ingestão calórica excessiva foi observada em todos os subtipos genéticos da síndrome e tem sido definida como uma marca registrada da doença. Na ausência de supervisão rigorosa, muitos pacientes chegam a pesar mais do que o dobro do peso ideal para a idade. Acreditava-se que a obesidade na SPW estivesse relacionada a anormalidades na via adipócito-leptina-hipotalâmica. Porém, embora altos níveis de leptina tenham sido observados em pacientes com a síndrome, quando a concentração foi ajustada para o IMC, nenhuma diferença foi observada em comparação aos pacientes não afetados. Em contrapartida, a grelina, hormônio orexígeno, foi encontrada em níveis plasmáticos aumentados nesses pacientes, sugerindo sua participação na patogênese da obesidade (MUSCOGIURI et al., 2019).

Das onze participantes do estudo, seis delas praticavam atividade física no início do protocolo, com frequência de 3,5 vezes por semana e 53 minutos diários. A Sociedade Brasileira de Pediatria recomenda que as crianças e adolescentes de seis a 19 anos cumpram pelo menos 60 minutos diários de atividade física de intensidade moderada a vigorosa

(BARROS; SILVA, 2017). Para pacientes com SPW, recomenda-se um tempo maior de atividade física, de uma a duas horas por dia (PASSONE et al., 2018). A alta taxa de sedentarismo na nossa amostra pode contribuir para a piora da obesidade e da composição corporal.

Quanto à evolução puberal, a média de idade para o aparecimento da telarca (M2) foi de 10,7 anos. Apenas uma das pacientes avaliadas, do grupo não tratado, evoluiu com progressão puberal espontânea. Esta menina apresentou M2, M3, M4, M4 e M5 aos 9, 12, 13 e 14 anos, mas não cursou com sangramento vaginal. Um estudo que incluiu 69 meninas acompanhadas em um ambulatório de referência em SPW, descreveu aparecimento da telarca em idade normal (10,2 anos). Entretanto, a progressão puberal foi retardada, com somente 29,1% das pacientes atingindo M4 até os 15 anos de idade (PASSONE et al., 2024). O estudo de Hirsch et al. (2015) revelou que a maioria das meninas apresentou uma progressão espontânea do desenvolvimento mamário, mas, geralmente, o M5 foi alcançado após a idade normal. Crinò et al. (2003) constataram que, em 34 das 39 meninas com mais de 8 anos avaliadas, o desenvolvimento puberal começou de forma espontânea aos 12,6 anos, mas prosseguiu de forma lenta nos estágios puberais.

No presente estudo, a média de idade para o aparecimento da pubarca foi de 9,3 anos. A evolução para P3, P4 e P5 ocorreu aos 10,7; 12,3; e 14,4 anos, respectivamente. Na casuística de Passone et al. (2024), verificou-se uma média de 7,81 anos, um número menor do que a população saudável, o que tem sido relatado como uma característica da SPW. Siemensma et al. (2011) encontraram o início da pubarca em meninas com SPW de 9,04 anos. Em comparação com as crianças holandesas saudáveis, as meninas com SPW atingiram P2 e P3 em idades significativamente mais precoces. O P4 foi atingido pelas meninas com SPW um ano antes de meninas saudáveis, mas este dado não foi estatisticamente significativo. Em relação ao P5, as crianças com SPW tiveram uma tendência a atingi-lo em idade mais avançada, mas essa diferença não foi significativa. A faixa etária foi muito ampla para atingir o P5, sendo que algumas meninas não chegaram a esse estágio puberal. Gaston e Stafford (2022) analisaram 25 meninas com SPW com idade superior a 9 anos e encontraram que 64% delas tiveram pubarca precoce, com idade média de P2 de 7,3 anos. O desenvolvimento subsequente dos pelos pubianos ocorreu da seguinte forma: P3 = 9,6 anos; P4 = 11,7 anos e P5 = 16,8 anos.

Apenas uma das participantes deste estudo evoluiu com pubarca precoce, aos 7 anos. No entanto, ela não cursou com progressão rápida, com o surgimento do P3 aos 9 anos e do P4 aos 11 anos. Segundo Passone e colaboradores (2024), a prevalência de adrenarca precoce foi de 40,4%. Já Siemensma et al. (2011) e Gaston e Stafford (2022) relataram uma prevalência

de pubarca precoce de 30% e 64%, respectivamente, nas meninas com SPW. Essas diferenças podem ser explicadas pela diversidade dos grupos estudados e pelos múltiplos fatores que influenciam o surgimento da adrenarca na SPW, como obesidade e fatores ambientais.

Das pacientes estudadas, somente uma apresentou sangramento vaginal antes do início do protocolo, mas não cursou com ciclos menstruais regulares. Na casuística de Passone et al. (2024), 13,8% das pacientes apresentaram menarca espontânea e apenas uma apresentou ciclos menstruais regulares. A idade média da menarca foi 14,9 anos, diferente da média de 20 anos relatada em outros estudos, mas semelhante à média de 14,9 anos descrita por Siemensma et al. (2011). Na casuística de Passone et al. (2024), sangramento irregular e oligomenorreia foram prevalentes. Já no estudo de Hirsch et al. (2015), das 57 meninas, 8 tiveram pelo menos um episódio de sangramento vaginal, com idade média de 20 anos. No estudo de Siemensma et al. (2011), cinco de 61 meninas com SPW tiveram menarca em idades variando de 12 a 16,5 anos. Uma destas mulheres continuou a ter ciclos menstruais regulares, enquanto duas evoluíram com oligomenorreia e as outras duas tiveram amenorreia secundária. Crinò et al. (2003) descreveram menarca espontânea ocorreu em 44% das pacientes, com uma idade média de 17,3 anos. Dessas meninas, 36% evoluíram com oligomenorreia, 21% com sangramento vaginal de escape (*spotting*) periódico e 43% com amenorreia secundária. O sangramento vaginal nas meninas com SPW podem não indicar função ovariana normal ou menarca verdadeira, mas sim pode ser causado por uma estrogenização do endométrio uterino devido ao estrogênio sintetizado pela conversão periférica de andrógenos adrenais (CRINÒ et al., 2003).

Em relação ao perfil hormonal da puberdade, na avaliação inicial, os valores médios de LH, FSH e estradiol foram de 2,2 UI/L, 4,1 UI/L e 23 pg/mL, respectivamente. Não foi possível determinar o tipo de hipogonadismo nessa amostra, provavelmente devido aos perfis hormonais heterogêneos. Segundo a literatura, o hipogonadismo na SPW só pode ser determinado como central ou periférico após os 20 anos, quando os padrões hormonais se tornam estáveis (HIRSCH et al., 2015). Foi observada redução dos valores de LH e FSH, no grupo de recebeu terapia de indução da puberdade, ao longo dos tempos do estudo, o que provavelmente reflete o feedback negativo do estrógeno na responsividade das gonadotrofinas. Estudos anteriores demonstram que o estrógeno tem dois locais de feedback negativo na secreção de gonadotrofinas: a hipófise e o hipotálamo. O efeito do estrógeno na responsividade do FSH parece ser maior do que no LH (SHAW et al., 2010).

Nenhuma paciente do estudo evoluiu com puberdade precoce. Na casuística de Passone et al. (2024), o diagnóstico de PPC ocorreu em uma paciente, com necessidade de tratamento com análogo do GnRH. No estudo de Hirsch et al. (2015), uma menina de 10 anos

apresentou puberdade rapidamente progressiva, mas, aos 17 anos, ainda não havia apresentado menarca. De 42 meninas avaliadas, Crinò et al. (2013) descreveram duas com quadro de PPC, associado a avanço de idade óssea e velocidade de crescimento aumentada, sendo que uma delas foi tratada com análogo de GnRH. Mutações no MKRN3, um gene imprintado localizado na região crítica de SPW no cromossomo 15, podem estar associadas à puberdade precoce familiar (ABREU et al., 2013).

Nenhuma das pacientes apresentou gestação. Há evidências na literatura de que, pelo menos, sete gestações ocorreram em mulheres com SPW. Em um caso específico, uma mulher de 33 anos com DUP gestou uma menina saudável (AKEFELDT; GILLBERG, 1999) enquanto outra mulher com deleção do cromossomo 15 teve uma menina afetada pela síndrome de Algelman (SCGULZE et al., 2001). Dessa forma, considerando as descrições de casos de gestação espontânea, torna-se evidente a necessidade de utilização de métodos contraceptivos por parte deste grupo de meninas.

Uma das pacientes do grupo tratado fez uso, em duas ocasiões, das medicações do protocolo em doses elevadas. Essa menina, apesar do hipogonadismo, expressava intensamente pensamentos românticos, assim como desejo de ter ciclos menstruais e engravidar. Segundo ela, fez uso excessivo das medicações numa tentativa de intensificar a progressão do seu desenvolvimento puberal. Uma peculiaridade da SPW é que, a despeito da intensidade variada do hipogonadismo, pacientes acometidas frequentemente expressam interesses sexuais e idealizam relacionamentos românticos. Estudos mostram que aproximadamente 40% das meninas com SPW apresentam desejo de ter ciclos menstruais, muitas delas desejando tratamento hormonal para aquisição e progressão completa dos caracteres sexuais secundários (GROSS-TSUR et al., 2011).

O estudo confirmou o diagnóstico de hipogonadismo das meninas com SPW, com início da puberdade em idade normal, mas com progressão retardada e incompleta. Assim, é relevante a instituição de um protocolo de indução puberal nesse grupo de pacientes. Por não haver um consenso de como a puberdade deve ser induzida em meninas com SPW, o modelo utilizado no presente estudo foi baseado na ST, na qual já são bem estabelecidos os benefícios da TRH. A maioria das recomendações atuais sobre tratamento de hipogonadismo são baseadas em experiência clínica em meninas com ST. Fontes de literatura são escassas sobre outros tipos de hipogonadismo feminino. A experiência clínica em combinação com as evidências de dados da ST pode, até certo ponto, ser extrapolada para esses grupos (NORDENSTRÖM et al., 2022).

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para ST (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018), a indução puberal em meninas com insuficiência ovariana deve ser usualmente

iniciada entre 11 e 12 anos com baixas doses de estrogênios. Os fármacos recomendados para indução da puberdade são estrógenos conjugados (comprimidos de 0,3 mg) e medroxiprogesterona (comprimidos de 10 mg). Como o estudo foi realizado em duas instituições públicas, assistidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS), as medicações utilizadas no protocolo foram estrógeno conjugado e medroxiprogesterona.

Como os achados clínicos (estadiamento de Tanner) e laboratoriais da puberdade (LH, FSH, estradiol) podem não ser consistentes e diferir entre os pacientes, o estudo propôs adotar o volume do útero como um parâmetro adicional. O tamanho do útero foi baseado nos estágios puberais e no crescimento normal do útero da infância à idade adulta. Os estágios de Tanner podem ser difíceis de serem determinados em crianças com obesidade, especialmente quando associados a uma progressão não linear da puberdade (RAZZAGHY-AZAR et al., 2011; GILLIGAN et al., 2019).

O presente estudo propõe que a terapia de indução com estrogênio comece na idade mínima de 12 anos, com ausência de telarca ou ausência da progressão da maturação puberal e/ou ausência de ciclos menstruais regulares. Noordam e colaboradores (2021) recomendam a indução da puberdade quando há parada do desenvolvimento. Se a indução da puberdade for necessária em meninas, começam aos 11,5 anos. Se a puberdade progredir, geralmente iniciam aos 14,5 anos, geralmente quando a menina expressa seu desejo de menstruar. Eles defendem a indução da puberdade na idade puberal normal, levando em consideração que a idade inicial pode ser individualizada com base em fatores biológicos e psicológicos para crianças com SPW.

A maioria das meninas com SPW necessitará de TRH para o início ou progressão da puberdade. O objetivo da indução farmacológica da puberdade deve ser imitar a fisiologia o mais próximo possível para dar suporte ao crescimento longitudinal e induzir gradualmente o desenvolvimento fisiológico dependente de estrogênio em uma idade e em um ritmo na faixa normal para meninas sem SPW. Além da vantagem psicossocial de atingir a puberdade simultaneamente com os pares, usar a idade fisiológica como um guia para o início da TRH apoia o acúmulo mineral ósseo normal. Nas meninas nas quais a TRH é iniciada precocemente, é preciso ter cuidado para não administrar uma dose muito alta de estrogênio e, assim, causar uma maturação óssea muito rápida, dificultando o potencial de crescimento restante. Para meninas onde a TRH é iniciada mais tardiamente, a dosagem de estrogênio não precisa começar tão baixa e pode aumentar mais rapidamente (GRAVHOLT et al., 2024).

O *guideline* internacional da ST recomenda que a reposição de estrogênio comece entre 11 e 12 anos, aumentando para a dosagem adulta gradativamente (GRAVHOLT et al., 2024). O 17 β -estradiol (E2) é a forma fisiológica natural do estrogênio e é a opção preferida.

Foi demonstrado ser eficaz na manutenção e melhora da DMO, aumento do tamanho uterino e alguns desfechos benéficos relacionados a resultados cardiovasculares. Além disso, tende a diminuir a pressão arterial, melhorar os testes de função hepática e aumentar o colesterol HDL em mulheres com ST. O valerato de estradiol também pode ser usado porque é rapidamente convertido em E2 no intestino e no fígado e fornece concentrações séricas estáveis de E2. Outros estrogênios incluem etinilestradiol e estrogênicos conjugados, os quais são menos recomendados por, atualmente, haver alternativas mais fisiológicas (BACKELJAUW; KLEIN, 2019; GRAVHOLT et al., 2024).

O E2 está disponível para uso transdérmico (TD) e oral. Houve poucos estudos comparando a eficácia do E2 oral e TD, portanto as evidências são mínimas para orientar a escolha da formulação. A via TD é a forma mais fisiológica, sendo recomendada para terapia de substituição, com base no risco de metabólitos hepáticos potencialmente prejudiciais quando a via oral é usada. Um ensaio clínico randomizado, comparando o impacto metabólico do E2 oral versus E2 TD, descobriu que a administração oral resultou em um acúmulo desproporcional e significativo de estrogênios genotóxicos em comparação com a administração TD. Os estrogênios genotóxicos são metabólitos mutagênicos associados à carcinogênese mamária em mulheres na pós-menopausa (MAURAS et al., 2019). Além disso, a via TD resultou em concentrações de E2, estrona e bioestrogênio mais próximas do normal em comparação com a TRH oral. No entanto, os adesivos TD podem não aderir bem em meninas com problemas de pele como eczema e podem causar irritação na pele, ambos limitando seu uso (TABOADA et al., 2011).

A via oral tem sido usada há muito tempo e há relatos sobre o desenvolvimento satisfatório de características sexuais secundárias e crescimento. Embora a via TD seja teoricamente atraente, não foi demonstrado cientificamente se alguma via é superior à outra em uma situação de substituição ao longo da vida em ST ou em qualquer outro grupo hipogonadal. Uma grande revisão recente mostrou que o efeito do E2 foi superior ao etinilestradiol e aos estrogênios conjugados para DMO, sem diferença conforme a via de administração. No entanto, o E2 oral deu origem a um aumento maior no colesterol HDL do que o E2 TD, indicando um potencial efeito cardioprotetor, mas isso precisaria ser equilibrado com os efeitos pró-trombóticos em um estudo prospectivo de longo prazo em larga escala (GIORDANO; GRUPPETTA, 2020). Em conjunto, não há evidências fortes contra o E2 oral e talvez algum benefício para o colesterol HDL. Com base no mecanismo mais fisiológico do E2 TD e no potencial para dosagem mais baixa durante a puberdade, o consenso internacional da ST sugere preferência pela via TD e encoraja realização de estudos prospectivos de longo prazo. No

entanto, também se enfatiza a importância da preferência do paciente para aumentar a adesão ao tratamento. Reconhece-se que diferentes formulações podem não estar disponíveis em todos os países (GIORDANO; GRUPPETTA, 2020; GRAVHOLT et al., 2024).

O desafio para a indução puberal é começar com uma dose de E2 baixa o suficiente. Para meninas sem puberdade espontânea, a dosagem inicial precisa ser baixa e os incrementos de dose podem ser aumentados individualmente ao longo de 2 - 2,5 anos para uma concentração sérica correspondente à faixa de referência para uma mulher adulta. Um ritmo fisiológico é a meta, que pode ser mais rápido em uma menina mais velha para apoiar seu bem-estar psicológico e social. A dose baixa é importante por dois motivos. Primeiro, para imitar a progressão puberal típica. Segundo, para permitir tempo adequado para crescimento linear porque o estrogênio tem um efeito duplo na placa de crescimento: inicialmente estimulante, mas também levando à fusão epifisária em concentrações mais altas (GRAVHOLT et al., 2024).

Para meninas que iniciam puberdade de forma espontânea, mas com maturação puberal incompleta, a dose inicial de reposição de E2 deve simular uma concentração sérica correspondente ao seu estágio de puberdade espontânea. Mesmo que um ritmo fisiológico seja o objetivo, em uma menina mais velha, um incremento de dose maior pode apoiar seu bem-estar psicológico e social. A progesterona deve ser adicionada no final da indução puberal. A principal indicação para seu uso é a proteção endometrial. Isso permite que o endométrio proliferativo, estimulado pelo estrogênio, se torne secretor, evitando a hiperplasia. A progesterona tem outros efeitos, sendo crucialmente importantes para a implantação do óvulo fertilizado, a manutenção da gravidez e algumas ações psicofarmacológicas, incluindo efeitos ansiolíticos, antidepressivos e analgésicos (GRAVHOLT et al., 2024).

A progesterona natural tem baixa biodisponibilidade oral, mas isso pode ser muito melhorado pela micronização. A progesterona micronizada confere proteção endometrial adequada quando administrada como parte de um regime combinado cíclico (200 mg diariamente por 12 dias a cada mês) ou como um regime combinado contínuo de 100 mg por dia. Em mulheres na pós-menopausa, esta dose parece ser desprovida de efeitos adversos na pressão arterial, perfil lipídico, risco de câncer de mama e risco trombótico (GRAVHOLT et al., 2024).

O acetato de medroxiprogesterona tem sido amplamente usado na TRH porque sua biodisponibilidade oral é > 90%, tem alta potência e sua meia-vida é de 24 horas, permitindo dosagem diária. No entanto, estudos descrevem um risco aumentado de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa não ST (HIPOLITO RODRIGUES; GOMPEL, 2021). De acordo com os dados disponíveis, as preocupações teóricas e a opinião de especialistas, a progesterona

micronizada natural oral é recomendada como terapia de primeira linha, uma vez que oferece a substituição mais fisiológica, permite sangramento de privação regular e reduz o risco de efeitos adversos à saúde. A disponibilidade de diferentes preparações e ingredientes podem variar significativamente entre os países. A progesterona deve ser acrescida na indução puberal de acordo com o estágio puberal, o crescimento uterino, a espessura endometrial e a dose de estrogênio (GRAVHOLT et al., 2024).

A resposta à TRH deve ser monitorada pela avaliação do desenvolvimento de características sexuais secundárias, crescimento linear, volume uterino e densidade óssea (NOORDAM, HÖYBYE e EIHOLZER, 2021). No presente estudo, quanto ao estadiamento puberal no início do protocolo, no grupo tratado, seis meninas foram classificadas como M2P5 e uma como M2P4. Ao final do protocolo, quatro pacientes evoluíram para M5P5, duas para M4P5 e uma para M3P5. Já no grupo não tratado, duas pacientes foram classificadas como M1P4, uma como M2P5 e uma como M5P4, no início do estudo. Destas, uma menina que era M1P4 evoluiu para M2P4. As demais pacientes do grupo controle não apresentaram progressão puberal. Esse achado confirma a eficácia da terapia de indução puberal no desenvolvimento satisfatório de características sexuais secundárias. A puberdade foi considerada induzida quando ocorreu o sangramento vaginal e o tamanho uterino superou 20 cm³. Todas as pacientes que receberam o tratamento concluíram essa fase do protocolo, com um tempo médio para indução puberal de 11,2 meses. A fase de manutenção da puberdade induzida foi realizada com uso de anticoncepcional de forma contínua por três meninas e intermitente por quatro meninas, conforme desejo da família e da paciente. Na decisão, foi levada em consideração, principalmente, a capacidade de realizar higiene pessoal e de lidar com o sangramento vaginal, assim como a intensidade das alterações comportamentais.

A USG pélvica foi realizada em todas as fases do estudo no grupo tratado, e no T0 e T3 no grupo não tratado. No grupo tratado, evidenciou-se crescimento uterino adequado ao longo da evolução. O volume uterino médio inicial foi 18 cm³, 36 cm³ no T3 e 30 cm³ ao final do protocolo. Já no grupo não tratado, o volume uterino médio foi 11 cm³ no início e 12 cm³ ao final do estudo. O crescimento uterino é um efeito fundamental da TRH no hipogonadismo, sendo confirmado em estudos realizados em meninas com ST (GRAVHOLT et al., 2024). Antes do início da TRH, as pacientes com ST têm um útero semelhante em tamanho ao das meninas saudáveis pré-púberes. A indução puberal em pacientes com ST causa um aumento significativo no volume uterino, que é detectável após 6 - 12 meses de TRH (OBARA-MOSZYNSKA et al., 2019). As diretrizes internacionais atuais para TRH com estrogênio em indivíduos com ST parecem adequadas para permitir o crescimento uterino normal até o final da indução puberal.

Em comparação com os controles, o comprimento (7,7 cm *versus* 7,2 cm) e o volume uterino (60,6 cm³ *versus* 50,5 cm³) foram ambos maiores em indivíduos com ST (LINDSAY et al., 2024).

Devido à idade mais avançada das meninas do nosso estudo, não foi possível avaliar o impacto da TRH no seu crescimento linear. A idade óssea média no início do estudo, em ambos os grupos, foi superior a 14 anos (17,1 anos no grupo tratado e 15,6 anos no grupo não tratado).

A densitometria óssea evidenciou uma melhora na densidade mineral de coluna lombar e corpo inteiro ao longo do estudo, no grupo tratado com terapia de indução puberal. A posição oficial da Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Metabolismo (ABRASSO) é a realização de densitometria de coluna lombar e corpo inteiro nos indivíduos abaixo de 20 anos (MAEDA et al., 2022). A fim de estabelecer uma metodologia padronizada no protocolo, foi adotada a análise da densitometria de coluna lombar e corpo inteiro para todas as pacientes, uma vez que, devido ao hipogonadismo, elas provavelmente não haviam realizado pico de aquisição de massa óssea. Além disso, não foi realizada a avaliação do colo do fêmur, devido à idade previamente programada das meninas que seriam incluídas no protocolo.

O z-score de coluna lombar foi de - 0,60, - 0,05 e 0,55 no T0, T3 e T4, respectivamente, com incremento de 1,15 SDS do início ao final do protocolo. O z-score de corpo inteiro foi de 0,16, 0,54 e 1,30 no T0, T3 e T4, respectivamente, com aumento de 1,14 SDS ao longo do estudo. Embora tenha sido evidenciada melhora desses parâmetros, não houve diferença significativa, provavelmente devido ao número limitado de sujeitos da amostra.

Na comparação entre os grupos, no T3, foi encontrado um maior z-score da coluna lombar (- 0,05) no grupo tratado, comparado ao z-score de - 1,27 no grupo não tratado. Quanto ao z-score do corpo inteiro, o grupo tratado também apresentou uma média maior (0,54), quando comparado ao grupo não tratado (- 1,23). A ausência de diferença estatística desses achados pode ser atribuída à pequena amostra de pacientes do estudo.

Uma DMO reduzida é comumente vista em pacientes com SPW. Um estudo que incluiu 354 adultos com SPW mostrou 14% dos pacientes com osteoporose, 54% com osteopenia, 3% com história de fraturas vertebrais e 17% com antecedente de fraturas não vertebrais. O hipogonadismo estava entre os fatores de risco modificáveis mais prevalentes para osteoporose (VAN ABSWOUDE et al., 2022).

Como os estrogênios desempenham um papel importante na saúde óssea, tratar o hipogonadismo é importante para otimizar a saúde óssea. Na população em geral, baixos níveis séricos de estradiol estão associados a um risco aumentado de osteoporose e fraturas

osteoporóticas. Em mulheres com SPW, o hipogonadismo também está associado a uma DMO diminuída, para a qual a TRH parece ser benéfica (PELLIKAAN et al., 2021).

Assim como em pacientes com SPW, meninas com ST também cursam com DMO diminuída, sendo a insuficiência de estrogênio implicada entre as causas. Estudos anteriores demonstram que, na ST, o início precoce da TRH correlaciona-se com uma maior DMO e melhor qualidade óssea (NISHIGAKI et al., 2021; GRAVHOLT et al., 2024). O atraso no início da TRH foi um fator de risco independente para a menor DMO em mulheres com ST (NGUYEN et al., 2017). Uma revisão sistemática acerca do impacto da TRH na DMO de mulheres com insuficiência ovariana prematura mostrou que a massa óssea teve a tendência de permanecer estável em mulheres tratadas com terapia com estrogênio + progesterona. Entretanto, em mulheres já com perda de massa óssea, a terapia, nas doses mais frequentemente utilizadas, não conseguiu reverter a perda. Doses mais altas de estrogênio parecem ter impacto positivo na DMO, assim como os contraceptivos orais combinados usados continuamente. Além disso, a interrupção da TRH por mais de um ano foi associada à perda óssea significativa (COSTA et al., 2023).

Foi realizado controle das variáveis dos exames laboratoriais, acerca do metabolismo lipídico, perfil glicêmico, enzimas hepáticas, perfil de coagulação e metabolismo ósseo, a fim de analisar a segurança do modelo de indução puberal proposto. Não foram evidenciadas alterações laboratoriais relacionadas à TRH, o que demonstra que o protocolo foi considerado seguro.

A dislipidemia foi observada apenas em uma das pacientes do estudo, incluída no grupo não tratado. O desenvolvimento da síndrome metabólica e complicações da obesidade em pacientes com SPW dependem amplamente do grau de obesidade. A frequência de resistência à insulina, hiperlipidemia e hipertensão em crianças com SPW é comum, mas essas condições são mais raras do que em crianças obesas sem SPW (HAQQ et al., 2011; ALVES; FRANCO, 2020). Em relação à análise dos exames laboratoriais, o metabolismo lipídico não apresentou diferença ao longo das fases do protocolo, no grupo de pacientes tratadas. Na comparação entre os grupos, houve diferença significante no valor do colesterol total no T0, provavelmente devido à presença de uma menina com dislipidemia no grupo não tratado. Em estudos clínicos, a TRH na ST melhorou o perfil lipídico geral (SACK, RADER, CANNON, 1994; GRAVHOLT et al., 2000). Um estudo anterior mostrou que a TRH oral mostrou um aumento nos níveis de HDL em comparação à TRH TD. Os níveis de triglicérides, LDL e colesterol total não foram diferentes entre as vias de administração (CINTRON et al., 2017). O consenso atual sobre ST descreve que, embora haja evidências sugerindo que o tratamento com

estrogênio possa afetar as concentrações de lipídios, o impacto não parece ser clinicamente significativo. Para ST, recomenda-se que um perfil lipídico inicial seja obtido na idade da triagem inicial recomendada pelas diretrizes específicas do país e repetido a cada 3 anos. O diagnóstico e o tratamento da hiperlipidemia na ST devem ser baseados nas diretrizes clínicas apropriadas para a população em geral (GRAVHOLT et al., 2024).

No presente estudo, não houve diferença entre os grupos quanto aos valores de glicemia, insulina e hemoglobina glicada. A TRH parece ser importante para a homeostase da glicose em meninas com ST. Estudos anteriores mostraram que as concentrações de insulina e glicose em jejum são menores durante a terapia com estrogênio (ELSHEIKH et al., 2000). O estudo de Vuiff e colaboradores (2020) mostrou uma forte tendência a um efeito benéfico da TRH no desenvolvimento de DM e uma diminuição significativa no uso de antidiabéticos entre as mulheres tratadas com TRH. Em suma, os dados apresentados mostraram que a implementação da TRH pode, de fato, reduzir o risco de DM2.

Quanto às enzimas hepáticas, também não houve diferença significativa entre os grupos no estudo. Um estudo anterior descreveu que os exames da função hepática se correlacionaram positivamente com colesterol e IMC. Doses crescentes de TRH resultaram em uma diminuição significativa de GGT, TGO, bilirrubina e albumina (KOULOURI, OSTBERG, CONWAY, 2008). Outro estudo evidenciou que as enzimas hepáticas foram elevadas em ST não tratadas e reduzidas pela TRH (GRAVHOLT et al., 2007). O *guideline* atual da ST descreveu não haver evidência de toxicidade hepática com o uso da TRH (GRAVHOLT et al., 2024).

No que diz respeito ao perfil de coagulação, não houve diferença nos exames laboratoriais entre o grupo tratado e o não tratado. Também não houve diferença no grupo tratado, ao longo das fases do protocolo. A literatura acerca da ST descreve que não parece haver efeitos adversos da TRH no risco de trombose venosa profunda e embolia pulmonar (VIUFF ET AL., 2020). O *guideline* atual de ST não recomenda triagem de rotina para distúrbios de coagulação sanguínea antes do início da TRH. O diagnóstico, vigilância e tratamento de distúrbios de coagulação sanguínea devem ser baseados nas diretrizes clínicas apropriadas para a população em geral (GRAVHOLT et al., 2024).

Em relação à composição corporal, o estudo mostrou que a porcentagem de gordura corporal e a relação entre gordura androide e ginecoide foram elevadas, tanto no grupo tratado como no não tratado. Um viés considerado para a avaliação da composição corporal é que todas as pacientes tinham diagnóstico de obesidade grave. O estrogênio tem efeitos importantes na função muscular. Em mulheres com hipopituitarismo tratadas com rhGH, a associação com

estrogênio leva a um aumento na massa corporal magra e uma diminuição na massa gorda (PELLIKAAN et al., 2021). Como os pacientes com SPW têm uma composição corporal anormal com alta massa gorda e baixa massa corporal magra, o estrogênio pode ajudar a melhorar a composição corporal (PELLIKAAN et al., 2021). Um estudo comparando a via TD e oral de administração de 17 β -estradiol em um grupo de adolescentes com ST encontrou um aumento significativo na massa corporal magra por ambas as vias, enquanto a massa gorda permaneceu estável (TORRES-SANTIAGO et al., 2013). Outro estudo encontrou o mesmo padrão de mudanças na massa gorda e massa magra, com um efeito positivo adicional de uma dose maior de estrogênio na massa magra (CLEEMANN et al., 2017).

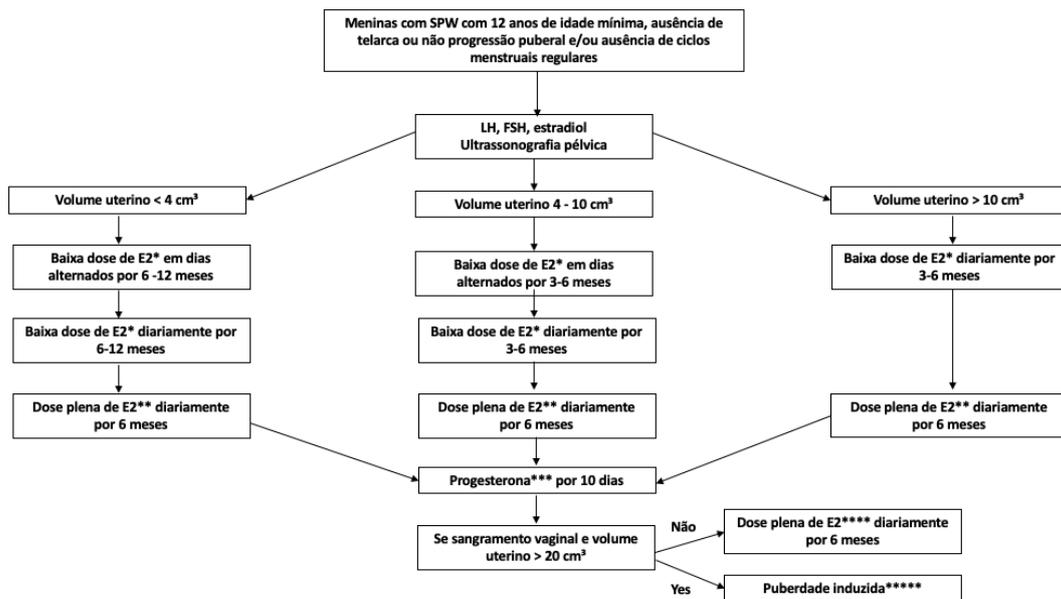
A calorimetria indireta é um método não invasivo que determina as necessidades nutricionais e a taxa de utilização dos substratos energéticos a partir do consumo de oxigênio e da produção de gás carbônico obtido por análise do ar inspirado e expirado pelos pulmões. A taxa metabólica de repouso (TMR) define objetivamente as calorias individualizadas necessárias para perder, ganhar ou manter seu peso. Os indivíduos são classificados como hipometabólicos quando o gasto energético mensurado for menor que 90%, normometabólico entre 90 e 110% e hipermetabólico maior que 110% do valor previsto (FERRANNINI, 1988). No estudo, a TMR do grupo tratado foi classificada como hipometabólica, no T0 e no T4, e como normometabólica no T3. No grupo não tratado, a TMR foi classificada como normometabólica no T0 e hipometabólica no T3. A obesidade, o sedentarismo e o elevado percentual de massa gorda podem justificar esse achado.

Não foi evidenciado surgimento de alterações comportamentais, que pudessem configurar transtornos psiquiátricos associados ao protocolo do estudo. A puberdade está associada a inúmeras mudanças físicas, psicológicas e sociais. Estudos recentes de ressonância magnética funcional sobre o desenvolvimento cerebral na adolescência elucidaram o impacto dos esteroides na maturação neuropsicológica. Uma melhor compreensão da ação dos esteroides sexuais nas mudanças no funcionamento cognitivo, emocional e social durante a transição da infância para a idade adulta aumentou a conscientização de que o desenvolvimento puberal atípico não é apenas prejudicial à maturação física e à saúde em geral, mas também cria um atraso nas capacidades intelectuais, emocionais e sociais. Portanto, o gerenciamento da puberdade e a indução da puberdade devem incluir o monitoramento do funcionamento psicossocial (NORDENSTRÖM et al., 2022).

Uma paciente do grupo tratado, obesa grave, faleceu aos 23 anos, por complicações de pneumonia e insuficiência respiratória. Nos últimos 20 anos, melhorias substanciais foram feitas no diagnóstico, tratamento e gerenciamento de pacientes com SPW. Entretanto, poucos

dados sobre causas de morte estão disponíveis desde então. Um estudo que avaliou as causas de morte entre pacientes franceses com SPW demonstrou que a idade média da morte foi aos 30 anos, variando de menos de 1 mês a 58 anos. Causas respiratórias foram responsáveis por mais de 50% das mortes em pacientes com SPW, em crianças e adultos. Tanto a causa quanto a idade da morte não diferiram significativamente conforme o gênero ou subtipo genético. Pacientes com SPW falecem prematuramente devido a uma causa respiratória geralmente em todas as idades (PACORICONA et al., 2019).

Apesar do modelo de indução puberal do presente estudo ter sido com estrógeno conjugado e medroxiprogesterona, quando possível, a recomendação deve ser usar 17 β -estradiol e progesterona micronizada, devido à sua ação mais fisiológica. A prescrição inicial de adesivos TD pode ser recomendada devido à sua ajustabilidade por meio de cortes e escalonamento gradual da dose. No entanto, considerando a prevalência do *skin picking* em SPW, pode começar com uma dose baixa de comprimidos orais de 17 β -estradiol e titulação com base no tamanho uterino. A progesterona deve ser, após, introduzida por um período de dez dias para avaliar o sangramento vaginal. A manutenção subsequente da puberdade induzida envolve o uso de contraceptivos combinados de forma contínua ou intermitente, dependendo das preferências da paciente e do cuidador.



Protocolo de indução puberal recomendado para meninas com Síndrome de Prader-Willi. Legenda: SPW: Síndrome de Prader-Willi. *Comprimido oral de 17 β -estradiol: 0,5 mg ou adesivo transdérmico: 3,2 mcg a 6,2 mcg equivalente a um oitavo a um quarto do adesivo à noite. **Comprimido oral de 17 β -estradiol: 1,0 mg ou

adesivo transdérmico: 6,2 mcg a 12,5 mcg equivalente a um quarto a metade do adesivo à noite. ***Cápsula oral de progesterona micronizada: 100–200 mg. ****Comprimido oral de 17 β -estradiol: 1,0–2,0 mg ou adesivo transdérmico 12,5 mcg a 25 mcg equivalente a metade ou um adesivo transdérmico completo à noite. *****Se a puberdade for induzida, a fase de manutenção pode ser realizada usando estradiol em dose plena juntamente com progesterona; ou contraceptivos combinados de forma contínua ou intermitente, conforme desejado pela paciente e seus cuidadores.

Noordam e colaboradores (2021), segundo seu regime institucional de suplementação de esteroides sexuais para tratar pacientes com SPW após o estabelecimento da parada puberal e do hipogonadismo, sugerem que o tratamento de ser realizado com E2 na dose de 0,5mg/dia de 11 a 12 anos e 1,0 mg/dia de 12 a 14 anos. Após os 14 anos, deve ser feita dosagem cíclica de E2 2 mg/dia por 12 dias, seguido de 2 mg de E2 + acetato de noretisterona 1 mg pelos próximos 10 dias e 1 mg de E2 pelos últimos 6 dias.

O estudo se propôs a avaliar os efeitos da terapia de indução puberal em meninas com SPW, a partir de um protocolo de intervenção, com grupo comparativo. O modelo utilizado foi considerado eficaz para promover a indução da puberdade. Demonstrou benefícios, através da adequada progressão puberal, aumento do volume uterino e melhora da massa óssea. Além disso, mostrou segurança, sem aparecimento de alterações laboratoriais e psiquiátricas.

Das 19 pacientes selecionadas inicialmente, três foram excluídas por recusa para participar do estudo. As alterações comportamentais da maioria das meninas com SPW e o receio de reações adversas da TRH pode gerar insegurança nas famílias. A realização desse estudo pode encorajar futuras famílias a iniciar a TRH, uma vez que foi demonstrado benefício e segurança.

Antes do início do tratamento, é crucial orientar as pacientes e seus cuidadores acerca de higiene, sangramento vaginal e possíveis mudanças comportamentais. Isso enfatiza a necessidade de acompanhamento com uma equipe multidisciplinar, particularmente para suporte psicológico. Atenção especial é necessária para casos envolvendo meninas com SPW expressando desejos de atividade sexual, necessitando de supervisão intensificada para reduzir o risco de abuso sexual. Esta abordagem visa a enfrentar os desafios específicos da TRH em meninas com SPW, melhorando a qualidade de vida relacionada à saúde.

Devido à SPW ser uma doença rara, o número de pacientes da amostra foi limitado. Essa limitação é comumente observada em outros estudos acerca dessa patologia. As pacientes incluídas no estudo tinham idade mais avançada, devido à ausência de um protocolo para indução da puberdade em meninas com SPW. As intervenções da TRH deveriam ser iniciadas mais cedo, levando provavelmente a melhores resultados sobre a massa óssea nesse grupo de

pacientes. O estabelecimento do protocolo de indução puberal proposto nesse estudo, provavelmente, levará ao início da TRH em idades mais precoces. Apesar de ser um estudo prospectivo, para abordar melhor a saúde óssea em pacientes com SPW, idealmente seriam necessários ensaios de acompanhamento mais longos. Estudos comparativos de eficácia dos tipos de TRH e vias de administração também contribuiriam para melhor elucidação da resposta à indução da puberdade em meninas com SPW.

Apesar das limitações, foi possível demonstrar o benefício da terapia de indução puberal em meninas com SPW, através do desenvolvimento adequado dos caracteres sexuais, crescimento uterino e DMO. Além disso, demonstrou-se a segurança deste tratamento durante o estudo.

6 CONCLUSÃO

Este é o primeiro estudo de intervenção aberta com TRH (estrógeno + progesterona), com grupo comparativo, em meninas com SPW, com idade mínima de 12 anos, com uma descrição adequada da indução da puberdade, em termos de dose, período, benefícios e riscos associados. Além disso, foi o primeiro estudo a estabelecer um protocolo de indução puberal baseado em dados obtidos a partir do tratamento com TRH de meninas com SPW. Foi possível demonstrar o efeito benéfico da terapia de indução puberal proposta em meninas com SPW, através do adequado desenvolvimento de caracteres sexuais, crescimento uterino e DMO. Além disso, mostrou a segurança desse tratamento durante o período do estudo.

Embora existam evidências claras de benefícios, estudos adicionais são necessários para estabelecer seus efeitos a longo prazo, bem como doses e formulações com melhores resultados para essas pacientes.

REFERÊNCIAS

ABDILLA, Y.; CALLEJA-AGIUS, J. Síndrome de Prader-Willi: Contexto e tratamento. **Neonatal Network The Journal of Neonatal Nursing**, v. 36, n. 3, p. 134–141, 2017.

ABORAYA, A. et al. The reliability of the standard for clinicians' interview in psychiatry (SCIP): A clinician-administered tool with categorical, dimensional and numeric output. **Schizophrenia Research**, v. 156, n. 2–3, p. 174–183, 2014.

ABORAYA, A. et al. Standard for Clinicians' Interview in Psychiatry (SCIP): A Clinician-administered Tool with Categorical, Dimensional, and Numeric Output— **Conceptual Development, Design, and Description of the SCIP**. v. 13, n. 5, 2016.

ABORAYA, A. et al. Measurement-based care in psychiatry— past, present, and future. **Innovations in Clinical Neuroscience**, v. 15, n. 11–12, p. 13–26, 2018.

ABREU, A. P. et al. Puberdade precoce central causada por mutações no gene impresso MKRN3. **The New England journal of medicine**, v. 368, n. 26, p. 2467–2475, 2013.

AKEFELDT, A.; GILLBERG, C. Uma mulher com síndrome de Prader-Willi dá à luz uma menina saudável. **Medicina do desenvolvimento e neurologia infantil**, v. 41, n. 11, p. 789–790, 1999.

ALVES, C.; FRANCO, R. R. Síndrome de Prader-Willi: manifestações endócrinas e tratamento. **Arquivos de endocrinologia e metabolismo**, v. 64, n. 3, p. 223–234, 2020.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. American Psychiatric Association: **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 5^a. ed. rev. [S. l.: s. n.], 2022.

ANGULO, M.A.; BUTLER, M. G.; CATALETTO, M. E. Síndrome de Prader-Willi: uma revisão de achados clínicos, genéticos e endócrinos. **Journal of endocrinological investigation**, v. 38, n. 12, p. 1249–1263, 2015.

ARGENTE, J. et al. Molecular basis of normal and pathological puberty: from basic mechanisms to clinical implications. **The lancet. Diabetes & endocrinology**, v. 11, n. 3, p. 203–216, 2023.

BACKELJAUW, P.; KLEIN, K. Sex hormone replacement therapy for individuals with Turner syndrome. **American journal of medical genetics**, v. 181, n. 1, p. 13–17, 2019.

BAKKER, N. E. et al. Bone mineral density in children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a longitudinal study during puberty and 9 years of growth hormone treatment. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 100, n. 4, p. 1609–1618, 2015.

BAKKER, N. E. et al. Steering Committee. 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 and Metabolism**, v. 102, n. 7, p. 1702–1711, 2017.

BARROS, R.; SILVA, L. R. Promoção da atividade física na infância e adolescência. In: Manual de orientação, Grupo de trabalho em atividade física. Sociedade Brasileira de Pediatria, nº 1, Julho 2017. Disponível em: www.sbp.com.br. Acesso em: 12 jul. 2024.

BEYGO, J. et al. Update of the EMQN/ACGS best practice guidelines for molecular analysis of Prader-Willi and Angelman syndromes. **European Journal of Human Genetics**, v. 27, p. 1326–1340, 2019.

BOOT, A. M. et al. Peak bone mineral density, lean body mass and fractures. **Bone**, v. 46, n. 2, p. 336–341, 2010.

BRAMBILLA, P. et al. Metabolic syndrome in children with Prader-Willi syndrome: the effect of obesity. **Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD**, v. 21, n. 4, p. 269–276, 2011.

BUTLER, M. G. et al. Decreased bone mineral density in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects. **American journal of medical genetics**, v. 103, n. 3, p. 216–222, 2001.

BUTLER, M. G. et al. Molecular genetic classification in Prader-Willi syndrome: a multisite cohort study. **Journal of medical genetics**, v. 56, n. 3, p. 149–153, 2019.

BUTLER, M. G.; MILLER, J. L.; FORSTER, J. L. Prader-Willi Syndrome - clinical genetics, diagnosis and treatment approaches: An update. **Current pediatric reviews**, v. 15, n. 4, p. 207–244, 2019.

CASTNER, D. M. et al. Patterns of habitual physical activity in youth with and without Prader-Willi Syndrome. **Research in developmental disabilities**, v. 35, n. 11, p. 3081–3088, 2014.

CINTRON, D. et al. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with turner syndrome: a systematic review and meta- analysis. **Endocrine**, v. 55, n. 2, p. 366–375, 2017.

CLARKE, B. Normal bone anatomy and physiology. **Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN**, v. 3 Suppl 3, n. Supplement_3, p. S131-9, 2008.

CLEEMANN, L. et al. Dosage of estradiol, bone and body composition in Turner syndrome: a 5-year randomized controlled clinical trial. **European journal of endocrinology**, v. 176, n. 2, p. 233–242, 2017.

COSTA, G. P. O. et al. Impact of hormone therapy on the bone density of women with premature ovarian insufficiency: A systematic review. **Maturitas**, v. 167, p. 105–112, 2023.

CRINÒ, A. et al. Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. **European journal of pediatrics**, v. 162, n. 5, p. 327–333, 2003.

DE LIND VAN WIJNGAARDEN, R. F. A. et al. High prevalence of central adrenal insufficiency in patients with Prader-Willi syndrome. **The journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 93, n. 5, p. 1649–1654, 2008.

DEL FATTORE, A.; TETI, A.; RUCCI, N. Osteoclast receptors and signaling. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 473, n. 2, p. 147–160, 2008.

DRISCOLL, D. J.; MILLER, J. L.; CASSIDY, S. B. **Prader-Willi Syndrome**. In: ADAM, M. P. et al., GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1998.

ELDAR-GEVA, T. et al. Hypogonadism in females with Prader-Willi syndrome from infancy to adulthood: variable combinations of a primary gonadal defect and hypothalamic dysfunction. **European journal of endocrinology**, v. 162, n. 2, p. 377–384, 2010.

ELDAR-GEVA, T. et al. Management of hypogonadism in adolescent girls and adult women with Prader-Willi syndrome. **American journal of medical genetics. Part A**, v. 161A, n. 12, p. 3030–3034, 2013.

ELSHEIKH, M. et al. The effect of hormone replacement therapy on cardiovascular hemodynamics in women with turner's syndrome. **The journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 85, n. 2, p. 614–618, 2000.

EMERICK, J. E.; VOGT, K. S. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. **International journal of pediatric endocrinology**, v. 2013, n. 1, p. 14, 2013.

FEIBELMANN, T. C. M. et al. Puberty in a sample of Brazilian schoolgirls: timing and anthropometric characteristics. **Archives of endocrinology and metabolism**, v. 59, n. 2, p. 105–111, 2015.

FERRANNINI, E. The theoretical bases of indirect calorimetry: A review. **Metabolism: clinical and experimental**, v. 37, n. 3, p. 287–301, 1988.

FINTINI, D. et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in children and adolescents with Prader-Willi Syndrome (PWS): NAFLD in PWS children. **Pediatric obesity**, v. 11, n. 3, p. 235–238, 2016.

FRANCO, R. R., ITO, S. S. **Uso de hormônio de crescimento humano recombinante em pacientes com Síndrome de Prader-Willi**. Documento científico do Departamento Científico de Endocrinologia da Sociedade de Pediatria de São Paulo, Sociedade de Pediatria, 2021.

GASTON, L. S.; STAFFORD, D. E. Premature adrenarche in Prader-Willi syndrome is associated with accelerated pre-pubertal growth and advanced bone age. **Journal of pediatric endocrinology & metabolism**, v. 36, n. 2, p. 185–194, 2023.

GILLIGAN, L. A. et al. Normative values for ultrasound measurements of the female pelvic organs throughout childhood and adolescence. **Pediatric radiology**, v. 49, n. 8, p. 1042–1050, 2019.

GIORDANO, I. M.; GRUPPETTA, M. A current perspective into young female sex hormone replacement: a review. **Expert review of endocrinology & metabolism**, v. 15, n. 6, p. 405–414, 2020.

GOLDSTONE, A. P. et al. Recommendations for the diagnosis and management of prader-Willi syndrome. **The journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 93, n. 11, p. 4183–4197, 2008.

GRAVHOLT, C. H. et al. Lp(a) and lipids in adult Turner's syndrome: impact of treatment with 17 β -estradiol and norethisterone. **Atherosclerosis**, v. 150, n. 1, p. 201–208, 2000.

GRAVHOLT, C. H. et al. Quantitative liver functions in Turner syndrome with and without hormone replacement therapy. **European journal of endocrinology**, v. 156, n. 6, p. 679–686, 2007.

GRAVHOLT, C. H. et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome. **European journal of endocrinology**, v. 190, n. 6, p. G53–G151, 2024.

GREULICH, W. W.; PYLE, S. I. Radiographic atlas of skeletal development of The Hand and wrist. **The American journal of the medical sciences**, v. 238, n. 3, p. 393, 1959.

GROSS-TSUR, V. et al. Body image and sexual interests in adolescents and young adults with Prader-Willi syndrome. **Journal of pediatric endocrinology & metabolism**, v. 24, n. 7–8, p. 469–475, 2011.

GROSS-TSUR, V. et al. The FSH-inhibin axis in prader-willi syndrome: heterogeneity of gonadal dysfunction. **Reproductive biology and endocrinology: RB&E**, v. 10, n. 1, p. 39, 2012.

GUNAY-AYGUN, M. et al. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. **Pediatrics**, v. 108, n. 5, p. E92, 2001.

HAQQ, A. M. et al. The metabolic phenotype of Prader-Willi syndrome (PWS) in childhood: heightened insulin sensitivity relative to body mass index. **The journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 96, n. 1, p. E225-32, 2011.

HINTON, E. C. et al. Neural representations of hunger and satiety in Prader-Willi syndrome. **International journal of obesity (2005)**, v. 30, n. 2, p. 313–321, 2006.

HIPOLITO RODRIGUES, M. A.; GOMPEL, A. Micronized progesterone, progestins, and menopause hormone therapy. **Women & health**, v. 61, n. 1, p. 3–14, 2021.

HIRSCH, H. J. et al. Sexual dichotomy of gonadal function in Prader-Willi syndrome from early infancy through the fourth decade. **Human reproduction**, v. 30, n. 11, p. 2587–2596, 2015.

HOLICK, M. F. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. **The journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 96, n. 7, p. 1911–1930, 2011.

HÖYBYE, C.; TAUBER, M. Approach to the patient with prader-Willi syndrome. **The journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 107, n. 6, p. 1698–1705, 2022.

IMAI, Y. et al. Molecular mechanisms underlying the effects of sex steroids on bone and mineral metabolism. **Journal of bone and mineral metabolism**, v. 27, n. 2, p. 127–130, 2009.

IORGA, A et al. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. **Biology of Sex Differences**. 2017 Oct 24;8(1):33.

KHAN, M. J. et al. Mechanisms of obesity in Prader-Willi syndrome: Obesity in Prader-Willi syndrome. **Pediatric obesity**, v. 13, n. 1, p. 3–13, 2018.

KHERRA, S. et al. Hypogonadism in the Prader-Willi syndrome from birth to adulthood: a 28-year experience in a single centre. **Endocrine connections**, v. 10, n. 9, p. 1134–1146, 2021.

KIM, H. J. et al. Uterine development after estrogen replacement therapy in women with different etiologies of primary hypogonadism. **Journal of pediatric and adolescent gynecology**, v. 29, n. 4, p. 344–347, 2016.

KOULOURI, O.; OSTBERG, J.; CONWAY, G. S. Liver dysfunction in Turner's syndrome: prevalence, natural history and effect of exogenous oestrogen. **Clinical endocrinology**, v. 69, n. 2, p. 306–310, 2008.

LINDSAY, M. F. et al. Current recommended estrogen dosing for pubertal induction in Turner syndrome results in normal uterine growth. **The journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 109, n. 3, p. e1040–e1047, 2024.

LIONTI, T. et al. A population-based profile of 160 Australians with Prader-Willi syndrome: trends in diagnosis, birth prevalence and birth characteristics. **American journal of medical genetics. Part A**, v. 167A, n. 2, p. 371–378, 2015.

MA, V. K. et al. Prader-Willi and Angelman syndromes: Mechanisms and management. **The application of clinical genetics**, v. 16, p. 41–52, 2023.

MAEDA, SS. et al. Official position of the Brazilian Association of Bone Assessment and Metabolism (ABRASSO) on the evaluation of body composition by densitometry: part I (technical aspects)-general concepts, indications, acquisition, and analysis. **Advances in Rheumatology**. 2022 Mar 20;62(1):7.

MARSHALL, W. A.; TANNER, J. M. Variations in pattern of pubertal changes in girls. **Archives of disease in childhood**, v. 44, n. 235, p. 291–303, 1969.

MAURAS, N. et al. Impact of route of administration on genotoxic oestrogens concentrations using oral vs transdermal oestradiol in girls with Turner syndrome. **Clinical endocrinology**, v. 90, n. 1, p. 155–161, 2019.

MILLER, J. L. et al. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. **American journal of medical genetics**, v. 155A, n. 5, p. 1040–1049, 2011.

MILLER, J. L. Approach to the child with prader-Willi syndrome. **The journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 97, n. 11, p. 3837–3844, 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. PORTARIA CONJUNTA nº 15, de 9 de maio de 2018. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome de Turner**, [S. l.], 9 maio 2018. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2018/pcdt_sindrome_de_turner.pdf. Acesso em: 9 jul. 2024.

MUSCOGIURI, G. et al. Prader- Willi syndrome: An uptodate on endocrine and metabolic complications. **Reviews in endocrine & metabolic disorders**, v. 20, n. 2, p. 239–250, 2019.

NAPOLITANO, L. et al. Hypogonadism in patients with prader Willi syndrome: A narrative review. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 4, p. 1993, 2021.

NGUYEN, H. H. et al. Delay in estrogen commencement is associated with lower bone mineral density in Turner syndrome. **Climacteric: the journal of the International Menopause Society**, v. 20, n. 5, p. 436–441, 2017.

NICOARĂ, D. M. et al. Central precocious puberty in Prader-Willi syndrome: a narrative review. **Frontiers in endocrinology**, v. 14, p. 1150323, 2023.

NISHIGAKI, S. et al. Starting age of oestrogen-progestin therapy is negatively associated with bone mineral density in young adults with Turner syndrome independent of age and body mass index. **Clinical endocrinology**, v. 95, n. 1, p. 84–91, 2021.

NOORDAM, C.; HÖYBYE, C.; EIHOLZER, U. Prader-Willi syndrome and hypogonadism: A review article. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 5, p. 2705, 2021.

NORDENSTRÖM, A. et al. Pubertal induction and transition to adult sex hormone replacement in patients with congenital pituitary or gonadal reproductive hormone deficiency: an Endo-ERN clinical practice guideline. **European journal of endocrinology**, v. 186, n. 6, p. G9–G49, 2022.

OBARA-MOSZYNSKA, M. et al. Uterine development during induced puberty in girls with Turner syndrome. **Frontiers in endocrinology**, v. 12, p. 707031, 2021.

PACORICONA ALFARO, D. L. et al. Causes of death in Prader-Willi syndrome: lessons from 11 years' experience of a national reference center. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 14, n. 1, p. 238, 2019.

PASSONE, C. B. G. et al. Síndrome de Prader Willi: o que o pediatra geral deve fazer - uma revisão. **Revista paulista de pediatria**, v. 36, n. 3, p. 345–352, 2018.

PASSONE, C. G. B. et al. Growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome patients: systematic review and meta-analysis. **BMJ paediatrics open**, v. 4, n. 1, p. e000630, 2020.

PASSONE, C. G. B. et al. Puberty in girls with Prader-Willi syndrome: cohort evaluation and clinical recommendations in a Latin American tertiary center. **Frontiers in endocrinology**, v. 15, p. 1403470, 2024.

PELLIKAAN, K. et al. Hypogonadism in women with prader-Willi syndrome—clinical recommendations based on a Dutch cohort study, review of the literature and an international expert panel discussion. **Journal of clinical medicine**, v. 10, n. 24, p. 5781, 2021.

RAZZAGHY-AZAR, M. et al. Sonographic measurement of uterus and ovaries in premenarcheal healthy girls between 6 and 13 years old: correlation with age and pubertal status. **Journal of clinical ultrasound: JCU**, v. 39, n. 2, p. 64–73, 2011.

ROSS, A. C. et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the institute of medicine: What clinicians need to know. **Obstetrical & gynecological survey**, v. 66, n. 6, p. 356–357, 2011.

SACK, M. N.; RADER, D. J.; CANNON, R. O., 3rd. Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women. **Lancet**, v. 343, n. 8892, p. 269–270, 1994.

SAITOH, S. et al. Clinical spectrum and molecular diagnosis of Angelman and Prader-Willi syndrome patients with an imprinting mutation. **American journal of medical genetics**, v. 68, n. 2, p. 195–206, 1997.

SALEHI, P. et al. Effects of exenatide on weight and appetite in overweight adolescents and young adults with Prader-Willi syndrome. **Pediatric obesity**, v. 12, n. 3, p. 221–228, 2017.

SCHEIMANN, A. O. et al. Critical analysis of bariatric procedures in Prader-Willi syndrome. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 46, n. 1, p. 80–83, 2008.

SHARKIA, M. et al. Thyroid function from birth to adolescence in Prader-Willi syndrome. **The journal of pediatrics**, v. 163, n. 3, p. 800–805, 2013.

SHAW, ND. et al. Estrogen negative feedback on gonadotropin secretion: evidence for a direct pituitary effect in women. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. 2010 Apr;95(4):1955-61.

SIEMENSMA, E. P. C. et al. Pubarche and serum dehydroepiandrosterone sulphate levels in children with Prader-Willi syndrome: Pubarche and DHEAS in children with PWS. **Clinical endocrinology**, v. 75, n. 1, p. 83–89, 2011.

SIEMENSMA, E. P. C. et al. Ovarian function and reproductive hormone levels in girls with Prader-Willi syndrome: a longitudinal study. **The journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 97, n. 9, p. E1766-73, 2012.

SINGH, P. et al. Multicentre study of maternal and neonatal outcomes in individuals with Prader-Willi syndrome. **Journal of medical genetics**, v. 55, n. 9, p. 594–598, 2018.

SREBNIK, N. et al. The importance of gynecological examination in adolescent girls and adult women with Prader-Willi syndrome. **American journal of medical genetics**, v. 191, n. 10, p. 2585–2590, 2023.

TABOADA, M. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral and transdermal 17 β estradiol in girls with turner syndrome. **The journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 96, n. 11, p. 3502–3510, 2011.

TAUBER, M.; HÖYBYE, C. Endocrine disorders in Prader-Willi syndrome: a model to understand and treat hypothalamic dysfunction. **The lancet. Diabetes & endocrinology**, v. 9, n. 4, p. 235–246, 2021.

TORRES-SANTIAGO, L. et al. Metabolic effects of oral versus transdermal 17 β -estradiol (E2): A randomized clinical trial in girls with turner syndrome. **The journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 98, n. 7, p. 2716–2724, 2013.

VAIANI, E. et al. Thyroid axis dysfunction in patients with Prader-Willi syndrome during the first 2 years of life. **Clinical endocrinology**, v. 73, n. 4, p. 546–550, 2010.

VAN ABSWOUDE DH et al. Bone Health in Adults With Prader-Willi Syndrome: Clinical Recommendations Based on a Multicenter Cohort Study. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. 2022 Dec 17;108(1):59-84.

VARELA, M. C. et al. Impact of molecular mechanisms, including deletion size, on Prader-Willi syndrome phenotype: study of 75 patients: Phenotypic variability in PWS. **Clinical genetics**, v. 67, n. 1, p. 47–52, 2005.

VESTERGAARD, P. et al. Reduced bone mineral density and increased bone turnover in prader-willi syndrome compared with controls matched for sex and body mass index—a cross-sectional study. **The journal of pediatrics**, v. 144, n. 5, p. 614–619, 2004.

VIUFF, M. H. et al. Sex hormone replacement therapy in Turner syndrome: Impact on morbidity and mortality. **The journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 105, n. 2, p. 468–478, 2020.

VOUTSADAKI, K.; MATALLIOTAKIS, M.; LADOMENOU, F. Hypogonadism in adolescent girls: treatment and long-term effects. **Acta bio-medica**, v. 93, n. 5, p. e2022317, 2022.

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/Height-for-Age, Weight-for-Age, Weight-for-Length, Weight-for-Height and Body Mass Index-for-Age: Methods and Development**. Geneva, 2006.

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome da Pesquisa: Indução da Puberdade em Pacientes do Sexo Feminino com Síndrome de Prader-Willi

Pesquisador(a) responsável: Dra. Luciana Felipe Férrer Aragão.

A Síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma doença genética rara que se apresenta com hipotonia (fraqueza muscular) no período neonatal, atraso do desenvolvimento, mãos e pés pequenos, fronte estreita, lábios superiores finos, olhos amendoados, pele mais clara que os pais, baixa estatura, hiperfagia (fome excessiva) após os dois anos de idade e hipogonadismo. O hipogonadismo é definido como a falha no órgão reprodutor (ovário ou testículo) de produzir hormônios sexuais. Pode haver total ausência de caracteres sexuais aos 13 anos nas meninas ou as pacientes podem iniciar a puberdade espontaneamente, mas não conseguem completá-la. Este é um ponto fundamental nas mulheres, uma vez que o estrógeno é essencial na manutenção da massa óssea e proteção cardiovascular.

Visando a estudar este tema, a pesquisadora acima mencionada, Dra. Luciana Felipe Férrer Aragão, está desenvolvendo uma pesquisa com portadoras da SPW, para avaliar a indução da puberdade. Esta pesquisa pretende demonstrar os benefícios e a segurança da reposição hormonal neste grupo de pacientes.

Durante o estudo, as pacientes receberão as seguintes medicações: estrógeno conjugado e medroxiprogesterona (para indução da puberdade) e anticoncepcional de forma contínua ou intermitente (para manutenção da puberdade), conforme desejo da família e da paciente. Os medicamentos utilizados no estudo já são comercializados, liberados pela ANVISA e usados em diversas patologias com risco de efeito adverso menos significativo que o benefício dos mesmos. Além disso, serão realizados exames laboratoriais, exames dinâmicos (calorimetria e impedanciometria), raio-x de idade óssea, densitometria óssea, ultrassonografia pélvica, avaliação psiquiátrica, exame físico e história clínica.

Você não tem obrigação alguma de contribuir para este ou outro estudo e, se decidir não participar, seu direito à assistência médica e tratamento, através de seu médico ou desta instituição, não será afetado. Não haverá nenhum custo para você participar do estudo.

Caso as informações obtidas por esta pesquisa possam beneficiá-lo, elas serão prontamente repassadas ao seu médico assistente e também estarão à sua disposição.

Qualquer dúvida, favor entrar em contato com o Comitê de Ética do Hospital Universitário Walter Cantídio pelo telefone (85) 3366-8589 ou comigo pelo celular (85) 99845-2000.

Eu, Luciana Felipe Férrer Aragão, médica registrada no Conselho Regional de Medicina do Ceará sob o número 10768, responsabilizo-me pelo cumprimento das condições aqui expostas.

Assinatura do pesquisador:

Luciana Felipe Férrer Aragão

Local e data

Após leitura e avaliação de todas as informações contidas neste formulário de consentimento, afirmo ter compreendido o propósito da pesquisa e concordo voluntariamente em participar.

Nome da paciente: _____

Documento de identidade: _____

Assinatura: _____

Local: _____ **Data:** _____

Nome da testemunha: _____

Documento de identidade: _____

Assinatura: _____

Local: _____ **Data:** _____

Espaço reservado para pacientes não alfabetizados:

Nome da paciente: _____

Documento de identidade: _____

Local e data: _____



APÊNDICE B

TERMO DE ASSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO

Informação geral: O assentimento informado para a criança/adolescente não substitui a necessidade de consentimento informado dos pais ou responsáveis. O BGassentimento assinado pela criança demonstra a sua cooperação na pesquisa.

O que significa assentimento? O assentimento significa que você concorda em fazer parte de um grupo de adolescentes, da sua faixa de idade, para participar de uma pesquisa. Serão respeitados seus direitos e você receberá todas as informações por mais simples que possam parecer.

Pode ser que este documento denominado TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO contenha palavras que você não entenda. Por favor, peça ao responsável pela pesquisa ou à equipe do estudo para explicar qualquer palavra ou informação que você não entenda claramente.

Informação ao participante da pesquisa:

Título do Projeto: Indução da Puberdade em Pacientes do Sexo Feminino com Síndrome de Prader-Willi

Pesquisador(a) responsável: Dra. Luciana Felipe Férrer Aragão

O objetivo deste trabalho será induzir a puberdade e avaliar seus benefícios e segurança, em meninas com Síndrome de Prader-Willi (SPW).

A Síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma doença genética rara que se apresenta com hipotonia (fraqueza muscular) no período neonatal, atraso do desenvolvimento, mãos e pés pequenos, fronte estreita, lábios superiores finos, olhos amendoados, pele mais clara que os pais, baixa estatura, hiperfagia (fome excessiva) após os dois anos de idade e hipogonadismo. O hipogonadismo é definido como a falha no órgão reprodutor (ovário ou testículo) de produzir hormônios sexuais. Pode haver total ausência de caracteres sexuais aos 13 anos nas meninas ou as pacientes podem iniciar a puberdade espontaneamente, mas não conseguem completá-la. Este é um ponto fundamental nas mulheres, uma vez que o estrógeno é essencial na manutenção da massa óssea e proteção cardiovascular.

Visando a estudar este tema, a pesquisadora acima mencionada, Dra. Luciana Felipe Férrer Aragão, está desenvolvendo uma pesquisa com portadoras da SPW, para avaliar a indução da puberdade. Esta pesquisa pretende demonstrar os benefícios e a segurança da reposição hormonal neste grupo de pacientes.

Durante o estudo, as pacientes receberão as seguintes medicações: estrógeno conjugado e medroxiprogesterona (para indução da puberdade) e anticoncepcional de forma contínua ou intermitente (para manutenção da puberdade), conforme desejo da família e da paciente. Os medicamentos utilizados no estudo já são comercializados, liberados pela ANVISA e usados em diversas patologias com risco de efeito adverso menos significativo que o benefício dos mesmos. Além disso, serão realizados exames laboratoriais, exames dinâmicos (calorimetria e impedanciometria), raio-x de idade óssea, densitometria óssea, ultrassonografia pélvica, avaliação psiquiátrica, exame físico e história clínica.

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Se você aceitou inicialmente em participar do estudo e depois decidiu sair por qualquer razão, você não terá nenhum prejuízo em seu atendimento dentro deste hospital. Não haverá nenhum custo para você participar do estudo. Sua participação neste estudo não vai prejudicar o tratamento da sua doença, nem causar

nenhum dano a você. As medicações e os exames a serem realizados nesse estudo poderão contribuir para uma melhor avaliação do seu tratamento.

Todas as informações coletadas serão mantidas em caráter sigiloso e utilizadas apenas para fins científicos.

Contato:

Se você tiver dúvida ou necessitar de esclarecimentos sobre a pesquisa, por favor, entre em contato com a Dra. Luciana Felipe Férrer Aragão através do telefone (85) 99845-2000.

Para obter informações adicionais sobre seus direitos como sujeito de pesquisa referente à sua participação neste estudo, por favor, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio, localizado na Rua Capitão Francisco Pedro, 1290, CEP: 60.430-370, Fortaleza, Ceará-Brasil, telefone: (85) 3366-8589.

DECLARAÇÃO DE ASSENTIMENTO DO SUJEITO DA PESQUISA:

Eu li e discuti com o médico responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que posso interromper a minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Eu entendi a informação apresentada neste TERMO DE ASSENTIMENTO.

Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma cópia assinada e datada deste documento de ASSENTIMENTO INFORMADO.

Nome da paciente: _____

Assinatura: _____

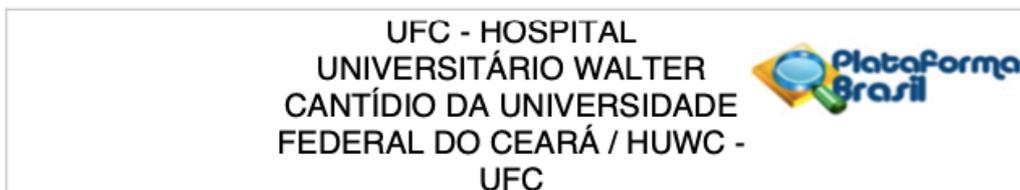
Local: _____ **Data:** _____

Nome do pesquisador: _____

Assinatura: _____

Local: _____ **Data:** _____

APÊNDICE C



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Indução da Puberdade em Pacientes do Sexo Feminino com Síndrome de Prader-Willi.

Pesquisador: LUCIANA FELIPE FERRER ARAGAO

Área Temática:

Versão: 2

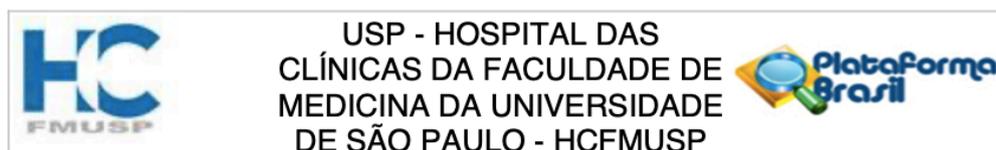
CAAE: 56577722.0.0000.5045

Instituição Proponente: Universidade Federal do Ceará/HOSPITAL UNIVERSITARIO WALTER

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.380.300



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Indução da Puberdade em Pacientes do Sexo Feminino com Síndrome de Prader-Willi.

Pesquisador: LUCIANA FELIPE FERRER ARAGAO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 56577722.0.3001.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.447.727

APÊNDICE D

PRODUÇÃO CIENTÍFICA

frontiers | Frontiers in Endocrinology

TYPE Original Research
PUBLISHED 20 June 2024
DOI 10.3389/fendo.2024.1403470

OPEN ACCESS

EDITED BY
Semra Çağlar Çetinkaya,
University of Health Sciences, TürkiyeREVIEWED BY
Ralitsa Robeva,
Medical University - Sofia, Bulgaria
Danilo Fintini,
Bambino Gesù Children's Hospital IRCCS,
Italy*CORRESPONDENCE
Caroline Gouveia Buff Passone
✉ carol.passone@gmail.com†These authors have contributed equally to
this workRECEIVED 19 March 2024
ACCEPTED 29 May 2024
PUBLISHED 20 June 2024CITATION
Passone CGB, Aragão LFF, Franco RR,
Leite JES, Gonzalez MAB, Schil PSDA,
Ybarra M, Damiani D, Kerkhof GF,
Montenegro Junior RM and Silva CA (2024)
Puberty in girls with Prader-Willi syndrome:
cohort evaluation and clinical
recommendations in a Latin
American tertiary center.
Front. Endocrinol. 15:1403470.
doi: 10.3389/fendo.2024.1403470COPYRIGHT
© 2024 Passone, Aragão, Franco, Leite,
Gonzalez, Schil, Ybarra, Damiani, Kerkhof,
Montenegro Junior and Silva. This is an open-
access article distributed under the terms of
the [Creative Commons Attribution License
CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or reproduction
in other forums is permitted, provided the
original author(s) and the copyright owner(s)
are credited and that the original publication
in this journal is cited, in accordance with
accepted academic practice. No use,
distribution or reproduction is permitted
which does not comply with these terms.

Puberty in girls with Prader-Willi syndrome: cohort evaluation and clinical recommendations in a Latin American tertiary center

Caroline Gouveia Buff Passone^{1*},
Luciana Felipe Ferrer Aragão^{2†}, Ruth Rocha Franco¹,
Junia Ellen Simioni Leite¹,
Michelle Antonella Benitez Gonzalez¹,
Priscila Schuindt de Albuquerque Schil¹, Marina Ybarra³,
Durval Damiani¹, Gerthe Femke Kerkhof⁴,
Renan Magalhães Montenegro Junior² and Clovis Artur Silva¹¹Instituto da Criança e do Adolescente, University of Sao Paulo - Pediatric Endocrinology Department, Sao Paulo, Brazil, ²Research Unit, Walter Candido University Hospital, Federal University of Ceara/Ebserh, Fortaleza, Brazil, ³Children's Hospital - London Health Science Center - Western University, London, ON, Canada, ⁴Department of Endocrinology, Erasmus Medical Center (MCL), Rotterdam, Netherlands**Introduction:** Prader-Willi syndrome (PWS) is a genetic disorder characterized by hypothalamic-pituitary deficiencies including hypogonadism. In girls with PWS, hypogonadism can present early in childhood, leading to genital hypoplasia, delayed puberty, incomplete pubertal development, and infertility. In contrast, girls can present with premature activation of the adrenal axis leading to early pubarche and advanced bone age. We aim to evaluate the progression of puberty and adrenarche signals in girls with PWS.**Methodology:** A longitudinal retrospective cohort study included girls with PWS followed at a Pediatric Endocrinology Outpatient Clinic in a Tertiary University Hospital in Sao Paulo, Brazil from 2002 to 2022. Data collected via chart review included clinical information on birth history, breast and pubic hair Tanner stages, presence of genital hypoplasia, age at menarche, regularity of menstrual cycles, body mass index (BMI) z-score, final height, age of initiation of estrogen replacement and growth hormone replacement, as well as results for PWS genetic subtype; biochemical investigation (LH, FSH, estradiol, DHEA-S); radiographic bone age and pelvic ultrasound.**Results:** A total of 69 girls were included in the study and the mean age of puberty onset was 10.2 years in those who started puberty after the age of 8 years. Breast Tanner stage IV was reached by 29.1% girls at a mean age of 14.9 years. Spontaneous menarche was present in 13.8% and only one patient had regular menstrual cycles. Early adrenarche was seen in 40.4% of cases.**Conclusion:** Our study demonstrated in a large sample that girls with PWS often present with delayed onset of puberty despite frequent premature adrenarche.