Érika Antunes Corrêa

Estudo do sono na síndrome de Prader-Willi com e sem
tratamento com hormônio de crescimento humano
recombinante

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Programa de Neurologia

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Rosana Souza Cardoso
Alves

(versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2012

Érika Antunes Corrêa

Estudo do sono na síndrome de Prader-Willi com e sem
tratamento com hormônio de crescimento humano
recombinante

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Programa de Neurologia

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Rosana Souza Cardoso
Alves

(versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2012

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **José Paulo de Souza Corrêa** e **Maria Antunes Corrêa**,
modelos de inspiração de força de vontade e capacidade de realização. A

finalização desse estudo representa a conquista de mais uma
grande etapa da minha vida onde vocês figuraram como atores principais.

Amo vocês incondicionalmente!!!

AGRADECIMENTOS

À Profª Drª Rosana Souza Cardoso Alves

Pela orientação, dedicação profissional, conhecimento científico, incentivo, e acima de tudo, pela amizade que cresceu ao longo desta jornada.

Ao Dr. Durval Damiani

Pelo conhecimento científico que enriqueceu este trabalho.

Ao Dr. Hamilton Cabral de Menezes Filho

Pela sua importante contribuição.

Ao Dr. Ulysses Dória Filho

Pelo incentivo, apoio e orientação estatística.

Ao meu querido marido **Dieizam Gudaite**s, como um dos meus pilares de sustentação para a conclusão dessa pesquisa de tese de Doutorado, foi fundamental para o desenvolvimento e finalização desse estudo através de sua compreensão e paciência. Muito obrigado por ter entrado na minha vida ao longo dessa pesquisa. Amo muito você!!!

À Susana Cristina Lerosa Telles

Pelo seu apoio e importante contribuição.

Aos Pais

Pela disposição e confiança que permitiram a realização deste trabalho.

Aos pacientes

Pela contribuição à Ciência.

Aos meus pais

Por nunca me deixaram desistir, meu muito obrigado. Eu, onde estiver sempre estarei em vocês. Os voos da nossa vida vão à altura da nossa persistência, perseverança e ambição.

EPIÍGRAFE

"A ciência humana de maneira nenhuma
nega a existência de Deus. Quando
considero quantas e quão maravilhosas
coisas o homem compreende, pesquisa e
consegue realizar, então reconheço
claramente que o espírito humano obra
de Deus, é a mais notável."

Galileu Galilei

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

SPW – Síndrome de Prader-Willi

GH – Hormônio de Crescimento

IGF-I – Fator de Crescimento do Tipo Insulina 1

REM – Movimentos Rápidos dos Olhos

GH+ – Recebendo Hormônio de Crescimento

n – Número

GH- – Não Recebendo Hormônio de Crescimento

IAH – Índice de Apneia e Hipopneia

± – Mais ou Menos

> – Maior

p – Nível de Significância

OSA – Apneia Obstrutiva do Sono

DRS – Distúrbios Respiratórios do Sono

IMC – Índice de Massa Corporal

TTS – Tempo Total de Sono

NREM – Sem Movimentos Rápidos dos Olhos

N1 – Estágio 1 do Sono NREM

N2 - Estágio 2 do Sono NREM

N3 – Estágio 3 (sono de ondas lentas) do Sono NREM

UPD – Dissomia Uniparental Materna

α -5 – Alfa-5

β -3 – Beta-3

γ -3 – Gama-3

GABA_A – Receptor Ácido Gama Aminobutírico Tipo-A

QI – Coeficiente de Inteligência

SAOS – Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

SatO₂ – Saturação de Oxihemoglobina

< – Menor

IDR – Índice de Distúrbios Respiratórios

ID – Índice de Dessaturação

Kcal – Quilocaloria

♂ – Masculino

♀ – Feminino

LDL – Lipoproteínas Plasmáticas de Baixa Densidade

% – Porcentagem

± – Mais ou Menos

EEG – Eletrencefalograma

EOG – Eletro-oculograma

EMG – Eletromiograma

ECG – Eletrocardiograma

FMUSP – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

III – Três

IV – Quatro

CEP – Comitê de Ética e Pesquisa

$\geq$ – Maior e Igual

dB – Decibéis

Hz - Hertz

SPSS – Statistical Package for Social Sciences

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela1 - Principais anormalidades do sono e despertar na Síndrome de Prader-Willi.....	15
Tabela 2 - Escore z estatura para idade e escore z IMC para idade em ambos os grupos, GH+ (n=9) e GH- (n=8).....	25
Tabela 3 - Distribuição da idade (anos) em ambos os grupos, GH+ (n=9) e GH- (n=8).....	26
Tabela 4 - Distribuição de gêneros em ambos os grupos, GH+ (n=9) e GH- (n=8).....	26
Tabela 5 - Distribuição de IMC (percentil) em ambos os grupos, GH+ (n=9) e GH- (n=8).....	27
Tabela 6 - Distribuição do IAH em ambos os grupos, GH+ (n=9) e GH- (n=8) conforme sua gravidade.....	27
Tabela 7 - Distribuição de intensidade de ronco (decibéis) em ambos os grupos, GH+ (n=9) e GH- (n=8) conforme sua gravidade.....	28
Tabela 8 - Tempo Total do Sono em minutos e porcentagem de eficiência do sono em ambos os grupos, GH+ (n=9) e GH- (n=8).....	29
Tabela 9 - Duração de Vigília, do sono NREM e do sono REM em porcentagem do Tempo Total do Sono em ambos os grupos, GH+ (n=9) e GH- (n=8).....	30

Tabela 10 - Tempo de latência de sono NREM e sono REM (minutos) em ambos os grupos, GH+ (n=9) e GH- (n=8).....	33
Tabela 11 - Número de microdespertares e despertares em ambos os grupos, GH+ (n=9) e GH- (n=8).....	34
Tabela 12 - Número de apneias centrais, apneias obstrutivas e hipopneias em ambos os grupos, GH+ (n=9) e GH- (n=8).....	35
Tabela 13 - Porcentagem de Saturação mínima e média de oxihemoglobina em ambos os grupos, GH+ (n=9) GH- (n=8).....	36
Tabela 14 - Distribuição dos valores de IGF-I (ng/ml), valores de referência e perfil ocupado, e valores de IAH em ambos os grupos, GH+ (n=9) e GH- (n=8).....	37

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1 - Duração de estágio N1 do sono NREM em porcentagem do tempo total de sono em ambos os grupos, GH+ (n=9) e GH- (n=8).....	31
Figura 2 - Duração de estágio N2 do sono NREM em porcentagem do tempo total de sono em ambos os grupos, GH+ (n=9) e GH- (n=8).....	31
Figura 3 - Duração de estágio N3 do sono NREM em porcentagem do tempo total de sono em ambos os grupos, GH+ (n=9) e GH- (n=8).....	32
Figura 4 - Duração de sono REM em porcentagem do tempo total de sono em ambos os grupos, GH+ (n=9) e GH- (n=8).....	32

RESUMO

Corrêa EA. Estudo do sono na síndrome de Prader-Willi com e sem tratamento com hormônio de crescimento humano recombinante [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

INTRODUÇÃO: A Síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma doença multigênica caracterizada por disfunção endócrino hipotalâmica, que pode ser responsável pela deficiência na produção do hormônio de crescimento (GH), este, responsável pela regulação da síntese do Fator de Crescimento do tipo Insulina 1 (IGF-I). A sonolência excessiva diurna, anormalidades na organização do sono de movimentos rápidos dos olhos (REM), anormalidades do despertar e distúrbios respiratórios do sono são as principais características do sono e do despertar nesta síndrome.

OBJETIVOS: Este estudo descreveu e comparou a arquitetura do sono entre o grupo que fazia uso do hormônio de crescimento (GH+, n=9) e o grupo que não fazia uso do hormônio de crescimento (GH-, n=8), e correlacionou o IGF-I com o Índice de Apneia e Hipopneia (IAH). **MÉTODOS:** O exame polissonográfico foi realizado em 17 pacientes ($9,2 \pm 4,5$ anos), sendo 13 homens e 4 mulheres divididos em dois grupos, GH+ e GH-. **RESULTADOS:** Todos os pacientes apresentaram IAH > 1, desaturação de oxigênio predominante em sono REM e fragmentação do sono. As apneias obstrutivas e hipopneias ocorreram em maior frequência. Não foi encontrada correlação entre IGF-1 e IAH ($p = 0,606$) e nem diferenças entre os grupos GH+ e GH-. **CONCLUSÕES:** Nossos resultados mostraram alterações na arquitetura do sono na maioria dos pacientes, sugerindo comprometimento na qualidade do sono. Não encontramos diferenças antropométricas e da arquitetura do sono entre os grupos GH+ e GH- de pacientes com Síndrome de Prader-Willi.

Descritores: Síndrome de Prader-Willi, síndromes da apneia do sono, transtornos do sono, hormônio de crescimento, polissonografia.

ABSTRACT

Correa EA. Sleep in Prader-Willi syndrome with and without treatment with recombinant human growth hormone [thesis]. Sao Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2012.

BACKGROUND: Prader-Willi syndrome (PWS) is a multigenic characterized by endocrine hypothalamic dysfunction that may be responsible Growth Hormone (GH) deficiency, responsible for the regulation of the synthesis of Growth Factor Insulin type 1 (IGF-I). Excessive daytime sleepiness, sleep abnormalities in the organization of rapid eye movements (REM), abnormalities of awakening and sleep-disordered breathing are the main characteristics of sleep and waking in this syndrome. **OBJECTIVES:** This study described and compared the sleep architecture between the group that made use of growth hormone (GH +, n = 9) and the group that did not use growth hormone (GH-, n = 8), and correlated the IGF-I with the apnea-hypopnea index (AHI). **METHODS:** The polysomnographic examination was performed in 17 patients (9.2 ± 4.5 years), 13 men and 4 women separate into two groups, GH+ and GH-. **RESULTS:** All patients had an AHI > 1, oxygen desaturation predominating in REM sleep and sleep fragmentation. The obstructive apneas and hypopneas occurred most frequently. There were no correlation between the IGF-1 and AHI ($p = 0,606$) nor differences between groups GH + and GH-. **CONCLUSIONS:** Our results showed changes in sleep architecture in most patients, suggesting impairment in sleep quality. We found no differences in anthropometric and sleep architecture between groups GH + and GH-patients with Prader-Willi.

Keywords: Prader-Willi syndrome, sleep apnea syndrome, sleep disorders, growth hormone, polysomnography.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Abstract

	Página
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.2. Objetivos.....	3
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	5
2.1 Síndrome de Prader-Willi.....	5
2.1.1 Obesidade.....	9
2.1.2 Hormônio de crescimento.....	10
2.1.3 Sono.....	12
2.2 Polissonografia.....	16
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	17
3.1 Casuística.....	17
3.1.1 Caracterizações do estudo.....	17
3.1.2 Critérios de inclusão.....	17
3.1.3 Critérios de exclusão.....	17
3.1.4 População Alvo.....	18
3.1.5 Princípios éticos e legais.....	19
3.2 Métodos.....	20

3.2.1 Índice de Massa Corpórea.....	20
3.2.2 Exame polissonográfico.....	20
3.2.3 Índice de Apneia e Hipopneia.....	21
3.2.4 Ronco.....	21
3.2.5 Eficiência do sono.....	21
3.2.6 Latência do sono NREM.....	22
3.2.7 Latência do sono REM.....	22
3.2.8 Microdespertar e despertar.....	22
3.2.9 Apneia obstrutiva.....	22
3.2.10 Apneia central.....	23
3.2.11 Apneia mista.....	23
3.2.12 Hipopneia.....	23
3.3 Métodos estatísticos.....	24
4. RESULTADOS.....	25
5. DISCUSSÃO.....	39
6. CONCLUSÕES.....	45
7. ANEXOS.....	46
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Prader-Willi (SPW) foi descrita em 1963 pelos autores Prader, Labhart e Willi, que a documentaram como uma doença caracterizada por hipotonia na infância, retardo mental, baixa estatura, criptorquidia, características dismórficas (estreitamento da cabeça nas temporas, olhos amendoados, estrabismo, lábio superior fino, micrognatia), obesidade e disfunções endócrinas hipotalâmicas (Butler, Thompson, 2000).

As disfunções endócrinas hipotalâmicas podem ser responsáveis por algumas das características clínicas como a hiperfagia, com início após os 2 anos de idade, a qual, combinada com a baixa taxa metabólica e a diminuição dos níveis de atividades, determina a típica obesidade central da SPW (Bruni et al., 2010). A obesidade é a principal causa de morbidade e mortalidade, o que torna o controle dessa condição fundamental para a melhora da sobrevida destes pacientes (Einfeld et al., 2006).

As disfunções endócrinas hipotalâmicas também podem ser responsáveis pela deficiência do hormônio de crescimento visto nesta síndrome. Devido a esta deficiência do GH, à obesidade e os baixos níveis de fator de crescimento tipo insulina 1 (IGF-I) sérico, buscou-se uma razão para realização de ensaios clínicos que acessassem a eficácia do tratamento com GH (Haqq et al., 2003; Obata et al., 2003).

Em 2000, a *U.S. Food and Drug Administration* aprovou o uso de GH sintético na SPW, devido a sua eficácia na redução dos problemas físicos de saúde e mortalidade pela melhora da composição corporal (Höybye, 2007;

Goldstone et al., 2008) com declínio no percentual de gordura e aumento da massa magra, uma resposta notável do crescimento, força muscular e agilidade (Lindgren et al., 1998), melhorando assim, a apneia obstrutiva do sono (OSA) e a hipoventilação noturna (Vgontzas et al., 1995). Portanto, crianças com SPW obesas são candidatas ao uso de GH pelo seu efeito metabólico e lipolítico (Thacker et al., 1998).

O GH regula a síntese do IGF-I nos adipócitos e em conjunto tornam-se um importante fator promotor do crescimento e desenvolvimento (Martinelli Junior et al., 2002), e aumentam a síntese proteica promovendo a captação de aminoácidos. Além disso, tendem a diminuir o catabolismo proteico por mobilização da gordura (Radetti et al., 1998).

As disfunções hipotalâmicas também levam ao controle ventilatório anormal de pacientes com SPW podendo contribuir para os distúrbios respiratórios do sono (DRS) (Caffer mann et al., 2008), incluindo a apneia obstrutiva do sono, apneia central, microdespertares, ritmo circadiano anormal do sono, sono de movimentos rápido dos olhos (REM) com redução da latência REM, e resposta cardiorrespiratória anormal a hipercapnia (Miller et al., 2006).

As alterações do sono em crianças e adolescentes com SPW podem prejudicar o seu desenvolvimento físico, psíquico e cognitivo e algumas vezes podem evoluir com complicações graves. Por esse motivo, a avaliação do sono é importante para a obtenção de um diagnóstico objetivo, e subsequente tratamento melhorando a qualidade de vida desses pacientes.

Poucos estudos polissonográficos foram realizados em crianças com SPW, porém, nenhum estudo avaliou detalhadamente as diferenças entre a arquitetura do sono de crianças e adolescente com SPW recebendo e não recebendo terapia com hormônio de crescimento humano recombinante. Por isso, a hipótese de que a intervenção com GH poderia melhorar o sono e reduzir os eventos respiratórios foi analisada neste estudo.

1.1. Objetivos

Geral:

1. Avaliar a arquitetura do sono de pacientes com Síndrome de Prader-Willi.

Específicos:

Considerando os pacientes divididos em dois grupos recebendo hormônio de crescimento (GH+) e não recebendo hormônio de crescimento (GH-).

1. Descrever e comparar os grupos em relação a:
 - a) Idade.
 - b) Distribuição de gênero.
 - c) Distribuição do Índice de Massa Corporal (IMC).

2. Descrever e comparar os grupos em relação à polissonografia considerando os seguintes aspectos:
 - a) Distribuição do Índice de Apneia e Hipopneia (IAH).
 - b) Distribuição de intensidade de ronco.
 - c) Tempo total de sono (TTS) em minutos e porcentagem da eficiência do sono.
 - d) Porcentagem da vigília, do sono sem movimentos rápidos dos olhos (NREM) e do sono REM no tempo total de sono.
 - e) Porcentagem dos estágios N1, N2, N3 (sono de ondas lentas) e sono REM, no tempo total de sono.
 - f) Tempo de latência em minutos do sono NREM e sono REM.
 - g) Número de microdespertares e despertares.
 - h) Número de apneias centrais, apneias obstrutivas, apneias mistas, e hipopneia.
 - i) Saturação arterial mínima e média de oxihemoglobina.
3. Descrever os valores de IGF-I dos pacientes com Síndrome de Prader-Willi e correlacionar com os eventos respiratórios.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Síndrome de Prader-Willi

A prevalência da SPW nos Estados Unidos está estimada na faixa de 1 em 8,000 – 20,000. Na Europa e Austrália a incidência está estimada em cerca de 1 em 30,000 nascidos vivos, e a prevalência de 1 em 50,000 (Goldstone et al., 2008). A SPW é vista em todos os grupos étnicos e é igualmente comum em homens e mulheres (Höybye et al., 2002).

A SPW é uma síndrome genética e o defeito molecular mais comum é ~6- Mb da deleção do segmento 15q11-13 paterno. Dissomia uniparental materna (UPD) do cromossomo 15, micro-deleções em uma região reguladora conhecida como *centro de Imprinting*, e raras translocações cromossômicas também são relatadas (Jiang et al., 2008). O defeito genético original da SPW leva a uma codificação alterada das proteínas que controlam o crescimento/diferenciação neuronal em larga extensão em regiões cerebrais. Disgenesia cortical com aspectos atróficos, e a codificação de algumas subunidades (α -5, β -3 e γ -3) do receptor ácido gama aminobutírico tipo-A (GABA_A) deficientes também foram relatadas (Civard et al., 2004).

O diagnóstico é obtido pelos itens de critérios maiores, critérios menores e achados coadjuvantes (ANEXO A) (Holm et al., 1993). O objetivo desses critérios é ajudar os médicos a confirmar ou descartar o diagnóstico de SPW em uma base clínica. Em 2001, surgiu uma nova abordagem

desses critérios com a divisão de acordo com as faixas etárias (ANEXO B) (Gunay-Aygun et al., 2001).

O quadro clínico se caracteriza por hipotonia, notada já em vida intrauterina mantendo-se após o nascimento associada à ausência de choro, fraqueza e dificuldade de sucção. Há atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, particularmente em relação à motricidade e fala anasalada. Após o quarto ano de vida, inicia-se a hiperfagia levando o paciente a obesidade (Cassidy, 1984). Historicamente tem-se observado que cerca de um terço dos pacientes com SPW tem mais que o dobro do peso ideal (Burman, Ritzén, Lindgren, 2001). Na fase escolar nota-se graus variados de deficiência mental, dificuldade de aprendizado e menores médias de Coeficiente de Inteligência (QI). A baixa velocidade de crescimento e o hipogonadismo do tipo hipogonadotrófico são dados relevantes neste quadro (Curfs, Fryns, 1992).

Muitos dos portadores de SPW necessitam de serviços especiais de educação, pois exibem uma variedade de problemas comportamentais com episódios de auto-escoreção, irritabilidade, distúrbios de ansiedade, transtorno obsessivo compulsivo, depressão, e problemas sociais como dificuldade de manter contato com outras pessoas (Cassidy, 1997). A maioria dessas crianças são incapazes de ter uma vida independente, necessitando de assistência e internações frequentes (Greenswag, 1987).

Os problemas relacionados ao sono também são comuns nesta síndrome. A criança tem o risco de adquirir uma variedade de anormalidades respiratórias durante o sono incluindo apneias com diminuição da saturação

de oxihemoglobina, aumento da variação da frequência cardíaca máxima, baixa resposta respiratória para hipercapnia e ronco (Nevsimalova et al., 2005). Portanto, elas podem apresentar alterações do controle respiratório, assim como apresentar alto risco de morbidade para síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) e outros transtornos respiratórios, incluindo morte súbita (Deane, Thomson, 2006).

A alteração fundamental da SAOS é o colapso das vias aéreas superiores durante o sono, com consequente hipoxemia e hipercapnia, determinando um esforço respiratório para reverter esse quadro. Isso leva ao despertar, durante o qual ocorrem as contrações musculares que abrem a via aérea, seguindo-se um período de hiperventilação. O sono retorna, e, com ele, o colapso da via aérea, reiniciando o ciclo. Essa série de eventos pode se repetir centenas de vezes durante a noite, com hipóxia acentuada e hipercapnia (Wiegand, Zwilich, 1994).

As crianças com SAOS frequentemente queixam-se de sonolência excessiva diurna ou sensação de que o sono não é reparador. Esse fato está diretamente relacionado à fragmentação do sono, à perda dos estágios mais profundos do sono NREM e à hipoxemia noturna (Wiegand, Zwilich, 1994). Outras sequelas da SAOS são a depressão, alterações de personalidade, prejuízo das funções cognitivas, atenção, memória e aprendizado (Strollo, Rogers, 1996).

A SAOS ocorre em 50-100% das crianças com SPW, porém um estudo mostrou que as anormalidades respiratórias durante o sono são leves (Miller et al., 2006). A combinação do estreitamento da faringe e da

hipotonia da musculatura respiratória (Festen et al., 2006), e a doença pulmonar restritiva causada pela fraqueza da musculatura respiratória e escoliose são também fatores de risco para hipoventilação relacionada ao sono e hipoxemia (Nixon, Brouillette, 2002).

O ronco é queixa frequente na população com SPW. A interrupção abrupta do ronco durante alguns segundos pode indicar a ocorrência de um episódio de apneia, seguindo-se um novo ronco de maior intensidade, forçando a abertura da via aérea e reiniciando a respiração (Strollo, Rogers, 1996).

Lin et al. (2007) analisaram as características polissonográficas de 30 pacientes com SPW e compararam com os valores normais relatados na literatura. Os pacientes com SPW apresentaram uma diminuição significativa da eficiência do sono, da saturação de oxihemoglobina (SatO_2), do nadir SatO_2 , da latência de sono REM, da porcentagem do tempo de sono com $\text{SatO}_2 < 95\%$ e do tempo total de sono. O índice de distúrbio respiratório (IDR) e o índice de dessaturação (ID) ficaram correspondentemente altos. Os dois grupos gastaram um período de tempo similar em estágio 2, sono de ondas lentas e sono REM mais não em estágio 1. A presença de $\text{IDR} > 2$ em 28 dos 30 pacientes indicou alta prevalência de SAOS. Os autores concluíram que não houve associação significativa entre gênero ou padrão genótipo e os resultados da polissonografia. Hipoxemia e distúrbios do sono são mais comuns em pacientes com PWS do que em crianças normais. A obesidade desses pacientes está associada a mais distúrbios respiratórios do sono grave.

2.1.1 Obesidade

Conceitualmente, a obesidade pode ser considerada como um acúmulo de tecido gorduroso regionalizado ou em todo o corpo causado por doenças genéticas ou endócrino-metabólicas ou por alterações nutricionais (Fisberg, 1995).

A obesidade na SPW tem início após os quatro anos de idade sendo que a deposição de gordura é mais grave nos adolescentes e adultos, com distribuição mais acentuada no tronco, nádegas e membros (Brambilla et al., 1997). Esta obesidade é uma consequência da diminuição de saciedade associada ao comportamento alimentar compulsivo (Butler et al., 2002; Holland et al., 1995). Os pacientes com SPW não conseguem atingir um platô de saciedade na medida em que a ingestão progride, apresentando um padrão linear de ingestão em comparação com indivíduos normais (Lindgren et al., 1998) chegando a ingerir em média 5200 kcal por dia. Estes pacientes gastam menos energia devido à restrição de atividade física inerente desta síndrome (Klish, 1995) o que contribui para o desenvolvimento de diabetes mellitus, hipertensão, problemas cardiovasculares, problemas respiratórios e apneia obstrutiva do sono (Greenswag, 1987; Sinnema et al., 2011).

A obesidade é responsável por anormalidades ventilatórias durante o sono (Bruni et al., 2010) e os benefícios da redução de peso em pacientes com SPW tem sido demonstrada através da polissonografia e tem levado a uma melhora da apneia obstrutiva do sono e da hipoventilação noturna (Nixon, Brouillette, 2002).

2.1.2 Hormônio de Crescimento

Sabe-se que um número importante de pacientes com síndrome de Prader-Willi apresenta deficiência de GH e por isso, o uso de GH sintético tem sido recomendado o mais precoce possível, por volta do segundo ano de vida ou mesmo antes (Damiani, 2008).

O hormônio de crescimento aumenta caracteristicamente durante o estágio mais profundo do sono NREM, é produzido e secretado de forma rítmica pelas células da hipófise anterior, tem várias ações metabólicas e associa-se ao IGF-I (produzido no adipócito) tornando-se um importante fator promotor do crescimento e da função cognitiva (Gozal et al., 2009). Embora na SPW haja uma abundância de tecido adiposo, não há um estímulo adequado de produção de IGF-I estando estes, abaixo dos valores normais (L'Allemand et al., 2002). No estudo realizado por Kuo et al. (2007), com 7 pacientes com SPW, 4 ♂ e 3 ♀, com idade entre 6 anos e 6 meses e 14 anos e 11 meses tratadas com GH (0,1 U/Kg/dia) subcutâneo, seis vezes por semana durante 2 anos, encontraram elevação dos níveis de IGF-I em todos os pacientes após esse período. Outro estudo também confirma que o uso de GH é capaz de normalizar o IGF-I (Park et al., 1999).

Entre as ações metabólicas do GH, a alteração da composição corpórea, com aumento de massa magra e redução de massa gorda com restabelecimento da atividade física, da força muscular e da qualidade de vida, é a razão mais importante para seu uso na SPW (Haqq et al., 2003; Obata et al., 2003). Seus efeitos no perfil lipídico implicam na redução de

colesterol total, lipoproteínas plasmáticas de baixa densidade (LDL) e triglicérides, fatores importantes na redução do risco cardiometabólico (Damiani, 2008); ainda influencia na altura final, no desenvolvimento motor, na função pulmonar geral e na redução dos níveis do hormônio ghrelina (um estimulante de apetite) (Verrilo et al., 2009). Estudos preliminares sugerem que o GH pode melhorar o desenvolvimento psicossocial na SPW (Whitman et al., 2002; Stafler, Wallis, 2008).

Apesar dos vários efeitos positivos do tratamento com GH, os médicos devem ficar atentos para alguns efeitos colaterais como, por exemplo, o problema da apneia do sono e da permeabilidade das vias aéreas (Meyer et al., 2007). Existem alguns relatos de morte súbita em pacientes com SPW após o início de terapia de reposição com GH, (Eiholzer, Nordmann, L'Allemand, 2002; Grugni et al., 2005; Riedl et al., 2005; Sacco, Di Giorgio, 2005; Nixon, Rodda, Davey, 2011), porém os autores questionam se os óbitos se deveram ao uso de GH, ou ao curso natural da doença, ou ainda, se o GH leva a certo grau de obstrução das vias aéreas, podendo piorar a apneia do sono agravando o quadro respiratório. Sendo assim, é aconselhável a realização do exame polissonográfico, um cuidadoso exame otorrinolaringológico prévio à instituição da terapia e um cuidadoso monitoramento durante o tratamento (Eiholzer, 2005).

Colmenares et al. (2011), avaliaram o crescimento, IGF-I, composição corpórea, densidade óssea, tolerância a glicose, lipídeos séricos, e radigrafias da coluna vertebral de 36 crianças (1-15 anos) com confirmação

genética de SPW e que estavam tomando GH (dose média $0,033 \pm 0,006$ mg/Kg/dia) por 36 meses. O ganho de altura durante o período de três anos foi de 1.2 desvios padrão. Massa corporal magra aumentou significativamente durante cada ano de tratamento. Gordura corporal total diminuiu por 5.42 e 117% no primeiro e segundo anos, respectivamente. IMC permaneceu inalterado durante a terapia. O IGF-I e a resistência à insulina aumentaram, e a intolerância à glicose foi encontrada em 22,7% de pacientes na linha de base e de 0% a 3 anos. Nenhum dos pacientes tinha diabetes. Seu perfil lipídico melhorou. A escoliose estava presente em 27,8% dos pacientes no início do estudo e 47,2% em 3 anos. Os autores concluíram que o tratamento com GH em crianças com PWS tem múltiplos efeitos benéficos sobre o crescimento e a composição corporal. Os níveis de IGF-1, os parâmetros de resistência à insulina e a escoliose devem ser monitorados de perto.

2.1.3 Sono

O sono é uma das mais importantes funções do encéfalo. A produção do sono depende da ativação diferencial de uma série de sistemas de neurotransmissão e da composição de eventos sincronizados, resultantes das atividades de redes neuronais integradas pelas conexões do sistema tálamo-cortical (Crochet et al., 2004). As interações sinápticas multineuronais desse sistema resultam em diferentes padrões

eletrencefalográficos, que são expressos nos ritmos cerebrais no sono e na vigília (Hill, Giulio, 2005).

O sono é um estado ativo e complexo, composto de vários estágios que se alternam e ciclam durante a noite (Silva, 1996). É dividido em sono sincronizado, sem movimento ocular rápido (NREM) e sono dessincronizado ou paradoxal, com movimento ocular rápido (REM). O Sono NREM é formado pelos estágios N1, N2 e N3 (sono de ondas lentas) de acordo com os padrões bio-elétricos observados durante o registro do eletroencefalograma (EEG), do eletro-oculograma (EOG) e do eletromiograma (EMG) da região submentoniana (American Academy of Sleep Medicine, 2007).

A vigília se caracteriza por presença de ritmo alfa (com olhos fechados), presença de movimentos oculares rápidos e presença de tônus muscular. O estágio N1 do sono NREM se caracteriza pela presença predominante de ondas cerebrais de baixa frequência e amplitude (ondas teta), redução da atividade muscular em relação à vigília e movimentos oculares lentos. O estágio N2 caracteriza-se pela presença de complexo K, fusos do sono e ausência de movimentos oculares. No estágio N3 (sono de ondas lentas) há presença de ondas de grande amplitude e baixa frequência (ondas delta). No sono REM ocorre acentuada redução ou ausência do tônus muscular, movimentos oculares rápidos e ondas em dente de serra (American Academy of Sleep Medicine, 2007).

O sono REM se alterna com o NREM em intervalos que variam de 70 a 110 minutos. Cada sequência NREM-REM forma um ciclo de sono que se

repete de 4 a 6 vezes por noite, dependendo do período total de sono (Silva, 1996).

Os distúrbios do sono são frequentes nos pacientes com síndrome de Prader–Willi, e estão citados a seguir na tabela 1.

Tabela 1 - Principais anormalidades do sono e despertar na SPW

PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS	CARACTERÍSTICAS ASSOCIADAS
Sonolência Excessiva Diurna	Aumento do sono noturno Problemas comportamentais Problemas relacionados à aprendizagem e segurança
Anormalidades na Organização do Sono REM	Início de sono no período de sono REM Redução da latência do sono REM Cataplexia
Anormalidades do despertar	Reduzido despertar a estímulos hipóxicos e hipercapneicos durante o sono
Distúrbios Respiratórios do Sono	Apneia Obstrutiva do Sono Hipoxemia relacionada ao sono Hipoventilação Reduzida resposta ventilatória para hipoxemia e hipercapnia

REM= rapid eye movements

2.2 Polissonografia

A polissonografia é um exame em que há registro simultâneo de algumas variáveis fisiológicas durante o sono, tais como: eletroencefalograma (EEG), eletro-oculograma (EOG), eletromiograma (EMG), eletrocardiograma (ECG), fluxo aéreo (nasal e oral), esforço respiratório (torácico e abdominal), gases sanguíneos (saturação de oxigênio; concentração de dióxido de carbono), entre outras e é considerado o padrão ouro para o diagnóstico dos distúrbios do sono e pode ser realizada em qualquer faixa etária (American Academy of Pediatrics, 2002).

A polissonografia está especialmente recomendada para diferenciar SAOS do ronco primário, apneias centrais, parassonias e crises epiléticas durante o sono (Ward, Marcus, 1996; Stafler, Wallis, 2008).

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Casuística

3.1.1 Caracterização do Estudo

Tratou-se de um estudo descritivo, caracterizado como série de casos realizada junto ao Laboratório do Sono do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP no período maio de 2010 a maio de 2011.

3.1.2 Critérios de Inclusão

- Idade entre 3 e 18 anos completos.
- Confirmação genética da Síndrome de Prader-Willi.
- Concordância em participar do estudo. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (ANEXO C).

3.1.3 Critérios de Exclusão

- Associação com outras doenças neurológicas.
- Classificação de Mallampati grau III ou IV (avalia o espaço retrofaríngeo, ou seja, o tamanho da congestão da via aérea).

- Presença de doenças respiratórias como asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crônica, bronquiectasia, atelectasias, doenças intersticiais difusas ou tuberculose ativa.
- Uso de oxigenoterapia contínua.
- Cardiopatia.
- Uso crônico de corticóide.
- Cirurgia bariátrica.
- Uso de medicação com ação no sistema nervoso central que interfira no sono.

3.1.4 População Alvo

Foram triados 38 pacientes, porém, 21 foram excluídos por fazerem uso de oxigenoterapia, ou por estarem aguardando o dia da cirurgia bariátrica, ou por não quererem participar alegando diferentes motivos, ou por apresentarem hipertrofia de tonsila ou adenoide. Estudos têm demonstrado que a hipertrofia de tonsila ou adenoide causam obstrução de vias aéreas, conseqüentemente, a apneia do sono. No estudo realizado por Di Francesco et al. (2004) com 36 pais ou responsáveis de pacientes submetidos a adenoamigdalectomia por aumento de volume das tonsilas palatina e faríngea associado a quadro de distúrbios respiratórios do sono, os autores encontraram correlação direta e estatisticamente positiva entre o grau de obstrução e distúrbios do sono.

Foram avaliados 17 pacientes, 13 do gênero masculino e 4 do feminino com idade de 3 anos a 18 anos completos, matriculados no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3.1.5 Princípios Éticos e Legais

O presente protocolo de pesquisa nº 0763/09 (ANEXO D) foi submetido à revisão e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa – CEP do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP. Posteriormente foi solicitado mudança de título (ANEXO E). Todos os responsáveis/pais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.2 Métodos

Os 17 pacientes foram divididos em 2 grupos com base no uso de hormônio de crescimento, 8 não recebendo (GH-) há pelo menos 6 meses, e 9 recebendo (GH+) há pelo menos 6 meses; todos foram submetidos a exame polissonográfico de uma noite, tendo sido obtidos de seus prontuários resultados de IGF-I sérico anterior a realização do exame.

3.2.1 Índice de Massa Corporal

Foram considerados desnutridos aqueles com percentil < 3, normais com percentil < 85, com peso excessivo com percentil $\geq$ 85 e obesos aqueles iguais ou acima do percentil 97 (Cole et al., 2000).

3.2.2 Exame Polissonográfico

A polissonografia noturna foi realizada de acordo com a rotina do Laboratório do Sono. A colocação dos eletrodos seguiu o sistema internacional 10-20 (Jasper, 1958). Todos os resultados polissonográficos foram avaliados por uma médica certificada em medicina do sono.

A polissonografia noturna foi realizada com o aparelho Bio-logic® digital (16 canais), sendo utilizados os seguintes parâmetros eletrofisiológicos: EEG: C3-A1, C4-A2, O1-A1, O2-A2, EOG-A1, EOG-A2; EMG submentoniana e tibial anterior; sensor de ronco; fluxo aéreo (cânula

nasal); cintas torácica e abdominal; oxímetro de pulso; ECG. O sono foi estagiado em épocas de 30 segundos usando os critérios do *The AASN Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events* (America Academy of Sleep Medicine, 2007).

3.2.3 Índice de Apneia e Hipopneia

Foi definida como o somatório do número de apneias e hipopneias por número de horas de sono. Foi considerado leve (1 a 5 eventos/hora), moderado (5 a 10 eventos/hora) e grave (>10 eventos/hora) (American Academy of Sleep Medicine, 2007).

3.2.4 Ronco

Foi considerado leve (150 a 300 vezes o som de 55 dB) , moderado (300 a 500 vezes o som de 55 dB) e grave (> 500 vezes o som de 55 dB) (Pinto, 2008).

3.2.5 Eficiência do Sono

Foi dada pela duração do sono expressa como percentagem do Tempo Total de Sono X 100.

Tempo Total de Registro

A eficiência do sono é considerada normal quando acima de 85%.

3.2.6 Latência de Sono NREM

Foi definida como o tempo decorrido entre o início do exame e o início do primeiro estágio 2 do sono não REM.

3.2.7 Latência de Sono REM

Foi definida como o tempo decorrido entre o início do sono e o início do primeiro estágio do sono REM. Latência de sono REM normal entre 70-120 minutos.

3.2.8 Microdespertar e Despertar

Foi considerado microdespertar durante o sono uma frequência de EEG incluindo alfa, teta e/ou frequências superiores a 16 HZ (mas não fusos) que durasse pelo menos 3 segundos, com pelo menos 10 segundos de sono estável anterior a variação. Considerado despertar longo como período acordado por mais de 30 segundos. (American Academy of Sleep Medicine, 2007).

3.2.9 Apneia Obstrutiva

O evento de apneia obstrutiva foi considerado se a pressão ou fluxo nasal apresentasse esforço respiratório com queda na amplitude $\geq 90\%$ do

basal durante pelo menos dois ciclos respiratórios (American Academy of Sleep Medicine, 2007).

3.2.10 Apneia Central

O evento de apneia central foi considerado se a pressão ou fluxo nasal apresentasse ausência de esforço inspiratório ≥ 20 segundos ou pelo menos 2 ciclos respiratórios < 20 segundos, e despertares, microdespertares ou desaturação $\geq 3\%$ (American Academy of Sleep Medicine, 2007).

3.2.11 Apneia Mista

O evento de apneia mista foi considerado se a pressão ou fluxo nasal apresentasse esforço respiratório com queda na amplitude $\geq 90\%$ do basal durante pelo menos dois ciclos respiratórios, e estivesse associada à ausência do esforço inspiratório no início do evento, seguida de uma retomada do esforço inspiratório antes do final do evento (American Academy of Sleep Medicine, 2007).

3.2.12 Hipopneia

O evento de hipopneias foi considerado se a pressão ou fluxo nasal apresentasse queda na amplitude $\geq 50\%$ do basal durante pelo menos dois ciclos respiratórios e estivessem associados a despertares,

microdespertares e/ou desaturação de oxigênio $\geq 3\%$ (American Academy of Sleep Medicine, 2007).

3.3 Métodos Estatísticos

Nos dois subgrupos formados (recebendo e não GH), as variáveis contínuas (escore z de estatura para idade, escore z de IMC para idade, idade (anos), duração de Tempo Total de Sono (minutos), duração da Vigília, do sono NREM e REM em % do Tempo Total de Sono, porcentagem de eficiência do sono, tempos de latência do sono NREM e REM (minutos), número de microdespertares, número de despertares, número de apneias centrais, obstrutivas e hipopneias, porcentagem de SatO_2 mínima e SatO_2 média) foram expressas através de suas medianas e intervalos interquartílicos e comparadas através do Teste de Mann-Whitney. As variáveis categóricas (gênero, IMC, IAH e intensidade do ronco), foram expressas através suas frequências e comparadas pelo teste exato de Fisher.

Para as análises foi utilizado o software estatístico SPSS 13.0 (Statistical Package for Social Sciences), tendo sido adotado um nível de significância (p) de 5%. Para cálculo dos escores z de estatura e IMC para idade foram utilizados os softwares WHO Anthro 3.22 e WHO Anthro Plus 1.04.

4. RESULTADOS

As características clínicas e polissonográficas dos 17 pacientes com Síndrome de Prader-Willi estão apresentadas no ANEXO F.

Os resultados para escore z de estatura para idade e escore z de IMC para idade em ambos os grupos estão apresentados na tabela 2 a seguir.

Tabela 2 – Escore z de estatura para idade e escore z de IMC para idade em ambos os grupos, GH+ (n=9) e GH- (n=8)

GH	Escore Z	Mediana	P25-P75	Mann-Whitney (p)
(-)	Est.-idade	-1,50	(-1,9)-(0,4)	0,700
(+)	Est.-idade	-0,19	(-7,2)-(0,7)	
(-)	IMC- idade	3,43	(2,5)-(6,0)	0,386
(+)	IMC-idade	4,79	(2,0)-(8,5)	

GH = hormônio de crescimento; (-) = não recebendo; (+) recebendo; Est.-idade = estatura para idade; IMC-idade = índice de massa corporal para idade; P25 = percentil 25; P75 = percentil 75

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre as medianas de escore z de estatura para idade e escore z de IMC para idade (Mann-Whitney p=0,700 e p=0,386 respectivamente).

O escore z de peso para idade não pode ser calculado, pois o software usado não incluiu todas as idades do intervalo estudado.

Os resultados para Idade em ambos os grupos estão apresentados na tabela 3 a seguir.

Tabela 3 – Distribuição da idade (anos) em ambos os grupos, GH+ (n=9) e GH- (n=8)

GH \ Idade (anos)	Mediana	P25-P75	Mann-Whitney (p)
(-)	9,05	(6,6)-(13,0)	
(+)	8,30	(4,5)-(12,3)	0,500

GH = hormônio de crescimento; (-) = não recebendo; (+) recebendo; P25 = percentil 25; P75 = percentil 75

Os grupos foram homogêneos em relação à idade (Mann-Whitney, p=0,500).

Os resultados para gênero nos dois grupos estão apresentados na tabela 4 a seguir.

Tabela 4 – Distribuição de gêneros em ambos os grupos, GH+ (n=9) e GH- (n=8)

GH \ Gênero	Masculino	Feminino	Fisher
	n (%)	n (%)	(p)
(-)	6 (75,0)	2 (25,0)	
(+)	7 (77,8)	2 (22,2)	0,665

GH = hormônio de crescimento; (-) = não recebendo; (+) recebendo; n (%) = número e porcentagem

Os grupos foram homogêneos em relação a gênero (Fisher, p=0,665).

Os resultados para Índice de Massa Corporal nos dois grupos estão apresentados na tabela 5 a seguir.

Tabela 5 – Distribuição de IMC (percentil) em ambos os grupos, GH+ (n=9) e GH- (n=8) conforme sua gravidade

GH \ IMC	Normal	Sobrepeso	Obesidade
(Percentil)	n (%)	n (%)	n (%)
(-)	1 (12,5)	1 (12,5)	6 (75,0)
(+)	0 (0,0)	1 (11,1)	8 (88,9)

GH = hormônio de crescimento; (-) = não recebendo; (+) recebendo; IMC = índice de massa corporal; n (%) = número e porcentagem

Os dados não preenchem os pré-requisitos necessários para comparação estatística através qui-quadrado.

Os resultados para Índice de Apneia e Hipopneia estão apresentados na tabela 6 a seguir.

Tabela 6 – Distribuição do IAH em ambos os grupos, GH+ (n=9) e GH- (n=8) conforme sua gravidade

GH \ IAH	Leve	Moderado	Grave
	n (%)	n (%)	n (%)
(-)	1 (12,5)	3 (37,5)	4 (50,0)
(+)	2 (22,2)	3 (33,3)	4 (44,4)

GH = hormônio de crescimento; (-) = não recebendo; (+) recebendo; IAH = índice de apneia e hipopneia; n (%) = número e porcentagem

Os dados não preenchem os pré-requisitos para comparação estatística através qui-quadrado.

Os resultados para intensidade de ronco estão apresentados na tabela 7 a seguir.

Tabela 7 – Distribuição de intensidade de ronco (decibéis) em ambos os grupos, GH+ (n=9) e GH- (n=8) conforme sua gravidade

GH \ Ronco	Ausente	Leve	Moderado	Grave
(decibéis)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
(-)	0 (0,0)	2 (25,0)	3 (37,5)	3 (37,5)
(+)	2 (22,2)	2 (22,2)	4 (44,4)	1 (11,1)

GH = hormônio de crescimento; (-) = não recebendo; (+) recebendo; n(%) = número e porcentagem

Os dados não preenchem os pré-requisitos para comparação estatística através qui-quadrado.

Os resultados para tempo total de sono em minutos e porcentagem de eficiência do sono estão apresentados na tabela 8 a seguir.

Tabela 8 – Tempo Total do Sono em minutos e porcentagem de eficiência do sono em ambos os grupos, GH+ (n=9) e GH- (n=8)

GH	Variável	Mediana	P25-P75	Mann-Whitney (p)
(-)	TTS (min.)	398,0	(382,7)-(408,1)	
(+)	TTS(min.)	395,5	(373,2)-(408,7)	0,847
(-)	Ef. do Sono (%)	85,8	(84,3)-(93,9)	
(+)	Ef. do Sono (%)	85,2	(80,9)-(90,8)	0,386

GH = hormônio de crescimento; (-) = não recebendo; (+) recebendo; TTS = tempo total de sono; min = minutos; Ef. de Sono = eficiência do sono; % = porcentagem; P25 = percentil 25; P75 = percentil 75

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre as medianas de Tempo Total de Sono e eficiência do sono (Mann-Whitney, $p=0,847$ e $p=0,386$ respectivamente).

Quando analisamos o grupo todo encontramos, 7 (41,2%) pacientes com eficiência do sono diminuída, sendo que destes, 6 (85,7%) pertenciam ao grupo GH+.

Os resultados para duração de vigília, sono NREM e de sono REM em % do tempo total de sono estão apresentados na tabela 9 a seguir.

Tabela 9 – Duração de Vigília, sono NREM e do sono REM em porcentagem do tempo total de sono em ambos os grupos, GH+ (n=9) e GH- (n=8)

GH	TTS	Mediana	P25-P75	Mann-Whitney (p)
(-)	Vigília (%)	16,5	(6,3)-(18,4)	
(+)	Vigília (%)	16,0	(9,3)-(23,5)	0,500
(-)	NREM (%)	77,8	(74,3)-(82,5)	
(+)	NREM (%)	77,7	(71,7)-(81,8)	0,772
(-)	REM (%)	21,1	(17,4)-(25,6)	
(+)	REM (%)	22,3	(18,1)-(26,0)	0,961

GH = hormônio de crescimento; (-) = não recebendo; (+) recebendo; vigília-TTS = duração da vigília em porcentagem de tempo total de sono; NREM-TTS = duração do sono NREM em porcentagem de tempo total de sono; REM-TTS = duração do sono REM em porcentagem de tempo total de sono; % = porcentagem; P25 = percentil 25; P75 = percentil 75

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre as medianas de duração da Vigília, do sono NREM e de sono REM em porcentagem de tempo total de sono (Mann-Whitney $p=0,500$, $p=0,772$ e $p=0,961$ respectivamente).

Os resultados de duração de estágio N1, estágio N2, estágio N3 e REM em porcentagem do tempo total de sono estão apresentados nas figuras 1, 2, 3 e 4 a seguir, não tendo sido encontradas diferenças estatisticamente significantes entre elas nos 2 grupos (Mann-Whitney $p=0,441$, $p=0,054$, $p=0,211$ e $p=0,961$ respectivamente). Em relação ao grupo todo, 23,5% dos pacientes apresentaram porcentagem diminuída do sono de ondas lenta e 29,4% dos pacientes apresentaram porcentagem diminuída do sono REM.

Figura 1 –Duração de estágio N1 do sono NREM em porcentagem do tempo total de sono em ambos os grupos, GH+ (n=9) e GH- (n=8)

Figura 2 –Duração de estágio N2 do sono NREM em porcentagem do tempo total de sono em ambos os grupos, GH+ (n=9) e GH- (n=8)

Figura 3 –Duração de estágio N3 do sono NREM em porcentagem do tempo total de sono em ambos os grupos, GH+ (n=9) e GH- (n=8)

Figura 4 – Duração do sono REM em porcentagem do tempo total de sono em ambos os grupos, GH+ (n=9) e GH- (n=8)

Os resultados para latência de sono NREM e sono REM em minutos estão apresentados na tabela 10 a seguir.

Tabela 10 – Tempo de latência de sono NREM e do sono REM (minutos) em ambos os grupos, GH+ (n=9) e GH- (n=8)

GH	Lat. Sono	Mediana	P25-P75	Mann-Whitney (p)
(-)	NREM (min.)	9,2	(1,5)-(15,9)	0,531
(+)	NREM (min.)	8,5	(5,5)-(24,5)	
(-)	REM (min.)	111,2	(71,5)-(121,0)	0,961
(+)	REM (min.)	106,9	(65,4)-(124,1)	

GH = hormônio de crescimento; (-) = não recebendo; (+) recebendo; Lat. Sono = latência de sono; NREM = sem movimentos rápidos dos olhos; REM = movimentos rápidos dos olhos; min = minutos; P25 = percentil 25; P75 = percentil 75

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre as medianas de tempo de latência de sono NREM e sono REM em minutos nos dois grupos (Mann-Whitney p=0,531 e p=0,961 respectivamente).

Quando analisamos o grupo todo encontramos, 5 (29,4%) pacientes apresentaram tempo de latência do sono REM diminuída, sendo, 2 (40%) deles do grupo GH+ e 4 (23,5%) pacientes, sendo, 2 (50%) deles do grupo GH+ apresentaram o tempo de latência de sono REM aumentada.

Os resultados para microdespertar e despertar estão apresentados na tabela 11 a seguir.

Tabela 11 – Número de microdespertares e despertares em ambos os grupos, GH+ (n=9) e GH- (n=8)

GH	Variável	Mediana	P25-P75	Mann-Whitney (p)
(-)	Microdespertar	36,0	(19,0)-(80,0)	0,772
(+)	Microdespertar	34,0	(22,0)-(81,5)	
(-)	Despertar	16,0	(10,5)-(22,0)	0,923
(+)	Despertar	16,0	(11,2)-(21,7)	

GH = hormônio de crescimento; (-) = não recebendo; (+) recebendo; P25 = percentil 25; P75 = percentil 75

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre as medianas de número de microdespertares e de despertares nos dois grupos (Mann-Whitney $p=0,772$ e $p=0,923$ respectivamente).

Quando analisamos o grupo todo encontramos fragmentação do sono principalmente em sono REM em todos os pacientes.

Os resultados para apneias Centrais, apneias obstrutivas e hipopneias estão apresentados na tabela 12 a seguir.

Tabela 12 – Número de apneias centrais, apneias obstrutivas e hipopneias em ambos os grupos, GH+ (n=9) e GH- (n=8)

GH	Variável	Mediana	P25-P75	Mann-Whitney (p)
-	Apneia Central	4,0	(1,0)-(14,5)	0,735
+	Apneia Central	4,0	(1,5)-(7,0)	
-	Ap. Obstrutiva	11,5	(5,5)-(21,5)	0,809
+	Ap. Obstrutiva	3,0	(0,0)-(26,0)	
-	Hipopneia	57,0	(23,5)-(89,0)	0,563
+	Hipopneia	42,0	(16,2)-(70,5)	

GH = hormônio de crescimento; (-) = não recebendo; (+) = recebendo; Ap. Obstrutiva = apneia obstrutiva; P25 = percentil 25; P75 = percentil 75

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre as medianas de número de apneias centrais, apneias obstrutivas e hipopneias (Mann-Whitney $p=0,735$, $p=0,809$ e $p=0,563$ respectivamente).

Um paciente apresentou um episódio de apneia mista; presença de apneia obstrutiva e apneia central.

Quando analisamos o grupo todo encontramos, 5 (29,4%) pacientes com apneias obstrutivas e/ou centrais e hipopneias associadas à desaturação com predomínio em sono REM, sendo, 2 (40%) pacientes do grupo GH+.

Os resultados para porcentagem de saturação mínima e média de oxihemoglobina estão apresentados na tabela 13 a seguir.

Tabela 13 - Porcentagem de Saturação mínima e média de oxihemoglobina em ambos os grupos, GH+ (n=9) e GH- (n=8)

GH	SatO₂	Mediana	P25-P75	Mann-Whitney (p)
-	Mínima (%)	77,5	(70,5)-(83,0)	0,665
+	Mínima (%)	78,0	(71,2)-(88,0)	
-	Média (%)	92,5	(87,8) (-94,0)	0,531
+	Média (%)	93,8	(91,6)-(96,0)	

GH = hormônio de crescimento; (-) = não recebendo; (+) = recebendo; SatO₂ = saturação de oxihemoglobina; % = porcentagem; P25 = percentil 25; P75 = percentil 75

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre as medianas de saturações mínimas e saturações médias de oxihemoglobina nos 2 grupos (Mann-Whitney p=0,665 e p=0,531, respectivamente).

Quando analisamos o grupo todo encontramos, 3 (17,7%) pacientes, sendo 1(11,1%) paciente do grupo GH+ com episódios de desaturação de oxihemoglobina importante com mínima < 65% e média < 88% durante sono REM.

Os dezessete pacientes não apresentaram alterações do ritmo cardíaco durante a realização do exame.

Os resultados para valores de IGF-I nos dois grupos estão apresentados na tabela 14 a seguir.

Tabela 14 – Distribuição dos valores de IGF-I em ng/ml, valores de referência e percentil ocupado, e valores de IAH em ambos os no grupo, GH+ (n=9) e GH- (n=8)

Pac.	Idade (anos)	Sexo	GH	IAH	IGF-I (ng/ml)	<u>Val. de Ref.</u> Média(DP)	Percentil Ocupado
1	16.4	F	+	7,2	204	438(172)	0,1>P<2,5
2	4.6	F	+	16		118(66)	
3	8.3	M	+	2,6	48	139(148)	0,1>P<2,5
5	4.4	M	+	45	121	118(66)	50>P<95
6	9.4	M	+	14	531	159(86)	P>97,5
9	4.4	M	+	5	64	118(66)	2,5>P<50
11	12.1	M	+	6	662	301(159)	95>P<97,5
14	12.9	M	+	4,4	334	301(159)	50>P<95
16	5.0	M	+	7,8	63	119(67)	2,5>P<50
4	9.6	M	-	7,3		159(66)	
7	8.4	M	-	6,6		139(148)	
8	4.9	F	-	13,9	244	118(66)	50>P<95
10	3.6	M	-	23,8	209	119(68)	50>P<95
12	12.5	M	-	14,6	163	301(159)	2,5>P<50
13	13.6	M	-	7,5	106	388(198)	P<0,1
15	18.0	M	-	20	30	330(133)	P<0,1
17	8.5	F	-	3,3	55	155(78)	0,1>P<2,5

Pac. = pacientes; F = feminino; M = masculino; GH = hormônio de crescimento; (-) = não recebendo; (+) recebendo; IAH = índice de apneia e hipopneia; IGF-1 = fator de crescimento do tipo insulina 1; ng/ml= nanograma por mililitro; Val. = valores; Ref. = referência; DP = desvio padrão; > = maior; < = menor; P = percentil

Para os pacientes 2, 4 e 7 não foi possível obter os valores de IGF-1 em prontuário.

Não houve correlação entre IAH e IGF-I entre os grupos (Spearman $p= 0,606$).

5. DISCUSSÃO

No presente estudo procuramos descrever e comparar o sono de pacientes com Síndrome de Prader-Willi, divididos em dois grupos, recebendo hormônio de crescimento (GH+) e não recebendo hormônio de crescimento (GH-), descrever o IGF-I que juntamente com o GH é um importante fator promotor do crescimento e na função cognitiva e correlacionar o IGF-I com o IAH.

Iniciamos o trabalho com dezessete pacientes divididos em dois grupos GH+ e GH-, que obedeciam aos critérios de inclusão e exclusão. A faixa etária estudada foi ampla (entre 3 anos e 18 anos), mas os dados estatísticos mostraram que os grupos estudados são homogêneos [escore z de estatura para idade e escore z de IMC para idade (Mann- Whitney $p=0,700$ e $p=0,386$ respectivamente), idade (Mann- Whitney $p=0,500$) e distribuição de gênero (Fisher $p=0,665$)].

Em nosso estudo, encontramos valores de IMC muito elevados, sendo 8 (88,9%) dos 9 pacientes GH+, obesos. Evidentemente que existem vários fatores responsáveis pela obesidade como a compulsão alimentar e os distúrbios hipotalâmicos. Estudos clínicos demonstraram pouca ou nenhuma evidência em relação à perda de peso com o uso de GH, porém, evidenciaram que o tratamento com hormônio de crescimento humano recombinante na SPW, melhora a composição corpórea (Davies et al., 1998; Eiholzer et al., 1998; Haqq et al., 2003; Rasmussen, 2010), aumentando significativamente a massa magra corporal durante o primeiro ano de

tratamento comparado com crianças com SPW sem tratamento (Carrel et al., 2002; Allen, Carrel; 2004).

No presente estudo, em todos os pacientes foi observado IAH maior que 1 (eventos por hora de sono) e houve predomínio em sono REM, sugerindo comprometimento na qualidade do sono. Marcus et al. (1992) discutem este índice (IAH), pois é um dado estatístico, e não sabemos qual seria o índice ideal para mensurar o impacto clínico dos distúrbios respiratórios sobre a criança.

O ronco acontece em todos os estágios do sono, especialmente em sono NREM (Trotter, D'Souza, Morgan, 2003). A presença de ronco foi observada em 15 (88,3%) dos 17 pacientes com SPW, sendo que, 1 (11,1%) paciente GH+ e 3 (37,5%) pacientes GH- apresentaram ronco grave. Destes 15 pacientes, 14 (93,3%) eram obesos. Sabe-se que o ronco durante o sono é uma importante manifestação da SAOS (Counter, Wilson, 2004).

Analisando os dados das polissonografias realizadas, verificou-se que o tempo de sono e a eficiência do sono foram semelhantes entre os grupos, porém, na análise individual encontramos 7 (41,2%) pacientes com eficiência do sono diminuída sendo 6 destes (85,7%) pacientes GH+. Considerando que a eficiência normal do sono seja acima de 85% (Marcus, 2008), as crianças com SPW GH+ apresentam menor eficiência de sono que o esperado.

Verrillo et al. (2009) compararam os resultados polissonográficos de 30 crianças com SPW e não encontraram diferenças nos parâmetros da arquitetura do sono entre os pacientes com SPW recebendo GH (n= 13) e

não recebendo GH (n= 17). No presente estudo a distribuição dos estágios de sono foi semelhante entre os grupos com porcentagem diminuída do sono de ondas lentas em 23,5% dos pacientes e do sono REM em 29,4% dos pacientes. A redução do sono de ondas lentas e do sono REM revela que a arquitetura do sono não está preservada em ambos os grupos, sugerindo comprometimento da qualidade do sono na maioria dos pacientes.

As latências do sono NREM e sono REM foram semelhantes entre os grupos, porém, na análise individual encontramos 5 (29,5%) pacientes com latência de sono REM diminuída, sendo, 2 (40%) pacientes do grupo GH+ confirmando os resultados encontrados na literatura (Vela Bueno et al., 1984; Lin et al., 2007). A latência de sono REM aumentada esteve presente em, 4 (23,6%) pacientes, sendo, 2 (50%) pacientes do grupo GH+.

No presente estudo, o número de microdespertares e despertares foram semelhantes entre os grupos, havendo predomínio em sono REM. Os repetidos episódios de despertares ocasionam uma fragmentação do sono, além de impedir que o sono progrida para as fases profundas (N3) e para fase REM, levando a um sono não reparador.

Em relação aos parâmetros ventilatórios, os eventos respiratórios foram semelhantes entre os grupos. As apneias obstrutivas foram predominantes durante o sono REM. Os eventos mais comuns foram às apneias obstrutivas e as hipopneias, que são mais frequentes em crianças e adolescentes com obesidade. Quatro estudos encontraram resultados semelhantes aos nossos (Haqq et al., 2003; Miller et al., 2006; Williams et

al., 2008; Zanella et al., 2008), porém, Festen et al. (2006) encontrou predomínio das apneias centrais.

Na maioria dos casos, os episódios de desaturação ocorreram durante sono REM, retornando ao nível normal durante sono NREM. Este dado não difere da literatura (Spielman, Thorpy, Sher, 1985). A saturação de oxigênio durante o sono foi semelhante entre os grupos, porém 3 (17,7%) pacientes, sendo 1(11,1%) paciente do grupo GH+ e 2 (25%) pacientes do grupo GH-, chegaram a apresentar episódios de dessaturação importante com mínima < 65% e média < 88%. Esta hipoxemia acentuada pode aumentar o risco cardiovascular (Fisher, Carlo, Doershuk, 1990).

Em relação à distribuição dos valores de IGF-I, observamos que no grupo GH+, um paciente apresentou percentil acima dos valores de referência ($P > 97,5$) o que podemos supor que tenha uma relação com a dose diária de GH administrada ao paciente; neste caso, administração de altas doses aumenta os níveis séricos de IGF-I. Miller et al. (2006) demonstraram altos níveis de IGF-I em 2 pacientes GH+ que tinham OSA sendo que em 1 deles melhorou, quando a dose de GH foi reduzida para normalizar os níveis circulantes de concentração de IGF-I. Haqq et al. (2003), encontraram em seu estudo valores altos de concentração de IGF-I, relatando que poderia ser devido, em parte, a dosagem de GH utilizada que foi calculada baseada no peso corporal real ao invés do peso corporal ideal estimado. No grupo GH-, dois pacientes apresentam percentil abaixo dos valores de referência ($P < 0,1$) o que podemos supor que os baixos níveis séricos de IGF-I tenha uma relação com a baixa produção de GH no

organismo podendo assim, piorar a OSA. Desta forma, sugerimos a monitoração das concentrações de IGF-I sérico antes e durante o tratamento com GH.

Não foi encontrada correlação entre o IAH e IGF-I entre os grupos GH+ e GH- ($p=0,606$). Este dado não difere de outros estudos com pacientes com SPW (Miller et al., 2006; Festen et al., 2006).

Estudo recente mostrou que o uso de GH, por si só, não teve efeito significativo sobre os distúrbios respiratórios relacionados ao sono em crianças com SPW (Miller et al., 2009), achados semelhantes aos encontrados no presente estudo.

Em nossa pesquisa encontramos alterações da arquitetura do sono na maioria dos pacientes, porém quando comparamos os dados polissonográficos entre os grupos GH+ e GH –, não encontramos diferenças. No trabalho de Verrillo et al (2009) o tratamento com GH não modificou significativamente a arquitetura do sono. Necessitamos de estudos com um número maior de sujeitos para esclarecer esta questão.

O presente estudo apresentou como limitações a longa espera por apoio financeiro (agência de fomento) do projeto original, para análise dos dados dos hormônios que seriam coletados durante o exame polissonográfico, que não foi possível. Com isso, o tempo para as realizações dos exames e para análise dos resultados ficou limitado.

Temos, ainda, como limitação o pequeno número de pacientes participantes o que pode ter limitado os dados estáticos e consequentemente os resultados finais. Acreditamos que essa pesquisa se

beneficiaria de replicação com maior número de pacientes, sendo possível que alguns resultados não tenham atingido significância estatística devido à pequena amostra. Também tivemos dificuldade em encontrar os resultados de IGF-I sérico anterior à realização do exame, por dados incompletos nos prontuários.

Futuras pesquisas são necessárias para melhor avaliar os benefícios do tratamento com GH na composição corpórea, função pulmonar e na qualidade do sono de crianças e adolescentes com SPW.

6. CONCLUSÕES

Nossos resultados mostraram alterações na arquitetura do sono na maioria dos pacientes, sugerindo comprometimento na qualidade do sono. Não encontramos diferenças antropométricas e da arquitetura do sono entre os grupos GH+ e GH- de pacientes com Síndrome de Prader-Willi.

ANEXO A

Critérios diagnósticos da Síndrome de Prader-Willi

Critérios maiores (1 ponto)

Hipotonia neonatal

Dificuldade de alimentação na infância ou retardo do desenvolvimento neuro-psicomotor

Ganho excessivo de peso a partir de 1 ano e 6 meses

Hipogonadismo

Retardo mental, problemas de aprendizado

Hiperfagia, obsessão por comida

Características faciais (olhos amendoados, lábio superior pouco espesso)

Deleção do *locus* 15q11-q13 em análise cito genética

Critérios menores (0,5 pontos)

Diminuição dos movimentos fetais

Problemas de comportamento (5 destes: fúria, acessos de violência, obsessivo-compulsivo, argumentativo, rígido, possessivo, teimoso, cleptomania)

Apneia do sono

Baixa estatura

Cabelos, olhos e pele mais clara

Mãos e pés pequenos

Mãos estreitas

Miopia

Saliva viscosa

Defeito na articulação de palavras

Lesões de pele (autoagressão)

Critérios diagnósticos: 5 pontos, sendo 4 de critérios maiores em pacientes com idade ≤ 3 anos; 8 pontos, sendo 5 de critérios maiores em pacientes com idade > 3 anos.

ANEXO B

Novos critérios sugeridos para solicitação da análise genética para Síndrome de Prader-Willi

Idade	Critérios
0 a 2 anos	1. Hipotonia com má sucção
2 a 6 anos	1. Hipotonia com história de má sucção 2. Atraso global do desenvolvimento
6 a 12 anos	1. História de hipotonia com história de má sucção (a hipotonia geralmente persiste) 2. Atraso global do desenvolvimento 3. Excessiva ingestão alimentar (hiperfagia, obsessão por alimento) com obesidade central resultante se não controlada
Maiores de 12 anos	1. Funções cognitivas prejudicadas; geralmente retardo mental moderado 2. Excessiva ingestão alimentar (hiperfagia, obsessão por alimento) com obesidade central resultante se não controlada 3. Hipogonadismo hipogonadotrófico e/ou problemas comportamentais típicos (incluindo transtornos obsessivo-compulsivos e temperamento tântrico)

A análise genética está indicada caso os pacientes com suspeita diagnóstica de Prader-Willi apresentem todos os critérios correspondentes à sua faixa etária.

ANEXO C

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Dados de identificação do sujeito da pesquisa ou responsável legal

1. Nome:.....

Documento de Identidade: Sexo: .M ☐ F ☐

Data de Nascimento:/...../.....

Endereço:..... Nº:.....

Apto:.....

Bairro:.....

Cidade:.....

CEP:.....

Telefone: (.....).....

2. Responsável Legal:

Natureza (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

Documento de identidade: Sexo:M ☐ F ☐

Data de Nascimento:/...../.....

Endereço:..... Nº:.....

Apto:.....

Bairro:.....

Cidade:.....

CEP:.....

Telefone: (.....).....

Dados sobre a pesquisa

1. Título do Protocolo de Pesquisa: ***“Estudo do Sono na Síndrome de Prader-Willi com e sem tratamento com hormônio de crescimento recombinante”***

Pesquisador Responsável: Dra. Rosana S Cardoso Alves

Cargo/Função: Médica Assistente da Neurologia

Inscrição Conselho Regional: CRM 61887

Pesquisador Executante: Erika Antunes Corrêa

Inscrição Conselho Regional: Crefito 3/70260 - F

Cargo/Função: Pós-Graduanda

Unidade do HCFMUSP: Divisão de Clínica Neurológica

2. Avaliação do Risco da Pesquisa:

Risco Mínimo **X** Risco Médio ☐

Risco Baixo ☐ Risco Maior ☐

3. Duração da Pesquisa: 2 anos

A pesquisa tem por objetivo avaliar o sono, sua qualidade e a respiração durante o sono dos pacientes portadores da Síndrome de Prader-Willi.

Para a realização da polissonografia, serão colocados vários eletrodos nas regiões da cabeça, tórax, pernas e dedo indicador, dois cintos na região do tórax e uma cânula na abertura do nariz com o propósito de avaliar o sono, sendo uma conduta rotineira nos laboratórios do sono.

Este estudo não trará nenhum risco para a criança. Somente no final do estudo poderemos concluir se existem ou não alguma doença relacionada ao sono.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A principal investigadora é Erika Antunes Corrêa que é doutoranda em Neurologia na FMUSP e pode ser encontrada no endereço rua: Dona Estela Borges Morato, 618, telefone: 35429484. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – telefone: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

Ficou claro para mim que poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo

ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

As informações obtidas serão mantidas em sigilo e serão analisadas em conjunto com outros pacientes, podendo ser usadas para fins estatísticos e científicos, sempre resguardando a privacidade do (a) menor.

O (a) responsável legal terá direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Ficou claro também que a participação é isenta de despesas em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas e que também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Caso haja qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. O pesquisador se compromete a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente esclarecido a respeito das informações que li ou foram lidas para mim descrevendo o estudo “***Estudo do Sono na Síndrome de Prader-Willi com e sem tratamento com hormônio de crescimento recombinante***”. Discuti com a pesquisadora Erika Antunes Corrêa sobre a decisão de participação do (a) menor neste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro

também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do Representante Legal

Assinatura da Testemunha

(para caso de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual).

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do Responsável pelo Estudo

ANEXO D **APROVAÇÃO**

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 07/10/2009, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0763/09**, intitulado: "**ESTUDO DO SONO E DA SECREÇÃO HORMONAL NOTURNA NA SÍNDROME DE PRADER-WILLI**" apresentado pelo Departamento de **NEUROLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Dra. Rosana Souza Cardoso Alves / Dr. Durval Damiani**

Pesquisador (a) Executante: **Erika Antunes Corrêa**

CAPPesq, 08 de Outubro de 2009

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

ANEXO E

Serviço de Pós-Graduação

Rua Teodoro Sampaio, 115 – 1º andar
Prédio do Instituto Oscar Freire
CEP 05405-000 - São Paulo – SP – Brasil
Fone: (11) 3061-7232 – Fax: 3061-8200

São Paulo, 01 de setembro de 2012.

À
COMISSÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO DA USP

ASSUNTO: MUDANÇA DE TÍTULO

Nome: Érika Antunes Corrêa

Orientadora: Rosana Souza Cardoso Alves

Programa: **NEUROLOGIA – 5138**

Curso: () Mestrado (**x**) Doutorado

Solicito a V. S^{as}. análise de mudança do título da minha () Dissertação de Mestrado (**x**) **Tese de Doutorado**.

DE: "Estudo do sono e da secreção hormonal noturna na síndrome de Prader-Willi"

PARA: "Estudo do sono na síndrome de Prader-Willi com e sem tratamento com hormônio de crescimento humano recombinante"

JUSTIFICATIVA:

Foi solicitado pela banca de qualificação.

Assinatura do Coordenador

Assinatura do Orientador

ANEXO F

Características Clínicas e Polissonográficas dos Pacientes com Síndrome de Prader-Willi

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Altura (m)	Peso (Kg)	IMC (Percentil)	GH (mg/Kg/dia)	IGF-I (ng/ml)	TTS (min)	% Eficiência Sono	N1 % TTS	N2 % TTS	N3 % TTS	Latência NREM (min)	Latência REM (min)	Número Microdespertar	Número Despertar	Número Apneia Obstrutiva	Número Apneia Central	Hipopneia	Média SatO ₂
1	F	16,4	1,50	76,1	P99	0,1	204	357,5	74,3	14,4	58,2	13,0	29,0	153,0	22	16	1	0	42	93,0
2	F	4,6	1,00	33,0	P99	0,05		526,0	96,6	1,9	50,0	19,9	7,0	67,5	317	9	45	3	93	86,0
3	M	8,3	1,28	48,2	P99	0,06	48	395,5	86,2	2,3	53,7	23,5	32,5	59,0	16	21	0	7	10	96,0
4	M	9,6	1,25	36,4	P99			467,0	90,8	10,7	56,5	12,5	17,3	127,5	42	22	2	4	51	93,0
5	M	4,4	1,10	34,0	P99	0,06	121	391,0	83,8	6,6	40,9	26,5	1,0	74,0	81	32	24	7	262	87,5
6	M	9,4	1,50	65,7	P99	0,06	531	407,0	89,8	8,1	44,4	14,9	0,4	106,9	22	8	32	0	63	96,0
7	M	8,4	1,40	32,0	P50			410,0	78,7	6,8	61,1	17,3	20,5	113,0	22	28	12	4	29	94,0
8	F	4,9	0,95	15,1	P85		244	312,6	97,7	0,5	68,3	2,6	0,1	43,0	30	9	9	0	63	96,7
9	M	4,4	0,96	17,0	P99	0,1	64	266,0	81,8	1,3	57,5	35,5	23,0	119,0	34	15	0	12	11	93,8
10	M	3,6	1,10	22,2	P99		209	406,2	83,9	0,6	58,6	27,3	14,5	109,5	57	12	11	37	113	87,5
11	M	12,1	1,50	50,8	P95	0,05	662	414,0	94,1	1,8	57,9	18,0	8,5	139,5	48	16	22	2	18	98,9
12	M	12,5	1,57	120,6	P99		163	390,5	97,0	6,4	51,8	19,6	5,0	114,5	181	13	24	2	67	94,0
13	M	13,6	1,45	53,0	P97		106	405,5	85,6	3,3	57,1	17,5	13,5	51,0	9	19	24	9	18	88,0
14	M	12,9	1,54	61,0	P99	0,1	334	378,5	78,4	9,8	48,2	22,6	7,3	114,5	30	24	3	4	21	94,0
15	M	18,1	1,79	133,0	P99		30	390,5	86,0	1,7	59,0	14,6	1,0	215,0	103	22	19	0	111	87,7
16	M	5,0	1,15	25,0	P99	0,1	63	407,0	85,3	12,4	46,0	13,0	10,0	58,5	83	12	0	6	46	93,0
17	F	8,5	1,20	35,9	P99		55	375,0	84,7	10,0	47,5	15,9	2,0	92,0	16	2	0	20	1	92,0

F = feminino; M = masculino; m = metro; Kg = quilograma, IMC – índice de massa corporal; P = percentil, GH = hormônio do crescimento; mg/Kg/dia – miligrama por quilo por dia; IGF-I = fator de crescimento tipo insulina 1; ng/ml = nanograma por mililitro; TTS = tempo total de sono; mim = minutos; % = porcentagem; N1 = estágio 1; N2 = estágio 2; N3 = estágio 3; NREM = sono sem movimentos rápidos dos olhos; REM = sono com movimentos rápidos dos olhos; SatO₂ = saturação de oxihemoglobina

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Allen DB, Carrel AL. Growth hormone therapy for Prader-Willi syndrome: a critical appraisal. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;4:1297-1306.

American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics.* 2002;109:704-712.

American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. 2007.

Brambilla P, Bosio L, Manzoni P, Pietrobelli A, Beccaria L, Chiumello G. Peculiar body composition in patients with Prader-Willi Syndrome. *Am J Clin Nutr.* 1997;65:1369-1374.

Bruni O, Verrillo E, Novelli L, Ferri R. Prader-Willi syndrome: sorting out the relationships between obesity, hypersomnia, and sleep apnea. *Current Opinion in Pulmonary Medicine.* 2010;16:568-573.

Burman P, Ritzén EM, Lindgren AC. Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH. *Endocrine Reviews.* 2001;22:787-799.

Butler MG, Thompson T. Prader-Willi Syndrome: clinical and genetic findings. *Endocrinologist*. 2000;10:3-16(Supl).

Butler JV, Whittington JE, Holland AJ, Boer H, Clarke D, Webb T. Prevalence of, and risk factors for, physical ill-health in people with Prader-Willi Syndrome: a population-based study. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2002;44:248-255.

Caffermann D, McEvoy RD, O'Donoghue F, Lushington KI. Prader-Willi syndrome and excessive daytime sleepiness. *Sleep Med Rev*. 2008;12(1):65–75, 2008.

Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4-year study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1581-1585.

Cassidy SB. Prader-Willi syndrome. *Curr Probl Pediatr*. 1984;14:1-55.

Cassidy SB. Prader-Willi Syndrome. *J Med Genet*. 1997;34:917-923.

Civard C, Vicentini R, Grugni G, Cantello R. Corticospinal physiology in patients with Prader-Willi Syndrome. A transcranial magnetic stimulation study. *Arch Neurol*. 2004;61:1585-1589.

Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *Br Med J [Clin Res]*. 2000;320:1240-1243.

Colmenares A, Pinto G, Taupin P, Giuseppe A, Odent T, Trivin C, Laborde K, Souberbielle J C, Polak M. Effects on growth and metabolism of growth hormone treatment for 3 years in 36 children with Prader-Willi syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2011;75:123-130.

Counter P, Wilson JA. The management of simple snoring. *Sleep Med Rev*. 2004;8(6):433-441.

Crochet S, Fuentealba P, Timofeev I, Steriade M. Selective amplification of neocortical neuronal output by fast prepotentials in vivo. *Cereb Cortex*. 2004;14(10):1110-1121.

Curfs LMG.,Fryns JP. Prader-Willi Syndrome. A review with special attention to cognitive and behavioral profile. *Birth Defects*. 1992;28:99-104.

Damiani D. Uso de hormônio de crescimento na Síndrome de Prader-Willi. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52(2):833-838.

Davies PS, Evans S, Broomhead S, Clough H, Day JM, Laidlaw A, Barnes ND. Effect of growth hormone on height, weight, and body composition in Prader-Willi syndrome. *Arch Dis Child*. 1998;78(5):474-476.

Deane S, Thomson A. Obesity and the pulmonologist. *Arch Dis Child*. 2006;91:188-191.

Di Francesco R C, Fortes F S G, Komatsu C L. Quality of life improvement in children after adenotonsillectomy. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2004;70(6):748-751.

Eiholzer U, Stutz C, Weinmann C, Torresani T, Molinari L, Prader A. Low insulin, IGF-I and IGFBP-3 levels in children with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Eur J Pediatr*. 1998;157:890-893.

Eiholzer U, Nordmann Y, L'Allemand D. Fatal outcome sleep apnea in PWS during the initial phase of growth hormone treatment. A case report. *Horm Res*. 2002;58:24-26(supl 3).

Eiholzer U. Deaths in children with Prader-Willi syndrome. A contribution to the debate about the safety of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *Horm Res*. 2005;63(1):33-39.

Einfeld SL, Kavanagh SJ, Smith A, Evans EJ, Tonge BJ, Taffe J. Mortality in Prader-Willi Syndrome. *Am J Ment Retard.* 2006;111:193--198.

Elmlinger MW, Kühnel W, Weber MM, Ranke MB. Reference ranges for two automated chemiluminescent assays for serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 (IGFBP-3). *Clin Chem Lab Med.* 2004;42(6):654-664.

Festen DAM, Weerd AW, Van Den Bossche RAS, Joosten K, Hoeve H, Hokken-Koelega ACS. Sleep-related breathing disorders in prepubertal children with Prader-Willi syndrome and effects of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4911-4915.

Fisberg M. *A obesidade na infância e adolescência.* São Paulo: Fundação BYK; 1995.

Fisher BJ, Carlo WA, Doershuk CF. Pulmonary function from infancy through adolescence. In: *Pulmonary Physiology: Fetus, newborn, child and adolescent*, editors. London: Lea & Febiger; 1990. p. 421-445.

Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4183-4197.

Gozal D, Capdevila OS, Crabtree VM, Serpero LD, Witcher LA, Kheirandish-Gazal. Plasma IGF-1 levels and cognitive dysfunction in children with obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine*. 2009;10:167-173.

Greenswag LR. Adults with Prader-Willi syndrome. A survey of 232 cases. *Rev Med Child Neurol*. 1987;29:145-152.

Grugni G, Livieri C, Corrias A, Sartorio A, Grino A. Genetic obesity study group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Death during GH therapy in children with Prader-Willi Syndrome: description of two new cases. *J Endocrinol Invest*. 2005;20(6):554-557.

Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy S. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics*. 2001;108(5):1-5.

Haqq AM, Stadler DD, Jackson RH, Rosenfeld RG, Purnell JQ, La Franchi SH. Effects of growth hormone on pulmonary function sleep quality, behavior, cognition, growth velocity, body composition, and resting energy expenditure in Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(5):2206-2212.

Hill S, Giulio T. Modeling sleep and wakefulness in the thalamo cortical system. *J Neurophysiol*. 2005;93:1671-1698.

Holland AJ, Treasure J, Coskeran P, Dallow J. Characteristics of the eating disorder in Prader-Willi syndrome: implications for treatment. *J Intellect Disabil Res.* 1995;39:373-381.

Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, Greenberg F. Prader-Willi Syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics.* 1993;91(2):398-402.

Höybye C, Agneta H, Hans J, Marja T. Metabolic profile and body composition in adults with Prader-Willi syndrome and severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3590-3597.

Höybye C. Five-years growth hormone (GH) treatment in adults with Prader-Willi Syndrome. *Acta Paediatr.* 2007;96:410-413.

Jasper HH. The ten Twenty Electrode System of the International Federation. *Electroenceph Clin Neurophysiol.* 1958;10:371-375.

Jiang YH, Wauki K, Liu Q, Bressler J, Pan Y, Kashork CD, Shaffer LG, Beaudet A. *BMC Genomics.* 2008; 9:50.

Klish WJ. Childhood obesity: pathophysiology and treatment. *Acta Paediatr Jpn.* 1995;37:1-5.

Kuo J Y, Ditchekenian V, Manna T D, Kuperman H, Damiani D, Setian N. Síndrome de Prader-Willi: Aspectos Metabólicos Associados ao Tratamento Com Hormônio de Crescimento. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51/1.

L'Allemand D, Eiholzer U, Rousson V, Girard J, Blum W, Torresani T, Gasser T. Increased adrenal androgen levels in patients with Prader-Willi syndrome are associated with insulin, IGF-I, and Leptin, but not with measures of obesity. *Horm Res.* 2002;58:215-222.

Lin HY, Lin SP, Lin CC, Tsai LP, Chen MR, Chuang CK, Huang CYI. Polysomnographic characteristics in patients with Prader-Willi Syndrome. *Pediatr Pulmonology.* 2007;42:881-887.

Lindgren A, Hagenäs L, Müller J, Blichfeldt S, Rosemborg M, Brismar T, Ritzén EM. Growth hormone treatment of children with Prader-Willi Syndrome affects linear growth and body composition favourably. *Acta Paediatr.* 1998;87:28-31.

Marcus CL, Omlin KJ, Basinki DJ, Baile SL, Rachal AB, Von Pechmann WS, Keens TG, Ward SLD. Normal polysomnographic values for children and adolescents. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146:1235-1239.

Marcus CL. Concerns regarding the pediatric component of the AASM clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(6):607.

Martinelli Junior CE, Oliveira CRP, Brito AVO, Costa FO, Silva PRC, Serpa MG, Aguiar-Oliveira MH. Diagnóstico da deficiência de hormônio de crescimento, a rigor de IGF-1. *Arq Bras EndocrinolMetab*. 2002;46(1):27-33.

Miller J, Silverstein J, Shuster J, Driscoll DJ, Wagner M. Short-term effects of growth hormone in sleep abnormalities in Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:413-417.

Miller JL, Shuster J, Theriaque D, Driscoll DJ, Wagner M. Sleep disordered breathing in infants with Prader-Willi syndrome during the first 6 weeks of growth hormone therapy: a pilot study. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(5):448-453.

Meyer SE, Whitman BY, Carrel AL, Moerchn V, Bekx MT, Allen DB. Two years of growth hormone therapy in young children with Prader-Willi syndrome: physical and developmental benefits. *Am J Med Genet*. 2007;143(Part A):443-448.

Nevsimalova S, Vankova J, Stepanova I, Seemanova E, Mignot E, Nishino S. Hypocretin deficiency in Prader-Willi syndrome. *Eur J Neuro*. 2005;12(1):70-72.

Nixon GM, Brouillette RT. Sleep and breathing in Prader-Willi Syndrome. *Pediatric Pulmonology*. 2002;34:209-219.

Nixon GM, Rodda CP, Davey MJ. Longitudinal association between growth hormone therapy and obstructive sleep apnea in child with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:29-33.

Obata K, Sakazume S, Yoshino A, Murakami N, Sakuta R. Effects of 5 years growth hormone treatment in patients with Prader-Willi Syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16(2):155-162.

Park MJ, Kim HS, Kang JH, Kim DH, Chung CY. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-I, free IGF-I, IGF binding protein (IGFBP)-I, IGFBP-3 and insulin in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1999;12:139-44.

Pinto JA. Ronco e apneia do sono. In: Costa SS, Cruz OLM, Oliveira JAA, editores. *Otorrinolaringologia: princípios e prática*. Porto Alegre: Artmed Editora SA; 2008. 805-821.

Prader A, Labhart A, Willi H. Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptochismus und Oligophrenie nach myotonisiertem Zustand im Neugeborenenalter. *Schweiz Med Wochenschr*. 1956;86:1260-1261.

Radetti G, Ghizzoni L, Paganini c, Iughetti L, Caselli G, Brenasconis S. Insulin pulsatility in obese and normal prepubertal children. *Horm Res.* 1998;50(2):78-82.

Rasmussen MH. Obesity, growth hormone and weight loss. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2010;316:147-153.

Riedl S, Blumel P, Zwiauer K, Frisch H. Death in two female Prader-Willi Syndrome patients during the early phase of growth hormone treatment. *Acta Paediatr.* 2005;94(7):974-977.

Sacco M, Di Giorgio G. Sudden death in Prader-Willi Syndrome during growth hormone therapy. *Horm Res.* 2005;63(1):29-32.

Silva RS. Introdução ao estagiamento do sono humano. *Brazilian Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology.* 1996;3(2):187-199.

Sinnema M, Maaskant MA, Lantman-de-Valk HMJVS, Nieuwpoort ICV, Drent ML, Curfs LMGI. Physical health problems in adults with Prader-Willi Syndrome. *Am J Med Genet Part A.* 2001;155:2112-2124.

Spielman AJ, Thorpy MJ, Sher A. Sleep in the Prader-Willi syndrome. *Arch Neurol.* 1985;42:110.

Stafler P, Wallis C. Prader-Willi syndrome: who can have growth hormone?
Arch Dis Child. 2008;93:341-345.

Strollo PJ, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.*
1996;334(4):99-104.

Thacker MJ, Hainline B, ST Dennis-Feezle L, Johnson NB, Pescivitz OH.
Growth failure in Prader-Willi syndrome is secondary to growth hormone
deficiency. *Horm Res.* 1998;49:216-220.

Trotter MI, D'Souza AR, Morgan DW. Simple snoring: current practice. *J*
Laryngol Otol. 2003;117(3):164-168.

Vela Bueno A, Kales A, Soldatos CR, et al. Sleep in the Prader-Willi
syndrome: clinical and polygraphyc findings. *Arch Neurol.* 1984;41:294-296.

Verrillo E, Brini O, Franco P, Ferri R, Thiriez G, Pavone M, Petone A,
Paglietti MG, Crinò A, Cutrera R. Analysis of NREM sleep in children with
Prader-Willi syndrome and the effect of growth hormone treatment. *Sleep*
Medicine. 2009;10:646-650.

Vgontzas AN, Bixler EO, Kales A, Vela-Bueno A. Prader-Willi syndrome:
effects of weight loss on sleep-disordered breathing, daytime sleepiness and
REM sleep disturbance. *Acta Paediatr Scand.* 1995;84:813-814.

Ward SL, Marcus CL. Obstructive sleep apnea in infants and young children. *J Clin Neurophysiol.* 1996;13:198-207.

Whitman B, Myers S, Carrel A, Allen D. The behavior impact of growth hormone treatment for children and adolescents with Prader-Willi Syndrome: a 2-year controlled study. *Pediatrics.* 2002;109:E35.

Wiegand L, Zwilich CW. Obstructive Sleep Apnea. In: Bone RC, editors. *Disease-a-Month.* St. Louis: Mosby Year Book; 1994. v. 4, p. 199-252.

Williams K, Scheimann A, Sutton V, Hayslett E, Glaze DG. Sleepness and sleep disordered breathing in Prader-Willi syndrome: relationship to genotype, growth hormone therapy, and body composition. *J Clin Sleep Med.* 2008;4:111-118.

Zanella S, Watrin F, Mebarek S, Marly F, Roussel M, Gire C, Diene G, Tauber MMuscatelli F, Hilaire G. Necdin plays a role in the serotonergic modulation of the mouse respiratory network: implication for Prader-Willi syndrome. *J Neurosci.* 2008;28:1745-1755.