Caroline de Gouveia Buff Passone

**Impacto do uso de somatropina sobre o crescimento, composição corporal e o desenvolvimento na síndrome de Prader Willi:
revisão sistemática e metanálise**

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

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Durval Damiani

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.
A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Passone, Caroline de Gouveia Buff
Impacto do uso de somatropina sobre o
crescimento, composição corporal e o desenvolvimento
na síndrome de Prader Willi : revisão sistemática e
metanálise / Caroline de Gouveia Buff Passone. --
São Paulo, 2021.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Pediatria.

Orientador: Durval Damiani.

Descritores: 1.Síndrome de Prader-Willi 2.Hormônio
do crescimento 3.Terapêutica 4.Estatura
5.Crescimento 6.Composição corporal 7.Cognição
8.Qualidade de vida

USP/FM/DBD-116/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os pacientes com Síndrome de Prader-Willi que passaram pela minha vida e seus familiares.

**“Como sou pouco e sei pouco, dou o pouco que me cabe
me dando por inteiro”**

Ariano Suassuna

AGRADECIMENTOS

À Deus

Ao meu querido marido Thiago Passone, meus filhos Matheus e Victor

Aos meus pais Selma e Jorge

Aos meus avós: Maria da Conceição, João Eugenio (em memória), Walter (em memória) e Assunta (em memória)

À minha família: Pammela, Luis, Nuno Felipe, Nina Luiza, Nayara, Fábio, Manuela, Olivia, Maria Jose e Dinei

Ao meu orientador e inspirador: Dr Durval Damiani

À orientação primorosa do Dr Wanderlei Bernardo

Ao grande acolhimento, orientação do querido Prof Dr Michel Polak do Hospital Necker Enfants Malades- Paris

À toda equipe do Ambulatório de Prader Willi do Instituto da Criança, em especial a Dra Ruth Rocha franco, a Dra Simone Ito, Dra Thays e nutricionista Larissa Badini Matar)

À todos os pacientes portadores de Síndrome de Prader Willi e suas famílias

À equipe de Endocrinologia Pediátrica do Instituto da Criança. À todos os queridos residentes e complementados. Aos queridos mestre Dr Hamilton Menezes, Dr Hilton Kuperman, Dra Thais Della Manna, Dra Leandra Steinmetz e Dra Louise Cominato.

Normatização adotada

Padrão Vancouver

Esta dissertação 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. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e Siglas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Abstract

1- INTRODUÇÃO-----	1
2- JUSTIFICATIVA-----	4
3- HIPÓTESES-----	4
4- OBJETIVOS-----	4
5- MÉTODOS -----	5
6- RESULTADOS-----	6
6.1 ESTUDOS RANDOMIZADOS	
6.2 ESTUDOS NÃO-RANDOMIZADOS	
6.3 DESFECHOS	
6.3.1. ZE- ESTATURA	
6.3.2. VELOCIDADE DE CRESCIMENTO	
6.3.3. Z- IMC	
6.3.4. PORCENTAGEM DE MASSA GORDA	
6.3.5. MASSA MAGRA	
6.3.6. CIRCUNFERÊNCIA DA CABEÇA	
6.3.7. COGNIÇÃO, COMPORTAMENTO, DESENVOLVIMENTO MOTOR/ FORÇA MUSCULAR E QUALIDADE DE VIDA	
6.3.8. EVENTOS ADVERSOS	
7- DISCUSSÃO-----	19
8- CONCLUSÕES -----	22
9- ANEXOS-----	24
10- REFERÊNCIAS-----	25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BSID-II	- Bayley Scales of Infants II
AIMS	-Infant Muscle Strength Meter
CSBQ	-Children's Social Behavior Questionnaire
DBC	- Developmental Behavior Checklist of Children with intellectual disability
DP	- Desvio-Padrão
DGH	- Deficiência de hormônio de crescimento
DUX25	- Dutch Children Quality of Life Questionnaire
DUXSPW	- Dutch SPW Children Quality of Life Questionnaire
DXA	- Densitometria Óssea
ERC	- Estudo randomizado controlado
GH	- Hormônio de crescimento
GMFM	- Gross Motor Function Measure
IMC	- Índice de Massa Corpórea
IC	- Intervalo de confiança
IGF-1	- Insulin-like growth factor 1
IGFBP3	-Insulin-like growth factor binding protein 3-
KIGS	- Pfizer International Growth Study
QI	- Quociente de inteligência
rhGH	- hormônio de crescimento recombinante
Rob	-Risk of Bias Cochrane Tool
SPW	- Síndrome de Prader-Willi
NOS	- New Castle Ottawa Scale
NRCTS	- estudo randomizado não controlado
VABS-II	- Adaptive Behavior Composite Score
KBIT-2	- Kaufman Brief Intelligence Test Second Edition
WISC- R	- Wechsler Intelligence Scale for Children
WPPSI-R	- Weschsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised
WHO	- World Health Organization
ZE- Estatura	- Z- escore- estatura

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Fases nutricionais e respectivas características clínicas na SPW

Quadro 2 – Descrição dos estudos randomizados controlados incluídos relativos ao uso de rhGH

Quadro 3 – Descrição dos estudos não randomizados incluídos relativos ao uso de rhGH

Quadro 4- Resultados relativos a cognição, comportamento, desenvolvimento motor/força muscular e qualidade de vida

Quadro 5 – Qualidade de evidência de análise do uso de rhGH em relação a estatura, velocidade de crescimento, %massa gorda, desvio-padrão de massa magra e circunferência da cabeça nos estudos randomizados (GRADE pro)

Quadro 6 – Qualidade de evidência de análise do uso de rhGH em relação a estatura, IMC, %massa gorda e efeitos adversos nos estudos não-randomizados

LISTA DE FIGURAS

Figura 1—Prisma flow chart- Seleção dos artigos

Figura 2—Diferença entre o grupo em uso de rhGH e sem tratamento em relação a ZE- Estatura nos estudos randomizados (RevMan 5.3)¹

Figura 3— Diferença ao longo do tratamento com rhGH em relação a ZE-Estatura nos estudos não-randomizados

Figura 4— Diferença entre o grupo em uso de rhGH e sem tratamento em relação velocidade de crescimento nos estudos randomizados (RevMan 5.3)¹

Figura 5— Diferença entre o grupo em uso de rhGH e sem tratamento em relação ao índice de massa corpórea (Z-IMC) nos estudos randomizados (RevMan 5.3)¹

Figura 6— Diferença ao longo do tratamento com rhGH em relação a Z-IMC (RevMan) nos estudos não-randomizados

Figura 7— Diferença entre o grupo em uso de rhGH e sem tratamento em relação à porcentagem de massa gorda nos estudos randomizados (RevMan 5.3)¹

Figura 8— Diferença ao longo do tratamento com rhGH em relação à porcentagem de massa gorda nos estudos não-randomizados (RevMan 5.3)¹

Figura 9— Diferença entre o grupo em uso de rhGH e sem tratamento em relação à massa magra nos estudos randomizados (SDS e kg) (RevMan 5.3)¹

Figura 10— Diferença entre o grupo em uso de rhGH e sem tratamento em relação à circunferência da cabeça (cm) (RevMan 5.3)¹

Figura 11— Eventos adversos ao longo do tratamento com rhGH nos estudos não-randomizados (RevMan 5.3)¹

Resumo

Passone CGB. *Impacto do uso de somatropina sobre o crescimento, composição corporal e o desenvolvimento na síndrome de Prader Willi*: revisão sistemática e metanálise [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: O tratamento com hormônio do crescimento recombinante (rhGH) é atualmente recomendado em pacientes com síndrome de Prader-Willi (SPW). **Objetivos:** Avaliar o impacto do uso de rhGH como tratamento para a SPW. **Método:** Foi realizada uma revisão sistemática e, quando possível, meta-análise para os seguintes resultados: crescimento, índice de massa corpórea, composição corporal, função cognitiva, qualidade de vida, desenvolvimento motor / força, comportamento e efeitos adversos. Foram incluídos todos os pacientes com SPW, com todos os tipos de defeitos genéticos; com ou sem deficiência de hormônio de crescimento; que participaram de estudos de rhGH realizados na infância e adolescência. As bases de dados utilizadas foram MEDLINE, Embase e Cochrane Central. **Resultados:** Em 16 estudos randomizados controlados, o grupo tratado teve uma melhora na altura (ZE- Estatura 1,67 DP; 1,54-1,81); Z-IMC (-0,67 DP; -0,87- -0,47) ; massa magra de 2,03DP (IC95% -1,34- 2,71) e proporção de massa gorda (-6,5%DP; -8,46- -4,54) em comparação ao grupo controle. Dentre os estudos não randomizados o grupo tratado teve uma melhora de altura de 1,52 DP (IC95% -0,86;2,16) e uma redução significativa na porcentagem de massa gorda (-8,39%; IC95% -14,53; -2,25). Os dados sobre cognição não puderam ser agregados, mas a maioria dos estudos mostrou dados favoráveis. **Conclusão:** Com base em evidências de alta qualidade, o tratamento com rhGH favoreceu a melhora da estatura, composição corporal e IMC, modificando a história natural da doença; O tratamento com rhGH também pode estar implicado na melhora da cognição e do desenvolvimento motor sobretudo em pacientes abaixo de 2 anos portadores de SPW.

Descritores: Síndrome de Prader-Willi; Hormônio do crescimento; Terapêutica; Estatura; Crescimento; Composição corporal; Cognição; Qualidade de vida.

Abstract

Passone CGB. *Growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome patients: systematic review and meta-analysis* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

Background: Growth hormone (rhGH) treatment is currently recommended in Prader-Willi syndrome (PWS) patients. **Objectives:** To evaluate the impact of the use of rhGH as a treatment for PWS. **Method:** We performed a systematic review and, where possible, meta-analysis for the following outcomes: growth, body mass index, body composition, cognitive function, quality of life, head circumference, motor development/strength, behaviour and adverse effects. We included all PWS patients, with all types of genetic defects and with or without GH deficiency, who participated in rhGH studies performed in infancy, childhood and adolescence, that were either randomized clinical trials (double-blinded or not) or non-randomized controlled studies (cohort and before and after studies). The databases used were MEDLINE, Embase and Cochrane Central. **Results:** In 16 RCTs, the treated group had an improvement in height (1.67 SDS; 1.54-1.81); Z-BMI (-0.67 SDS; -0.87- -0.47) and fat mass proportion (-6.5%; -8.46- -4.54) compared to the control group. Data about cognition could not be aggregated. **Conclusion:** Based on high quality evidence, rhGH treatment favoured an improvement of stature, body composition and BMI, modifying the disease's natural history; rhGH treatment may also be implicated in improved cognition and motor development in PWS patients at a young age.

Descriptions: Prader-Willi syndrome; Growth hormone; Therapeutics; Body height; Growth; Body Composition; Cognition; Quality of life.

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma doença genética rara que cursa com um quadro grave de obesidade entre crianças e adolescentes. A prevalência varia segundo a literatura entre 1/10.000 a 1/30.000 nascidos vivos, não existindo dados epidemiológicos brasileiros ¹. A síndrome acomete ambos os sexos igualmente e tem como etiologia a ausência de expressão de genes da região 15q11-13 do alelo paterno. ^{1,2} Essa condição pode ser causada por deleção do cromossomo paterno (65-75%), dissomia uniparental materna (20-30%) e defeito de *imprinting* (1-3%). A determinação da etiologia genética é importante para o aconselhamento genético, uma vez que, no caso de defeito de *imprinting*, existe risco de 50% de recorrência da síndrome no segundo filho e, nas demais formas de SPW, o risco de recorrência é menor que 1%. ¹

A SPW acomete diversos sistemas, porém sua principal característica é a hipotonia durante toda a vida. O lactente apresenta-se com hipotonia muscular marcante no período neonatal e dismorfismos, como: mãos e pés pequenos, lábios superiores finos, olhos amendoados, ponte nasal estreita e baixa estatura. Estes pacientes desenvolvem atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e distúrbios endocrinológicos variados. ²

A hiperfagia constitui outra característica marcante da síndrome, entretanto, não acontece em todas as fases da vida. As fases nutricionais da SPW foram descritas por Miller (Quadro 1). ²

Fases	Média de idade	Característica Clínica
0	Pré-natal – nascimento	Redução de movimento fetal e peso de nascimento menor que os irmãos
1a	0 a 9 meses	Hipotonia intensa com dificuldade de alimentação e apetite reduzido
1b	9 a 25 meses	Aumento de apetite e melhora da alimentação; crescimento adequado
2a	2,1 a 4,5 anos	Aumento de peso sem aumento de apetite ou excesso de calorias
2b	4,5 a 8 anos	Aumento de apetite e de ingesta calórica, mantendo saciedade
3	Acima de 8 anos até a idade adulta	Hiperfagia sem saciedade
4	Idade adulta	Alguns conseguem recuperar a saciedade

Quadro 1 – Fases nutricionais e respectivas características clínicas da SPW

Os principais distúrbios hormonais que acometem a SPW estão relacionados a alteração hipotalâmica / hipofisária, como a deficiência de hormônio de crescimento, hipotireoidismo, hipocortisolismo e hipogonadismo.¹

A deficiência de hormônio de crescimento (DGH) ocorre em 40-100% das crianças portadoras da Síndrome de Prader-Willi.³ No banco de dados internacional KIGS (Pfizer International Growth Study), em um grupo com 424 crianças com SPW, a DGH foi detectada em 74%.⁴ Geralmente, baixas concentrações de IGF-1 (insulin-like growth factor 1) e IGFBP3 (insulin-like growth factor binding protein 3) também são encontradas na síndrome.^{3,4}

A secreção de GH depende da idade, e sua deficiência parece ser um processo evolutivo. Nesse sentido, as crianças mais jovens com SPW têm a secreção hipotalâmica do hormônio de liberação de GH prejudicada, mas com uma reserva hipofisária de GH normal. Outro ponto crítico está relacionado à presença concomitante da obesidade, que é caracterizada por si pela secreção reduzida de GH. Uma maior prevalência de DGH é detectada em crianças com SPW obesas em comparação com indivíduos não obesos.⁵ A combinação de concentrações reduzidas de GH e IGF-I indicam a presença de uma disfunção do eixo GH / IGF-I na grande maioria dos pacientes. Estes fatos corroboram para a introdução de somatropina/rhGH, sem a comprovação da deficiência deste por teste de estímulo/provocação, segundo recentes protocolos de tratamento.⁵

Além da deficiência de hormônio de crescimento relatada na literatura, a grave obesidade, com aumento de massa gorda, impulsionou os primeiros estudos do uso de rhGH nestes pacientes. Diversas publicações surgiram buscando compreender o impacto desta medicação sobre diversos parâmetros na síndrome, tais como: estatura, índice de massa corpórea, composição corpórea, desenvolvimento cognitivo/motor e eventos adversos.^{6,7}

Uma vez que a história natural da SPW é o aumento progressivo da massa gorda com a idade, a melhora da composição corporal foi uma das principais razões para a aprovação do tratamento com rhGH em muitos países. Esta melhora, associada a um estilo de vida saudável, é capaz de afetar a morbidade e mortalidade relacionadas à doença, já que a obesidade está entre as principais causas de óbito destes pacientes.^{6,7,8} Diversos estudos buscaram mostrar a mudança da composição corporal desde a infância até a vida adulta, alguns deles relatando um aumento de 25-40% na massa magra, além do

esperado impacto na estatura final dos pacientes.^{9,10,11,12,13}

Outra razão, recentemente abordada, para o tratamento é o efeito positivo do rhGH sobre os marcadores de desenvolvimento destes pacientes, como o quociente de inteligência (QI) verbal, comunicação adaptativa, habilidade de cognição e de linguagem.^{14,15,16,17}

A melhora no tônus muscular e nas habilidades motoras é também citada relevante na indicação do tratamento com rhGH. Sem o hormônio, estudos relatam redução de 25-37% da massa muscular, não apenas pela deficiência de GH, mas também por anormalidades estruturais e funcionais.^{17,18} Tratando-se de uma doença crônica, também o impacto do tratamento sobre a qualidade de vida deve ser avaliado.¹⁹

Os principais eventos adversos relativos ao uso de rhGH foram discutidos em uma publicação francesa, após 15 anos de aprovação do tratamento para a SPW no continente europeu, e a conclusão foi de que a relação benefício /risco foi positiva.²⁰

A grande preocupação na SPW em relação ao rhGH é o risco de piora da apneia obstrutiva do sono, cuja prevalência é elevada nestes pacientes. Eles apresentam aumento de apneias centrais, como também apneias do tipo obstrutiva, relacionada a hipotonia, hipertrofia de amígdalas e adenoides, e/ou obesidade.^{21,22} É sabido que o rhGH aumenta o volume do tecido linfóide nas amígdalas e adenoides no início do tratamento, o que pode estar associado à ocorrência de alterações respiratórias na SPW durante o uso. Portanto, recomenda-se a realização de polissonografia nas crianças com SPW como triagem de qualquer desordem respiratória antes da introdução do hormônio em pacientes com idade acima de 2 anos ou inferior a 2 anos com obesidade associada (IMC>+2DP). Remoção de amígdalas e / ou adenoides, tratamento de refluxo ou introdução de uma pressão contínua durante a noite (CPAP) podem ser necessárias antes de iniciar o rhGH.^{1,2,22}

Foram notificadas mortes inesperadas de indivíduos com SPW em tratamento com rhGH, entretanto, não foi possível vincular diretamente o uso de rhGH às mortes, tendo em vista a ocorrência de eventos semelhantes relatados em indivíduos sem tratamento.^{20,23}

A tolerabilidade de rhGH por pacientes pediátricos e adultos com SPW parece alta. Para crianças tratadas com rhGH e seguidas em pesquisas de pós-

comercialização de fase 4, a taxa de efeitos colaterais relatada que leva à cessação do tratamento em geral é baixa. O entusiasmo dos pais de crianças com SPW para terapia com rhGH sugere que a parada precoce de tratamento é menor do que em outros pacientes que utilizam rhGH em condições como baixa estatura idiopática, síndrome de Turner e crianças que nascem pequenas para a idade gestacional.²⁴

Apesar de uma vasta literatura mostrando diversos aspectos do hormônio de crescimento, este tratamento ainda não é incorporado pela saúde pública de muitos países como o Brasil e o Canadá. Não há uma revisão sistemática e metanálise buscando avaliar os desfechos de estatura, índice de massa corpórea, cognição, desenvolvimento motor, comportamento e qualidade de vida; além dos efeitos adversos associados ao uso da medicação.

2. JUSTIFICATIVA

É necessária a realização de uma metanálise visando avaliar os benefícios e efeitos adversos relativos ao uso do hormônio de crescimento em crianças portadoras da SPW.

3. HIPÓTESE

Pode haver uma melhoria de dados antropométricos, composição corporal, cognição, comportamento, força muscular e na qualidade de vida dos pacientes com SPW tratados com rhGH.

4. OBJETIVOS

Avaliar o uso de rHGH nos portadores de SPW através de uma revisão sistemática seguida de metanálise em relação aos seguintes desfechos:

Desfechos Primários

- Crescimento
- Índice de massa corpórea (IMC)
- Composição corporal (proporção- massa magra e massa gorda)
- Cognição

Desfechos Secundários

- Comportamento

- Desenvolvimento motor/Força muscular
- Qualidade de vida
- Eventos adversos

5. MÉTODO

A busca por evidências sobre a eficácia da somatropina na SPW foi realizada através de uma revisão sistemática com base no checklist PRISMA (<http://prisma-statement.org/prismastatement/Checklist.aspx>).

O estudo foi registrado na base PROSPERO (CRD42019140295) antes de ser iniciado. As bases de dados utilizadas foram: MEDLINE (via Pubmed), Embase e Cochrane com as seguintes estratégias de busca:

Medline (via Pubmed): (Prader Willi Syndrome OR Prader Labhart Willi Syndrome OR Labhart Willi Prader Fanconi Syndrome OR Royer Syndrome) AND (Human Growth Hormone OR hGH OR Somatotropin OR Somatropin OR Serostim OR Zomacton OR Cryo-Tropin OR Recombinant Human Growth Hormone AND (Mammalian) OR r-hGH-M OR r-hGH AND (m) OR Humatrope OR Umatrope OR Maxomat OR Norditropin OR Nutropin OR Omnitrope OR Saizen OR Genotropin OR Genotonorm)

Embase:(Prader Willi Syndrome OR Prader Labhart Willi Syndrome OR Labhart Willi Prader Fanconi Syndrome OR Royer Syndrome) AND (Human Growth Hormone OR hGH OR Somatotropin OR Somatropin OR Serostim OR Zomacton OR Cryo-Tropin OR Recombinant Human Growth Hormone AND (Mammalian) OR r-hGH-M OR r-hGH AND (m) OR Humatrope OR Umatrope OR Maxomat OR Norditropin OR Nutropin OR Omnitrope OR Saizen OR Genotropin OR Genotonorm)

Cochrane: (Prader Willi Syndrome OR Prader Labhart Willi Syndrome OR Labhart Willi Prader Fanconi Syndrome OR Royer Syndrome) AND (Human Growth Hormone)

Foram avaliados todos os artigos (sem restrição temporal ou de idioma) na SPW por dois autores independentes e de forma cega até agosto de 2019. Primeiramente foram selecionados os estudos por título e posteriormente por resumo atendendo aos critérios de elegibilidade. Em caso de duvida entre os

dois autores independentes, um terceiro autor com maior experiência era solicitado para decisão dos artigos. Os trabalhos escolhidos tiveram seus textos completos acessados para a extração de dados e para avaliação de vieses. No processo de seleção, foi construída um quadro de características dos estudos escolhidos com os seguintes itens: autor, ano de publicação, desenho de estudo e desfecho avaliado. Posteriormente, os estudos foram divididos conforme o desenho.

Foram incluídos estudos realizados no lactente, infância, adolescência e na vida adulta que se referiam à fase de infância e adolescência que fizeram uso de somatropina por no mínimo 6 meses. Foram excluídos pacientes apenas tratados na vida adulta.

Foram excluídas também as revisões narrativas, revisões de estudos observacionais, protocolos de revisões sistemáticas, resumos de congresso, e que apenas mencionavam o uso de rhGH nos pacientes de forma isolada; e estudos cujo texto completo não estava disponível.

Os desfechos de eficácia e segurança analisados foram:

- crescimento (estatura e perímetro cefálico): medido pelo desvio-padrão de altura (DP) segundo World Health Organization (WHO) e/ou curva da SPW; velocidade de crescimento: centímetros/ano ou desvio-padrão.^{25,26,27,28}

- índice de massa corpórea: através do desvio-padrão de IMC (Z) de acordo com a curva WHO ou em m^2/kg .²⁵

- composição corpórea: em porcentagem de massa gorda ou desvio padrão de massa magra medido por densitometria ou quilograma (DXA Hologic).

- cognição e comportamento: todos os tipos de questionários validados

- força muscular/desenvolvimento motor: todos os tipos de instrumentos validados

- qualidade de vida todos os tipos de questionários validados

- eventos adversos: alterações no sono, escoliose, diabetes, entre outros e mortalidade.

Os artigos foram divididos em randomizados e não randomizados (“antes e depois” e série de casos). O risco de vieses dos estudos foi avaliado individualmente. Para os ERC foi utilizada a ferramenta Risk Bias Cochrane Tool (Rob) e a escala Jadad; para os estudos antes e depois” foi usada a escola New

Castle Ottawa Scale (NOS) e a ferramenta do Instituto Joanna Briggs para a avaliação de série de casos.^{29,30}

Essas escalas avaliam o risco de vieses dos estudos sendo as principais variáveis analisadas nos estudos randomizados relacionados a forma de randomização, tipo de cegamento (do paciente, do pesquisador e equipe), ao cálculo do tamanho amostral e da intenção de tratamento, as características de seleção e prognósticas dos pacientes, à interrupção precoce e à perda de pacientes. Nos estudos não randomizados as escalas avaliam características associadas aos critérios de inclusão, ao método diagnóstico, a forma como é feita a medida do desfecho, à informação clínica, aos desfechos analisados e à análise estatística

Para a expressão dos resultados foram utilizadas as seguintes medidas para variáveis contínuas: médias e/ou medianas com desvio ou erro padrão, diferença de médias e nível de significância de 95%. Para as variáveis categóricas: números absolutos de eventos, risco absoluto de eventos, diferença de riscos e nível de significância de 95%.³¹

A meta-análise foi realizada utilizando-se o software Revman 5.3, para as variáveis contínuas e categóricas, com a expressão de resultados através de "forest plot", utilizando-se os modelos de análise fixo ou randômico. O modelo randômico foi utilizado na presença de heterogeneidade elevada (>50%), medida pelo teste de Egger. Na presença de inconsistência, análises adicionais de sensibilidade foram realizadas para a redução da heterogeneidade.³²

As considerações GRADE foram usadas para avaliar a qualidade de evidência dos dados para cada resultado considerando as limitações do estudo, consistência do efeito, imprecisão, indireto e viés de publicação.³³

6. RESULTADOS

Na busca de evidências foram selecionados pelo título e resumo 463 artigos relativos ao tratamento com hormônio de crescimento na SPW. Destes, 54 foram acessados por atenderem aos critérios de elegibilidade para análise do texto completo. Foram excluídos 18 estudos pelos motivos descritos no Anexo 1. Assim, após esta avaliação, 36 estudos foram incluídos para a metanálise.

Figure 1 - PRISMA flow chart detailing selection of studies included in the meta-analysis.

Figura 1—PRISMA flow chart- Seleção dos artigos incluídos na metanálise

6.1 Estudos randomizados

Foram selecionados 16 estudos randomizados controlados (ERC) de acordo com os critérios de inclusão. Destes, em apenas nove estudos foi possível realizar a metanálise dos dados para a avaliação do uso do rhGH. As variáveis que permitiram a análise foram: estatura (ZE- Estatura), índice de massa corpórea (Z-IMC), porcentagem de massa gorda (%), massa magra (DP), perímetro cefálico (DP) e velocidade de crescimento (cm). Para a avaliação de cognição nos pacientes com SPW foram utilizados diferentes questionários o que não tornou possível a avaliação conjunta dos dados. O mesmo ocorreu com o desfecho comportamento. Em relação ao desfecho qualidade de vida houve apenas 1 estudo encontrado. Relativo à força muscular foram encontrados apenas 3 estudos com abordagens diversas. Todos estes estudos estão descritos na Quadro 2.

Autor/ano	Idade	n rhGH/ Controle	Dose de rhGH	Período (anos)	País	Jadad	Desfecho
Bakker NE 2015 ³⁵	6 meses a 14 anos	12/16	1 mg/m2/dia	2	Holanda	4	ZE-Estatura e composição corpórea (%gordura corporal e DP-Massa magra).
Bakker NE 2015 ¹⁸	6-14 anos	11/8	1 mg/m2/dia	2	Holanda	3	Qualidade de vida (questionários DUX25 e DUXPW)
de Lind van Wijngaarden RF 2010 ³⁶	4,9±3.0 anos (<3	29/21	1 mg/m2/dia	1;2	Holanda	5	ZE-Estatura, Z-IMC, composição corpórea (%gordura corporal)

	anos e > 3 anos)						
Böhm B 2015 ³⁷	3-11 anos	19	0,033 mg/kg/dia	2	Suécia	1	Comportamento (teste específico para o estudo) e Cognição (Raven's Standard Progressive Matrices Test, Arthur's adaptation of Leiter's Performance Scale; SPIQ test, Terman's Scale of Intelligence, Bender Gestalt test, Harris Draw-a-man)
Lo ST 2015 ³⁸	3,5-14 anos	24/18	1 mg/m2/dia	1;2	Holanda	3	Comportamento: questionários DBC e CSBQ
Lo ST 2015 ³⁹	3,5-14 anos	41/34	1mg/m2/dia	1;2	Holanda	3	VABS-II, Função cognitiva: BSID II, WPPSI-R
Reus L 2014 ⁴⁰	12.9±7.1 meses	10/12	1 mg/m2/dia	2	Holanda	5	Espessura muscular através de ultrassom, força muscular (Infant Muscle Strength meter) e performance motora (GMFM)
Reus L 2013 ⁴¹	12.9±7.1 meses	10/12	1 mg/m2/dia	2	Holanda	5	Cognição (BSID-II) e função motora (GMFM)
Siemensma EP et al 2012 ⁴²	3,5-14 (média 7,4 anos)	29/21	1 mg/m2/dia	2	Holanda	3	Questionários WISC- R e WPPSI-R
Festen DA 2008 ⁸	3-14 anos	25/25	1 mg/m2/dia	2	Holanda	3	ZE-Estatura, composição corpórea (% gordura corporal, DP-Massa magra), perímetro cefálico (ZE)
Festen DA 2008 ¹⁷	Grupo I: 2-3 anos C: 1-5 anos	20/22	1 mg/m2/dia	1	Holanda	3	Desenvolvimento motor e mental (BSID-II).
Myers SE 2007 ⁴³	4-37 meses	12/11	1 mg/m2/dia	1	Estados Unidos	3	ZE-Estatura, perímetro cefálico, composição corpórea (% gordura corporal, massa magra -kg), linguagem/ cognição (idade das primeiras palavras e escala Capute) e desenvolvimento motor (idade de andar e Infant Motor Evaluation)
Carrel AL 2004 ⁴⁴	4-37 meses	15/14	1 mg/m2/dia	1	Estados Unidos	3	Velocidade de crescimento, composição corpórea e desenvolvimento motor (Toddler Infant Motor Evaluation)
Whitman BY 2002 ¹⁸	4-16 anos	35/19	1 mg/m2/dia	2	Estados Unidos	3	Behavior (Offord Survey Diagnostic Instrument and Family Inventory of Life Events)
Carrel AL 1999 ⁶	4-16 anos	35/19	1 mg/m2/dia	1	Estados Unidos	3	Composição corpórea (% gordura, massa magra-kg), velocidade de crescimento, IMC-kg, força muscular e agilidade (agilidade de corrida, saltar, sentar e levantar em 20segundos, força nas extremidades)
Lindgren AC 1998 ⁷	3-12 anos	15/12	0.1 IU/kg/dia	1	Suécia Dinamarca	1	ZE-Estatura, Z-IMC, composição corpórea (% gordura corporal, massa magra-kg), velocidade de crescimento

Quadro 2 – Descrição dos estudos randomizados controlados incluídos relativos ao uso de rhGH

Legenda: BSID-II: Bayley Scales of Infants II, AIMS: Infant Muscle Strength Meter, CSBQ: Children's Social Behavior Questionnaire DUX25: Dutch Children Quality of Life Questionnaire, DUXSPW: Dutch SPW Children Quality of Life Questionnaire, GMFM: Gross Motor Function Measure VABS-II Adaptive Behavior Composite Score, WISC- R: Wechsler Intelligence Scale for Children, WPPSI-R: Weschsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised

Os sete estudos excluídos da metanálise contêm resultados relacionados à função cognitiva, comportamento, qualidade de vida e desenvolvimento motor. Para avaliação da função cognitiva em pacientes com SPW, foram utilizados diferentes questionários; portanto, a metanálise não foi possível.^{17,38,43} O mesmo ocorreu com o desfecho comportamental.^{18,37,39} Em relação à qualidade de vida, apenas um estudo foi encontrado.¹⁹ Foram encontrados cinco estudos com diferentes medidas para força muscular / desenvolvimento motor.^{6,17,39,40,43} Todos esses estudos estão descritos na Quadro 2 e analisados no final dos resultados no Quadro 4.

6.2 Estudos não-randomizados

Foram selecionados 20 estudos não-randomizados, sendo 11 « antes e depois » e 9 série de casos de acordo com os critérios de inclusão. Destes, apenas 14 puderam ser metanalisados nas variáveis: estatura (ZE), índice de massa corpórea (Z-IMC), porcentagem de massa gorda (%) e efeitos adversos. A unidade utilizada para os estudos foi pacientes ano (número de pacientes multiplicado pelos anos de seguimento)

Houve apenas 2 estudos que avaliaram qualidade de vida, dois que avaliaram comportamento, porém com questionários diferentes e três que avaliaram cognição também com diferentes métodos de avaliação.

Autor	Tipo	Idade	N rhGH	Dose of rhGH	Período (anos)	País	Desfecho
Donze SH 2018 ¹⁶	ANTES E DEPOIS	6 meses-3anos	29	1mg/m ² /dia	3	Holanda	Desenvolvimento psicomotor (BSID-II), perímetro cefálico
Dyken EM 2017 ¹⁴	COORTE (3 estudos separados)	4-21 anos	96; 127; 168	1mg/m ² /dia	6,2	EUA	ZE-IMC. Cognição: KBIT-2 (QI verbal e, não verbal, QI composto) VABS- II; Hyperphagia Questionnaire; Repetitive Behavior Scale
Bakker NE 2017 ¹¹	ANTES E DEPOIS	6± 4.3 anos	1566	0.23mg/kg/sem	3	KIGS Database	ZE- Estatura, Z-IMC, efeitos adversos
Bakker NE 2015 ¹⁹	ANTES E DEPOIS	6-14 anos	76	1mg/m ² /dia	11	Holanda	Qualidade de vida (DUX25 e DUXPW)
Scheermeyer E 2017 ⁴⁵	ANTES E DEPOIS	13-24meses 2-12 anos	72	1mg/m ² /dia	3	Australia	ZE- Estatura, Z-IMC e efeitos adversos
Lo ST 2015 ³⁸	COORTE	3.5-14 anos	24	1mg/m ² /dia	2;8	Holanda	Comportamento: questionários DBC e CSBQ

Lo ST 2015 ³⁹	COORTE	3.5-14 anos	53	1mg/m ² /dia	2;7	Holanda	VABS-II, BSID II, WPPSI-R
Bakker 2013 ¹³	ANTES E DEPOIS	3-7 anos (mean: 5.49)	60	1mg/m ² /dia	8	Holanda	ZE- Estatura, ZE-IMC, massa magra-DP, % gordura, perímetro cefálico
Meinhardt U 2013 ⁴⁶	COORTE	0.4–12.2 anos (mean: 3.8)	41	0,03mg/kg/dia	1;6	Suíça, Dinamarca Alemanha	ZE- Estatura, composição corpórea e efeitos adversos
Siemensma EP 2012 ⁴²	COORTE	3.5-14 anos	29	1mg/m ² /dia	2;4	Holanda	WISC- R e WPPSI-R
Colmenares A 2011 ⁴⁷	COORTE	1–15 anos (mean: 6±3,7)	36	0,03mg/kg/dia	3	França	ZE- Estatura, Z-IMC e composição corpórea-massa magra (kg)/ % massa gorda
Sipila I 2010 ⁴⁸	ANTES E DEPOIS	2.0–10.3 anos (mean: 6.6)	20	0.033 mg/kg/dia	1;10	Finlândia	ZE- Estatura, Z-IMC, composição corpórea (%gordura), e qualidade de vida (HRQoL)
Carrel AL 2010 ⁴⁹	COORTE	4-32 meses/. 6-9 anos	46	1mg/m ² /dia	6	EUA	ZE- Estatura, composição corpórea e força muscular
de Lind van Wijngaarden RF 2009 ⁹	ANTES E DEPOIS	5.9± 3.2anos	55	1mg/m ² /dia	4	Holanda	ZE- Estatura, Z-IMC, composição corpórea (% massa gorda- DP e massa magra-DP), perímetro cefálico
Nyunt O 2009 ⁵⁰	COORTE	<3anos e >3anos	54	0,6mg/m ² /dia	4	Austrália	ZE- Estatura e Z-IMC
Lindgren AC 2008 ¹⁰	ANTES E DEPOIS	4.9-11.3 anos	22	0,03mg/kg/dia	10	Suécia	ZE- Estatura, Z-IMC e composição corpórea
Lin HY 2008 ⁵²	ANTES E DEPOIS	1.3-13.5 anos	46	0.01U/kg/dia	5	Taiwan	ZE- Estatura, Z-IMC e efeitos adversos
Angulo MA 2007 ⁵³	COORTE	8.3 ± 2.7 anos	21	0.25mg/kg/sem	7.9	EUA	ZE- Estatura e Z-IMC
Carrel AL 2002 ⁵⁴	ANTES E DEPOIS	12 anos	48	1mg/m ² /dia	4	EUA	ZE- Estatura, composição corpórea, força muscular, efeitos adversos
Tauber M 2000 ⁵⁵	ANTES E DEPOIS	8.4± 3.2anos	14	0.5U/kg/sem	3.6	França	ZE- Estatura, Z-IMC, velocidade de crescimento

Quadro 3 – Descrição dos estudos não randomizados incluídos relativos ao uso de rhGH

Legenda: BSID-II: Bayley Scales of Infants II, AIMS: Infant Muscle Strength Meter, CSBQ: Children's Social Behavior Questionnaire, DBC: Developmental Behavior Checklist of Children with intellectual disability, DUX25: Dutch Children Quality of Life Questionnaire, DUXSPW: Dutch SPW Children Quality of Life Questionnaire, GMFM: Gross Motor Function Measure VABS-II Adaptive Behavior Composite Score, KBIT-2 Kaufman Brief Intelligence Test Second Edition, WISC-R: Wechsler Intelligence Scale for Children, WPPSI-R: Weschsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised

Apenas dois estudos avaliaram a qualidade de vida ^{19,48}, dois avaliaram o comportamento com diferentes questionários^{14,39} e quatro avaliaram a função cognitiva, também com diferentes métodos de avaliação (Quadro 3) ^{14,16,38,42}. Foram encontrados dois estudos para força muscular / desenvolvimento motor. ^{16,54} Eles são analisados na Quadro 5. Para o processo de metanálise e para uma melhor abordagem de todos os dados, transformamos todos os estudos de coorte em estudos anteriores e posteriores. Portanto, o estudo de Carrel 2010 foi excluído de todas as análises porque não possuía dados de linha de base. A seguir, os resultados obtidos **serão expostos de acordo com o desfecho**.

6.3 DESFECHOS

6.3.1 ZE- Estatura

O grupo que recebeu tratamento com rhGH teve um ganho de estatura de 1,67 DP (IC95%: 1,54 a 1,81) em relação ao grupo controle dentre os 9 estudos randomizados controlados, totalizando 177 pacientes. No grupo abaixo de 3,5 anos o ganho foi de 1,08 DP (IC95%: 0,81 a 0,35) e no grupo acima de 3,5 anos foi de 1,87 DP (IC95%: 1,71 a 2,02) (Figura 2). A qualidade de evidência foi moderada em relação à altura em todo os grupos e alta nos grupos de forma separada já que houve maior heterogeneidade (Quadro 5). O risco de *bias* foi considerado grave pois a maioria dos estudos não apresentava adequada randomização com uso de cartão envelope e tabelas, apenas 1 descreveu a alocação dos pacientes, dois foram duplo cegos, 1 teve perdas acima de 20%, apenas 2 são duplo cegos, nenhum estudo calculou o tamanho amostral e/ou fez a análise por intenção de tratamento.

Figura 2–Diferença entre o grupo em uso de rhGH e sem tratamento em relação a ZE- Estatura nos estudos-randomizados (RevMan 5.3)¹

Dentre os estudos não randomizados o grupo tratado teve uma melhora de altura de 1,52 DP (IC95%: 0,86 a 2,16) ao longo do seguimento de 2909 pacientes-ano. (Figura 3) Esta qualidade de evidência foi considerada baixa (Quadro 6).

Figura 3– Diferença ao longo do tratamento com rhGH em relação a ZE-Estatura nos estudos não-randomizados

6.3.2 Velocidade de Crescimento

O grupo que recebeu tratamento com rhGH teve uma melhor velocidade de crescimento de 5,44 DP (IC95%: 3,27 a 7,61), em relação ao grupo controle dentre os 3 estudos randomizados controlados (Figura 4). A qualidade de evidência foi baixa. (Quadro 5). Optamos por relatar a medida da velocidade de crescimento em centímetros, desta forma, excluímos um artigo que utilizava desvio-padrão.

encontrada uma redução da porcentagem de massa gorda com baixa evidência. Todos os estudos usaram DXA Lunar. Exluímos o estudo De Lin van Wijngaarden RF 2010 porque eles usavam um tipo diferente de medida para a massa gorda corporal (Desvio padrão de massa gorda de acordo com pacientes holandeses).

36

Figura 7–Diferença entre o grupo em uso de rhGH e sem tratamento em relação à porcentagem de massa gorda nos estudos randomizados (RevMan 5.3)¹

Nos estudos de NRCT encontramos uma redução significativa na porcentagem de massa gorda (-8,39%; IC95%: -14,53 a -2,25) em 198 pacientes-ano de seguimento com baixa qualidade de evidência (Figura 8, Quadro 6). Os dados do estudo Lin Wijngaarden 2009 não foram incluídos na análise pois apresentavam medidas em desvio padrão.¹⁰

Figura 8– Diferença ao longo do tratamento com rhGH em relação à porcentagem de massa gorda nos estudos não-randomizados (RevMan 5.3)¹

6.3.5 Massa Magra

O grupo que recebeu tratamento com rhGH teve um ganho de massa magra de 2,03DP (IC95%: 1,34 a 2,71) em relação ao grupo controle dentre os 2 estudos randomizados controlados, com evidência moderada (Figura 9). Os estudos de Lindgreen 1998 e Carrel 1999 utilizaram outra variável e mostraram um aumento de 4,28 kg (IC95%: 2,26 a 6,30) de massa magra com alta qualidade de evidência (Figura 9, Quadro 5).^{6,7}

Figura 9– Diferença entre o grupo em uso de rhGH e sem tratamento em relação à massa magra nos estudos randomizados (SDS e kg) (RevMan 5.3)¹

6.3.6 Perímetro cefálico

O grupo que recebeu tratamento com rhGH teve uma melhora do perímetro cefálico de 0,55cm (IC95%: 0,25 a 0,86) em relação ao grupo controle dentre os 3 estudos randomizados controlados. A qualidade de evidência foi moderada. (Figura 10, Quadro 6)

Figura 10– Diferença entre o grupo em uso de rhGH e sem tratamento em relação ao perímetro cefálico (cm) (RevMan 5.3)¹

6.3.7 Cognição, Comportamento, Desenvolvimento motor/ Força muscular e Qualidade de Vida

Todos os resultados dos estudos randomizados e não-randomizados estão descritos no Quadro 4.

Autor	Tipo de Teste/Questionário	Resultados
FUNCAO COGNITIVA		
Dyken EM 2017 ¹⁴	Cognição: KBIT-2 VABS- II	Crianças que receberam rhGH tiveram maior QI verbal e composto, comunicação adaptativa e habilidade para as atividades da vida diária. Aqueles que começaram antes de 12 meses tiveram maior QI não-verbal e composto.
Donze SH 2018 ¹⁶	Desenvolvimento psicomotor:BSID-II	Durante os 3 anos de rhGH, o desenvolvimento mental aumentou de 58,1% (2,8) no início para 79,6% (3,7) ($p<0.01$). Um pior desenvolvimento motor inicial e a idade precoce de início de rhGH foram associados a melhora no desenvolvimento mental ($p<0.01$). Não houve grupo controle para esta análise.
Lo ST 2015 ³⁸	VABS-II, BSID II, WPPSI-R	Iniciar o tratamento com rhGH numa idade precoce esteve associado a melhora das habilidades adaptativas no longo prazo. Não houve efeito a curto prazo. A escala BSD-II foi descrita em Festen 2008.

Siemensma EP 2012 ⁴²	WISC- R (Vocabulário, similaridades, design de blocos e organização de figuras) e WPPSI-R	A curto prazo, o rhGH preveniu a deterioração de algumas funções cognitivas (domínio de similaridades e vocabulário) e melhorou as habilidades de abstração e viso espaciais durante os 4 anos de tratamento. Crianças com mais baixa função cognitiva inicial tiveram maior resposta sobre as habilidades de abstração e viso espaciais que no grupo controle.
Festen DA 2008 ¹⁷	Desenvolvimento motor: BSID-II	O desenvolvimento mental melhorou durante o primeiro ano de estudo no grupo tratado em relação ao controle: +9,3% (-5,3 a 13,3) vs.-2,9% (8,1 a 4,9) (p< 0,05)
Myers SE 2007 ⁴²	Linguagem e cognição (idade da primeira palavra e escala de linguagem Capute)	O grupo tratado com rhGH progrediu significativamente mais durante o primeiro ano em linguagem e desenvolvimento cognitivo que o grupo controle. As primeiras palavras foram ditas aos 14 meses no grupo tratado precocemente e aos 17,2 meses no grupo tratado tardiamente. O usual na SPW seria entre 21–23 meses.
Böhm B 2015 ³⁵	Cognição (Raven's Standard, Progressive Matrices Test, Arthur's adaptation of Leiter's Performance Scale; SPIQ test, Terman's Scale of intelligence, Bender Gestalt test, Harris Draw-a-man)	Nenhuma diferença foi encontrada nestes pacientes com idade média em 6,3 anos em relação a função cognitiva.
COMPORTAMENTO		
Dykens EM 2017 ¹⁴	Repetitive Behavior Scale and Adaptative Behavior	Os pacientes tratados entre 4 e 21 anos tiveram melhores escores de comportamento adaptativo em relação ao grupo controle, mas nenhuma diferença na escala de comportamentos repetitivos.
Lo ST et al 2015 ³⁶	Comportamento (DBC e CSBQ)	Nenhuma diferença encontrada.
Whitman BY 2002 ¹⁷	Comportamento (Offord Survey Diagnostic Instrument and Family Inventory of Life Events)	Nenhuma diferença entre os grupos. Houve um efeito positivo relativo à redução dos sintomas depressivos no grupo tratado.
Böhm B 2015 ³⁷	Comportamento (teste específico para o estudo)	Nenhuma diferença entre os grupos. Piora progressiva do comportamento após parada do tratamento.
FORÇA MUSCULAR/ DESENVOLVIMENTO MOTOR		
Donze SH 2018 ¹⁶	Desenvolvimento psicomotor (BSID-II)	Durante os 3 anos de rhGH, o desenvolvimento motor médio aumentou 41.9% (2.9) a 78.2% (3.9)(p<0.01). Um menor desenvolvimento motor inicial e a menor idade de início foram associados a maior aumento do desenvolvimento motor. (p<0.01).
Reus L 2014 ⁴⁰	Espessura muscular por ultrassom	O rhGH teve um efeito positivo na espessura muscular (bíceps; flexor do braço, quadríceps e tibial anterior) nas crianças com SPW.
Reus L 2013 ⁴¹	Força Muscular (AIMS) e função motora (GMFM); BSD-II	A AIMS e GMFM mostraram um claro efeito positivo do rhGH sobre o desenvolvimento motor; o máximo potencial motor aumentou com o tratamento, resultando em clara melhora funcional. Não houve melhora na escala BSID-II com o tratamento.
Festen DA 2008 ¹⁷	Desenvolvimento Mental e Motor (BSID-II)	Significativa melhora no desenvolvimento motor (+11,2% vs -18,5%) no primeiro ano de tratamento no grupo tratado vs o grupo controle.
Myers 2007 ⁴³	Desenvolvimento Motor (idade de andar e Toddler and Infant Motor Evaluation)	Tendência a melhora no ranking de percentil de mobilidade e estabilidade com a terapia com rhGH, no entanto, grande variabilidade entre os pacientes em todas as avaliações. Onze pacientes tratados antes de 1 ano andaram a uma idade média de 23,5 meses. Cinco pacientes tratados tardiamente andaram a 24,3 meses
Carrel AL 2002 ⁵⁴	Força Muscular	Algumas mudanças em relação à função física (teste de força e agilidade) nas crianças tratadas nos primeiros 2 anos de terapia, mas nenhuma mudança nos 2 anos seguintes.
Carrel AL 1999 ⁶	Força Muscular e agilidade	Corrida de agilidade (mais rápido em 2.3 ± 0.5 segundos), maior salto (mais longo em 3.3 ± 1.9 inches), força abdominal (melhora de 3.0 ± 2.1 mov de sentar/20 segundos) e força muscular de membros superiores (aumento de 2.5 ± 1.8 repetições de peso/30 segundos); comparados com o início.
QUALIDADE DE VIDA		
Bakker NE 2015 ¹⁹	DUX25 e DUXPW para crianças e pais	As crianças tratadas tiveram importante melhora na qualidade de vida durante os 2 anos do estudo randomizado no domínio Físico do questionário DUX25 e do DUXPW, comparada aos não tratados. No tratamento de longo prazo (11anos), os escores dos questionários se mantiveram estáveis. O domínio Social foi maior em crianças com deleção do que aquelas com DUM e defeitos de <i>imprinting</i> de acordo com os pais.
Sipila I 2010 ⁴⁸	16D instrument para adolescentes	O efeito do tratamento com rhGH não ficou claro pela falta de um grupo não tratado e a falta de uma comparação inicial para avaliar as mudanças ao longo do tempo

Quadro 4- Resultados relativos à cognição, comportamento, desenvolvimento motor/força muscular e qualidade de vida

6.3.8 Eventos adversos

Nos estudos randomizados não houve relatos relacionados aos efeitos do uso de rhGH. Carrel 1999 relatou um caso de pseudotumor cerebral, e Myers relatou um caso de escoliose.^{5,6} Para uma melhor análise, usamos os estudos “antes e depois”, que avaliaram mais pacientes e tiveram um acompanhamento mais longo. Os efeitos colaterais relacionados ao rhGH em pacientes / ano de acompanhamento foram 227. Foram incluídos os seguintes efeitos colaterais, que de acordo com os autores podem ser relacionados ao tratamento para esta análise: apneia do sono (n = 35), cefaleia inicial (n = 9), edema periférico (n = 7), *diabetes mellitus* tipo 2 (n = 11), escoliose (n = 64). Esse último efeito colateral é citado e contado, mas é difícil estabelecer uma relação entre sua progressão e o tratamento com rhGH. A qualidade dessa evidência foi moderada. Doze mortes foram relatadas em todos esses estudos. (Figura 11, Quadro 6).

Figure 11 - Adverse effects during the rhGH follow-up period in NRCTs (RevMan 5.3)²⁷

Legend: A) Inclusion criteria B) Condition and measure C) Diagnostic method D) Consecutive inclusion E) Loss of participants F) Group characteristics G) Clinical information H) Outcomes I) Demographics J) Statistical Analysis

Figura 11– Eventos adversos ao longo do tratamento com rhGH nos estudos não-randomizados (RevMan 5.3)¹

5.4 SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Em pacientes com SPW o tratamento com rhGH teve os seguintes efeitos e qualidades de evidência de acordo com a avaliação GRADE PRO nos estudos randomizados e não-randomizados (Quadros 5 e 6).

	Certainty assessment							№ of patients		Effect	Certainty
	№	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other consideration	rhGH	Control	Absolute (95% CI)	
ZS-Stature	9	randomized trials	serious	very serious ^a	not serious	not serious	very strong association	177	151	MD 1.44 higher (1.05 higher to 1.82 higher)	⊕⊕⊕ ○ MODE RATE
ZS-Stature >3.5anos	5	randomized trials	serious	serious ^b	not serious	not serious	very strong association	116	93	MD 1.87 higher (1.71 higher to 2.02 higher)	⊕⊕⊕ ⊕ HIGH
ZE-Stature <3.5anos	4	randomized trials	serious	not serious	not serious	not serious	very strong association	61	58	MD 1.08 higher (0.81 higher to 1.35 higher)	⊕⊕⊕ ⊕ HIGH
Growth velocity	3	randomized trials	serious	very serious ^a	not serious	not serious	strong association	65	47	MD 5.44 higher (3.27 higher to 7.61 higher)	⊕⊕○ ○ LOW
ZE-BMI	4	randomized trials	serious	not serious	not serious	not serious	very strong association	64	55	MD 0.67 lower (0.87 lower to 0.47 lower)	⊕⊕⊕ ⊕ HIGH
%fat	6	randomized trials	very serious	not serious	not serious	not serious	very strong association	113	91	MD 6.5 lower (8.46 lower to 4.54 lower)	⊕⊕⊕ ⊕ HIGH
Lean Mass-SDS	2	randomized trials	serious	very serious ^a	not serious	not serious	very strong association	37	75	MD 2.03 higher (1.34 higher to 2.71 higher)	⊕⊕⊕ ○ MODE RATE
Lean mass-kg	2	randomized trials	serious	not serious	not serious	not serious	very strong association	50	31	MD 4.2 higher (2.18 higher to 6.22 higher)	⊕⊕⊕ ⊕ HIGH
Head circumference	3	randomized trials	serious	serious ^b	not serious	not serious	strong association	59	55	MD 0.55 higher (0.25 higher to 0.86 higher)	⊕⊕⊕ ○ MODE RATE

CI: Confidence interval; MD: Mean difference ^a. heterogeneity > 80%; ^b. heterogeneity > 50%

Quadro 5 – Qualidade de evidencia de analise do uso de rhGH em relação a estatura, velocidade de crescimento, %massa gorda, desvio-padrão de massa magra e perímetro cefálico nos estudos randomizados (GRADE pro)

	Certainty assessment							Effect		Certainty
	N ^a	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention]	Absolute (95% CI)	
ZS-Stature	14	Observational studies	not serious ^a	serious ^b	not serious	not serious	strong association	2909	MD 1.52 lower (2.18 lower to 0.86 lower)	⊕⊕○○ LOW
ZS-BMI	3	Observational studies	not serious	very serious ^b	not serious	not serious	strong association	90	MD 11.56 lower (13.66 lower to 9.46 lower)	⊕○○○ VERY LOW
%fat	11	Observational studies	not serious	serious ^b	not serious	not serious	very strong association	0/2755 (0.0%)	110 more per 1 000 (from 40 more to 170 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE
Adverse events	13	Observational studies	not serious	serious ^b	not serious	not serious	none	10828	MD 20 more per 1000	⊕⊕⊕○ MODERATE

CI: Confidence interval; MD: Mean difference ^a. heterogeneity > 80%; ^b. heterogeneity > 50%

Quadro 6 – Qualidade de evidencia de analise do uso de rhGH em relação a estatura, IMC, % massa gorda e efeitos adversos nos estudos não-randomizados (GRADE pro)

7. DISCUSSÃO

A SPW é uma doença desafiadora e rara, com poucas opções de tratamento. Até onde sabemos, esta é a primeira metanálise que avaliou o uso de rhGH em um grande número de pacientes com SPW em diferentes domínios, permitindo uma visão geral do impacto do tratamento com rhGH.

Nosso estudo mostrou que o uso de rhGH durante a infância promoveu uma melhora da estatura, composição corporal (% de massa gorda e massa magra) e velocidade de crescimento. De fato, dados sobre altura final já descritos na literatura confirmam essa evidência.^{4,46,51} Em especial ressalta-se a existência de uma curva de crescimento e IMC específica para a síndrome construída em uso da medicação para monitoramento.²⁶

O impacto de + 1,67DP na estatura e a diminuição de 6,5-8,4% na massa gorda não são desprezíveis na vida diária da SPW e podem contribuir com sua luta contra a obesidade e suas complicações. O impacto a curto prazo no IMC, associado à dieta, foi bom; a longo prazo, o rhGH auxilia no controle do ganho de peso já que a história natural da SPW é o intenso ganho, mas houve muita variabilidade entre os estudos. Além, disto dado que há aumento de massa magra com redução de massa gorda esta estabilidade se justifica pela troca de massa corporal.

O nível de confiança para cada efeito foi alterado de acordo com a qualidade da evidência. Encontramos alta qualidade de evidência de estatura,

IMC e porcentagem de massa gorda e encontramos um nível moderado para os demais parâmetros nos estudos randomizados. Além disso, um número razoável de estudos não-randomizados confirmou nossos achados, mesmo com uma baixa qualidade de evidência.

Embora os efeitos do rhGH no crescimento e na composição corporal tenham sido relatados de maneira mais objetiva, os estudos da função cognitiva foram difíceis de avaliar. A maioria dos estudos de função cognitiva relatou melhorias nas diferentes medidas utilizadas, principalmente no domínio verbal e não verbal de QI e relativo ao vocabulário.^{14,42} Crianças que iniciaram o tratamento em tenra idade (menos de 1 ano de idade) relataram melhores habilidades de comunicação adaptativa em estudos de longo prazo.^{14,33} Utilizando a escala de *Bayleys for Infants*, dois estudos mostraram diferenças no desenvolvimento mental. Infelizmente, esses dados não puderam ser agregados.^{16,17}

As ações do rhGH na função cognitiva podem ser explicadas pela presença de receptores cerebrais de GH, especialmente em idades mais jovens, durante as quais o desenvolvimento cerebral ocorre em um ritmo mais intenso¹⁴. Além disso, o rhGH pode aumentar o tônus muscular, como apresentado nos artigos revisados, e estimular a atividade física. Pode assim, promover a articulação e o controle motor para o desenvolvimento ideal das habilidades de comunicação, o que promove adicionalmente a interação social e as tarefas físicas diárias. Esses efeitos podem ser cumulativos ao longo do tempo. Além disso, o maior efeito do tratamento com rhGH no funcionamento adaptativo foi alcançado quando este foi iniciado precocemente.³³

A força muscular e o desenvolvimento motor parecem melhorar nos pacientes tratados, de acordo com os artigos selecionados.^{6,16,17,40,41,43,54} Os modelos de regressão multifatorial controlados por idade e espessura muscular basal identificaram uma dependência estatisticamente significativa de rhGH no artigo de Reus³⁸. Os autores discutem uma resposta importante nos primeiros anos de tratamento e em uma idade jovem.^{16,52} A perda de massa muscular parece favorecer a inatividade precoce, influenciando negativamente o desempenho motor, o desenvolvimento das áreas corticais motoras e do sistema neuromuscular.¹⁷

O impacto no comportamento em pacientes com SPW não foi claro. A maioria dos artigos não mostrou diferença. Resultados positivos são citados em Bohm et al. que encontraram pior comportamento em pacientes com SPW, avaliado por um questionário preenchido pelos pais, após a interrupção do tratamento com rhGH e em Dykens et al. onde apresentaram melhores escores de comportamento adaptativo ^{14,37} Observando a qualidade de vida, existe apenas um estudo com um questionário específico de SPW que mostrou uma melhora no início do tratamento, mas não no longo prazo ¹⁹.

Nos ensaios clínicos randomizados, os efeitos adversos são geralmente pouco relatados, assim como encontramos em nossa análise.⁵⁶ Nos ensaios clínicos não-randomizados, o número de eventos adversos relatados indicou um baixo risco de mortalidade e poucas complicações durante o acompanhamento a longo prazo nos estudos. com qualidade moderada de evidência. A apneia do sono ainda precisa ser avaliada com polissonografia e tratada quando preciso permitindo a manutenção da medicação. Mesmo em estudos de coorte, temos algumas dificuldades para acessar todas as informações sobre efeitos adversos, portanto não podemos comentar totalmente sobre segurança.

A força deste estudo encontra-se na vasta busca por evidências na literatura, incluindo diversos parâmetros relevantes na prática clínica. A inclusão de estudos não randomizados também corroborou com os dados encontrados tratando-se de uma doença rara.

As diferentes medidas adotadas, principalmente em relação à análise da composição corporal (relacionada ao desvio padrão holandês para todos os parâmetros) e à avaliação da função cognitiva, foram uma limitação para este estudo. Alguns artigos tiveram de ser excluídos. Não foi possível analisar o impacto no desenvolvimento mental e no QI, um importante desfecho inicial para este estudo, devido à falta de questionários universais nesse campo. Estamos convencidos de que a elaboração de um questionário específico para avaliar a síndrome em cada idade traria grande valor para essa análise em estudos futuros. Também são necessários mais estudos avaliando a função cognitiva e a qualidade de vida em pacientes com SPW.

Outra barreira encontrada foi o reduzido número de estudos randomizados controlados. O principal motivo descrito é o fato de que os profissionais que tratam a SPW se sentem desconfortáveis e antiéticos em não

fornecer o tratamento pelos inúmeras evidências já descritas. Ao mesmo tempo, muitos países ainda não têm acesso ao tratamento com rhGH.

Potenciais vieses dos estudos analisados incluem os critérios de exclusão dos estudos clínicos, onde casos graves ou situações de dificuldades de adesão (problemas sociais e econômicos) não são analisados. Portanto, um registro de maior amplitude, com ênfase específica nas covariáveis da SPW, é ainda importante para extrapolar nossos resultados.

A variabilidade genética da SPW, com diferentes genes implicados, é um grande desafio para a comparação dos pacientes nos diversos aspectos e , principalmente em relação à cognição. As diferenças de acordo com a resposta à dose e os subtipos genéticos não puderam ser analisadas nesta revisão, mas podem ser importantes para determinar o conhecimento conclusivo da doença e seu prognóstico após o tratamento.

8. CONCLUSÃO

O tratamento com somatropina/rhGH promove maior ganho de estatura, auxilia na manutenção do IMC e melhora a composição corporal. O tratamento apresenta um efeito positivo sob a cognição e o desenvolvimento motor sobretudo em idade jovem segundo os artigos incluídos na revisão sistemática. O comportamento parece não ser modificado pelo tratamento e há poucos dados relativos a qualidade de vida. Houve um número reduzido de eventos adversos descritos, porém devido ao pouco relato nos estudos não podemos comentar totalmente sob segurança.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento com somatropina/rhGH promove a melhora da estatura, composição corporal e IMC, modificando a história natural da doença. Um efeito positivo sobre a cognição e o desenvolvimento motor em uma idade jovem foram apontados pela revisão sistemática apesar da avaliação por metanálise não poder ter sido realizada.

Não há conflitos de interesse na realização deste estudo

Não houve fonte financiadora da pesquisa.

9. ANEXOS

Estudos excluídos após análise do texto completo	
Buttler MG 2019	Dados de crianças e adultos sem possibilidade de separação. Sem informação sobre a dose e a idade do início do GH. Sem informação em desvio padrão.
Buttler MG 2016	Não foi possível extrair os dados do gráfico de forma precisa.
Coupaye 2013	Sem dados iniciais de tratamento.
Scheemeyer 2013	Mesmos pacientes que Scheemeyer 2017
Fillion 2008	Dados sem informação de desvio-padrão
Kuo 2007	Dados sem informação de desvio-padrão
Festen 2007	Mesmos pacientes que Festen 2008
Craig 2006 ME	Dados duplicados do banco de dados KIGS- Pfizer
Whitman 2004	Menos de 6 meses de uso de rhGH
Haqq AM 2003	Menos de 6 meses de uso de rhGH
Eizolher 2000 – PMID-11044804	Dados sem informação de desvio-padrão
Eizolher 2000 -PMID-11044802	Dados sem informação de desvio-padrão
Myers 1999	Mesmos pacientes que Carrel 1999
Lindgreen 1999	Não foi possível extrair os dados do gráfico de forma precisa.
Davies PS 1998	Menos de 6 meses de uso de rhGH
Eizolher 1998	Dados sem informação de desvio-padrão
Lindgreen 1997	Mesmos pacientes que Lindgreen 1998
Hauffa 1997	Dados sem informação de desvio-padrão

Anexo 1- Estudos randomizados e não randomizados excluídos após análise do texto completo

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Passone CB, Pasqualucci PL, Franco RR; Ito; SS et al. Prader-Willi Syndrome: What is the general pediatrician supposed to do? A Review. Rev Paul Pediatr.2018; 36 (3), 345-352.
- 2- Miller JL. Approach to the child with Prader-Willi Syndrome; J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(11): 3837-3844.
- 3- Bridges N. What is the value of growth hormone therapy in Prader Willi syndrome?; Arch Dis Child. 2014, 99:166-70.
- 4- Tauber M, Cutfeld W. KIGS highlights: growth hormone treatment in Prader-Willi Syndrome.; Horm Res. 2007, 68(Suppl 5):48–50.
- 5- Di Giorgio G, Grugni G, Fintini D, Bocchini S, Spera S, Cuttini M, Cappa M, Crinò A. Growth Hormone Response to Standard Provocative Stimuli and Combined Tests in Very Young Children with Prader-Willi Syndrome. Horm Res Paediatr 2014;81:189-195
- 6- Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Growth Hormone improves composição corpórea, fat utilization, physical strength and agility and growth in Prader-Willi syndrome. The Journal of Pediatrics 1999,134: 215-21.

- 7- Lindgren AC, Hagneas L, Muller J et al. Growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome affects linear growth and composição corpórea favourably. *Acta Paediatr.* 1998; 87:28-31.
- 8- Festen DA, de Lind van Wijngaarden R, van Eekelen M, Otten BJ, Wit JM, Duivenvoorden HJ, Hokken-Koelega AC. Randomized controlled GH trial: effects on anthropometry, composição corpórea and body proportions in a large group of children with Prader-Willi syndrome. *Clinical Endocrinology* 2008, 69: 443–451
- 9- Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Eickhoff J, Allen DB. Long-Term Growth Hormone Therapy Changes the Natural History of Composição corpórea and Motor Function in Children with Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):11316.
- 10- de Lind van Wijngaarden R.F.A. et al. Efficacy and Safety of Long-Term Continuous Growth Hormone Treatment in Children with Prader-Willi Syndrome; *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(11):4205–4215.
- 11- Bakker NE, Lindberg A, Heissler J, Wollmann HA, Camacho-Hübner C, Hokken-Koelega AC. Growth Hormone Treatment in Children With Prader-Willi Syndrome: Three Anos of Longitudinal Data in Prepubertal Children and Adult Height Data From the KIGS Database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1702-1711.
- 12- Colmenares A, Pinto G, Taupin P, Giuseppe A, Odent T, Trivin C, et al. Effects on Growth and Metabolism of Growth Hormone Treatment for 3 Anos in 36 Children with Prader-Willi Syndrome.; *Horm Res Paediatr.* 2011, 75:123-30.
- 13- Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EP, Wijngaarden RF, Festen DA. Bindels-de Heus GC, et al. Eight Anos of Growth Hormone Treatment in Children with Prader-Willi Syndrome: Maintaining the Positive Effects.; *J Clin Endocrinol Metab.*,2013, 98:4013-22.
- 14- Dykens EM, Roof E, Hunt-Hawkins H. Cognitive and adaptive advantages of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *J Child Psychol Psychiatry.*, 2017, 58:6474.
- 15- Siemensma EP, Wijngaarden RF, Festen DA, Troeman ZC, Velden AA, Otten BJ, et al. Beneficial effects of growth hormone treatment on cognition in children with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial and longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2012, 97:2307-14.
- 16- Donze SH, Damen L, Mahabier EF, Hokken-Koelega ACS. Improved Mental and Motor Development During 3 Anos of GH Treatment in Very Young Children With Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Oct 1;103(10):3714-3719
- 17- Festen DA, Wevers M, Lindgren AC, Böhm B, Otten BJ, Wit JM, et al. Mental and motor development before and during growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 68:919-25.

- 18- Whitman BY, Myers S, Carrel A, Allen D. The behavioral impact of growth hormone treatment for children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a 2-year, controlled study. *Pediatrics*. 2002 Feb;109(2):E35.
- 19- Bakker NE, Siemensma EP, van Rijn M, Festen DA, Hokken-Koelega AC. Beneficial Effect of Growth Hormone Treatment on Health-Related Quality of Life in Children with Prader-Willi Syndrome: A Randomized Controlled Trial and Longitudinal Study. *Horm Res Paediatr*. 2015;84(4):231-9.
- 20- Tauber M, Diene G. Sequelae of GH Treatment in Children with PWS. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2016, 14(2):138-146.
- 21- Nagai T, Obata K, Tonoki H, et al. Cause of sudden, unexpected death of Prader-Willi syndrome patients with or without growth hormone treatment. *Am J Med Genet A* 2005;136(1):45–8.
- 22- Al-Saleh S, Al-Naimi A, Hamilton J, Zweerink A, Iaboni A, Narang I. Longitudinal evaluation of sleep-disordered breathing in children with Prader-Willi Syndrome during 2 anos of growth hormone therapy. *J Pediatr.*, 2013, 162:263–8.
- 23- Nishi Y, Tanaka T. Growth Hormone Treatment and Adverse Events; *Ped. Endocrinol. Rev.*, 2017, 14(Suppl 1):235-239.
- 24- Deal CL1, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS; Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jun;98(6):E1072-87.
- 25- de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007 Sep;85(9):660-7.
- 26- Butler MG, Lee J, Cox DM, Manzardo AM, Gold JA, Miller JL, Roof E, Dykens E, Kimonis V, Driscoll DJ. Growth Charts for Prader-Willi Syndrome During Growth Hormone Treatment. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016 Sep;55(10):957-74.
- 27- Kuczmarski R, Ogden CL, Guo SS, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 11. 2002 May;(246):1-190.
- 28- Fredriks AM, van Buuren S, Burgmeijer RJ. Continuing positive secular growth change in the Holanda 1955 –97. *Pediatr Res Mar*; 47 (3), 316–23.
- 29- Higgins J, Savović J, Page M, et al. Revised Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Trials (RoB 2.0). Version 20. Bristol: University of Bristol; 2016:1–7. Available at: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/> Accessed June 19, 2019

- 30- GA Wells, B Shea, D O'Connell, J Peterson, V Welch, M Losos, P Tugwell. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
- 31- Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I: Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*. 2005, 5: 13-10.1186/1471-2288-5-13.
- 32- The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan). Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
- 33- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–6.
- 34- Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490.
- 35- Bakker NE, Siemensma EP, Koopman C, Hokken-Koelega AC. Dietary energy intake, composição corpórea and resting energy expenditure in prepubertal children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone treatment: a randomized controlled trial. *Horm Res Paediatr*, 2015, 83(5):321–331.
- 36- de Lind van Wijngaarden RFA, Cianflone K, Gao Y, Leunissen RWJ, Hokken-Koelega ACS. Cardiovascular and metabolic risk profile and acylation-stimulating protein levels in children with Prader-Willi syndrome and effects of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(4):1758-66.
- 37- Böhm B, Ritzén E.M., Lindgren AC; Growth hormone treatment improves vitality and behavioural issues in children with Prader-Willi syndrome; *Acta Paediatr.*, 2015, 104(1):59–67.
- 38- Lo ST, Festen DA, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Collin PJ, Hokken-Koelega AC. Beneficial Effects of Long-Term Growth Hormone Treatment on Adaptive Functioning in Infants with Prader-Willi Syndrome. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2015;120(4):315-27.
- 39- Lo ST, Siemensma EP, Festen DA, Collin PJ, Hokken- Koelega AC. Behavior in children with Prader–Willi syndrome before and during growth hormone treatment: a randomized controlled trial and 8-year longitudinal study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2015; 24(9):1091–1101
- 40- Reus L, Pillen S, Pelzer BJ, van Alfen-van der Velden JA, Hokken-Koelega AC, Zwarts M, Otten BJ, Nijhuis-van der Sanden MW. Growth hormone therapy, muscle thickness, and motor development in Prader-Willi syndrome: an RCT. *Pediatrics*. 2014 Dec;134(6):1619-27.

- 41- Reus L, Pelzer BJ, Otten BJ, Siemensma EP, van Alfen-van der Velden JA, Festen DA, Hokken-Koelega AC, Nijhuis-van der Sanden MW; Growth hormone combined with child-specific motor training improves motor development in infants with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial. *s Dev Disabil.* 2013;34(10):3092-103.
- 42- Siemensma EP, Wijngaarden RF, Festen DA, Troeman ZC, Velden AA, Otten BJ, et al. Beneficial effects of growth hormone treatment on cognition in children with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial and longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2012; 97:2307-14.
- 43- Myers SE, Whitman BY, Carrel AL, Moerchen V, Beky MT, Allen DB. Two Anos of Growth Hormone Therapy in Young Children With Prader–Willi Syndrome: Physical and Neurodevelopmental Benefits. *American Journal of Medical Genetics* 2007; 143A:443–448.
- 44- Carrel AL, Moerchen V, Myers SE, Bekx MT, Whitman BY, Allen DB. Growth hormone improves mobility and composição corpórea in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr.* 2004 Dec;145(6):744-9.
- 45- Scheermeyer E, Harris M, Hughes I, Crock PA, Ambler G, Verge CF, Bergman P, Werther G, Craig ME, Choong CS, Davies PSW; PWS and OZGROW collaboration; Low dose growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome is comparable to higher dosage regimens. *Growth Horm IGF Res.* 2017;34:1-7.
- 46- Meinhardt U, Christiansen JS, Farholt S, Lämmer C, Ostergaard JR, Schmidt F, Kappelgaard AM, Eiholzer U;The efficacy and safety of long-term Norditropin treatment in children with Prader-Willi syndrome. *Horm Metab Res.* 2013 Jul;45(7):532-6.
- 47- 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 Anos in 36 Children with Prader-Willi Syndrome. *Horm Res Paediatr* 2011;75:123-130.
- 48- Sipilä I1, Sintonen H, Hietanen H, Apajasalo M, Alanne S, Viita AM, Leinonen E. Long-term effects of growth hormone therapy on patients with Prader-Willi syndrome.*Acta Paediatr.* 2010 Nov;99(11):1712-8.
- 49- Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Eickhoff J., Allen DB; Long-Term Growth Hormone Therapy Changes the Natural History of Composição corpórea and Motor Function in Children with Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Mar;95(3):1131-6.
- 50- Nyunt O, Harris M, Hughes I, Huynh T, Davies PS, Cotterill AM. Benefit of early commencement of growth hormone therapy in children with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009 Dec;22(12):1151-8.

- 51- Lindgren AC, Lindberg A. Growth Hormone Treatment Completely Normalizes Adult Height and Improves Composição corpórea in Prader-Willi Syndrome: Experience from KIGS (Pfizer International Growth Database). *Horm Res* 2008;70:182-187
- 52- Lin HY, Lin SP, Tsai LP, Chao MC, Chen MR, Chuang CK, Huang CY, Tsai FJ, Chou IC, Chiu PC, Huang CH, Yen JL, Lin JL, Kuo PL. Effects of growth hormone treatment on height, weight, and obesity in Taiwanese patients with Prader-Willi syndrome. *J Chin Med Assoc.* 2008 Jun;71(6):305-9.
- 53- Angulo MA, Castro-Magana M, Lamerson M, Arguello R, Accacha S, Khan A. Final adult height in children with Prader-Willi syndrome with and without human growth hormone treatment. *Am J Med Genet A.* 2007 Jul 1;143A(13):1456-61.
- 54- Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB; Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4-year study. *Clin Endocrinol Metab.* 2002 Apr;87(4):1581-5.
- 55- Tauber M, Barbeau C, Jouret B, Pienkowski C, Malzac P, Moncla A, Rochiccioli P. Auxological and Endocrine Evolution of 28 Children with Prader-Willi Syndrome: Effect of GH Therapy in 14 Children. *Horm Res* 2000;53:279-287
- 56- Anderson M, Choonara I. A systematic review of safety monitoring and drug toxicity in published randomised controlled trials of antiepileptic drugs in children over a 10-year period. *Arch Dis Child* 2010; 95: 731-738

Growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome patients: systematic review and meta-analysis

Caroline de Gouveia Buff Passone ^{1,2}, Ruth Rocha Franco,³ Simone Sakura Ito,³ Evelinda Trindade,³ Michel Polak,² Durval Damiani,³ Wanderley Marques Bernardo³

To cite: Passone CdGB, Franco RR, Ito SS, *et al.* Growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatrics Open* 2020;**4**:e000630. doi:10.1136/bmjpo-2019-000630

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjpo-2019-000630>).

Received 15 January 2020

Revised 1 April 2020

Accepted 3 April 2020

© Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

¹Pediatric Endocrinology Unit, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

²Pediatric Endocrinology, Gynecology and Diabetology, Centre de Référence des Pathologies Gynécologiques Rares et des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance et du Développement, Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades, Université Paris Descartes, Paris, France, Paris, France

³Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

Correspondence to

Dr Caroline de Gouveia Buff Passone; carol.passone@gmail.com

ABSTRACT

Background Growth hormone (GH) treatment is currently recommended in Prader-Willi syndrome (PWS) patients.

Objectives To evaluate the impact (efficacy and safety) of the use of recombinant human GH (rhGH) as a treatment for PWS.

Method We performed a systematic review and, where possible, meta-analysis for the following outcomes: growth, body mass index, body composition, cognitive function, quality of life, head circumference, motor development/strength, behaviour and adverse effects. We included all PWS patients, with all types of genetic defects and with or without GH deficiency, who participated in rhGH studies performed in infancy, childhood and adolescence, that were either randomised controlled trials (RCTs) (double-blinded or not) or non-randomised controlled trials (NRCTs) (cohort and before and after studies). The databases used were MEDLINE, Embase and Cochrane Central.

Results In 16 RCTs and 20 NRCTs selected, the treated group had an improvement in height (1.67 SD scores (SDS); 1.54 to 1.81); body mass index z-scores (−0.67 SDS; −0.87 to −0.47) and fat mass proportion (−6.5% SDS; −8.46 to −4.54) compared with the control group. Data about cognition could not be aggregated.

Conclusion

Based on high quality evidence, rhGH treatment favoured an improvement of stature, body composition and body mass index, modifying the disease's natural history; rhGH treatment may also be implicated in improved cognition and motor development in PWS patients at a young age.

Ethics and dissemination The current review was approved by the ethical committee of our institution. The results will be disseminated through conference presentations and publications in peer-reviewed journals.

PROSPERO registration number CRD42019140295

INTRODUCTION

Prader-Willi syndrome (PWS) is a rare genetic disorder resulting from the loss of imprinted gene expression within the paternal chromosome 15q11-q13. It has a prevalence rate of 1/10 000 to 30 000 and is characterised by endocrine abnormalities due to hypothalamic-pituitary insufficiency and complex physical, behavioural and intellectual impairment.

What is known about the subject?

- Wide systematic search considering the effect of growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome (PWS), including randomised controlled trials and observational studies.
- PWS patients treated by growth hormone had an improvement of stature, growth velocity and head circumference.
- Growth hormone treatment impacts in body composition decreasing the fat mass and increasing the lean mass. Body mass index could be decreased in short-term follow-up and could be controlled in the long-term treatment in these patients.

What this study adds

- The impact of recombinant human growth hormone in cognition and motor development was not possible to be aggregate but show positive effects in treated patients, especially at a young age. No effect was found regarding behaviour.
- The number of reported adverse events indicated few complications during long-term follow-up in studies.

PWS is the main genetic cause of severe obesity in children. An early team approach to patient management allows improved quality of care and provides these individuals with a better quality of life.¹

During early childhood, delayed motor and language development are observed; average milestones are achieved at approximately double the expected age. Intellectual and learning disabilities are variable and generally evident by the time the child reaches school age. Children with PWS can also develop psychiatric disorders throughout their lives.²

Growth hormone (GH) deficiency can occur in 40% to 100% of PWS patients, depending on GH stimulated test.³ The Pfizer International Growth Study (KIGS), with a cohort of 424 children with PWS, showed

Figure 1 PreferredReporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses flow chart detailing selection of studies included in the meta-analysis. NRCTs; non-RCTs; RCTs, randomised controlled trials.

a prevalence for growth hormone deficiency of 74%.⁴ In the absence of GH replacement, patients with PWS usually present with short stature from the second decade of life, but it may be noticed earlier in childhood. It has been shown that insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding protein 3 serum levels are low in patients with PWS.^{4,5} The association of GH deficiency, severe obesity and high fat mass indexes served as the foundation for the first studies to introduce the treatment with somatropin/recombinant human GH (rhGH) in these patients. Several studies trying to understand

the real impact of the treatment with rhGH in PWS have since emerged.⁵⁻⁹

The use of rhGH is currently recommended in PWS patients with and without GH deficiency to improve short stature and metabolism;⁸⁻¹⁰ its use may also have beneficial effects on reducing weight gain and possibly on appetite regulation.^{9,10} GH acts as an anabolic agent that increases lean body mass and reduces fat mass.^{7,11} Once the natural history of PWS and its association with the progressive increase of fat mass with age was established, the positive effect of rhGH on body composition

Figure 2 Difference between rhGH treated group related to Z-stature in RCTs (RevMan 5.3). (A) Random sequence generation (selection bias). (B) Allocation concealment (selection bias). (C) Blinding of participants and personnel (performance bias). (D) Blinding of outcomes assessment (detection bias). (E) Incompleted outcome data (attrition bias), selective reporting (reporting bias). (G) Intention-to-treat. (H) Sample size determination. (I) Outcome. (J) Early interruption. (K) Prognostic characteristics. GH, growth hormone; RCTs, randomised controlled trials; rhGH, recombinant human GH.

Table 1 Characteristics of the randomised controlled trials studies that evaluated the use of growth hormone in patients with Prader-Willi syndrome

Author/year	Age	N rhGH/control	Dose of rhGH	Period (years)	Country	Outcome
Bakker NE <i>et al</i> ⁴⁵	6 months to 14 years	12/16	1 mg/m2/day	2	Netherlands	Z-stature and body composition (%fat mass and LBM-SDS).
Bakker NE <i>et al</i> ¹⁸	6–14 years	11/8	1 mg/m2/day	2	Netherlands	Quality of life (Dutch generic questionnaire-DUX25 and PWS-Dutch specific questionnaire-DUXPW questionnaires)
de Lind van Wijngaarden RFA <i>et al</i> ⁴¹	4, 9±3.0 years (<3 years and >3 years)	29/21	1 mg/m2/day	1;2	Netherlands	Z-stature, BMI-SDS, body composition (%fat)
Böhm B <i>et al</i> ³³	3–11 years	19	0033 mg/kg/day	2	Sweden	Behaviour (specific test for the study) and cognition (Raven's Standard Progressive Matrices test, Arthur's adaptation of Leiter's Performance Scale; verbal comprehension test (SPIQ test), Terman's Scale of Intelligence, Bender Gestalt test, Harris Draw-a-Man)
Lo ST <i>et al</i> ³⁴	3, 5–14 years	24/18	1 mg/m2/day	1;2	Netherlands	Behaviour (Developmental Behaviour Checklist of Children with intellectual disability and Children Social Behaviour Questionnaire)
Lo ST <i>et al</i> ³⁶	3, 5–14 years	41/34	1 mg/m2/day	1;2	Netherlands	VABS-II, cognitive function: Bayley Scales of Infants II-NL (BSID II), Weschler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised Dutch version
Reus L <i>et al</i> ³⁷	12.9±7.1 months	10/12	1 mg/m2/day	2	Netherlands	Muscular thickness with ultrasound, muscle strength (Infant Muscle Strength metre) and motor performance (Gross Motor Function Measure)
Reus L <i>et al</i> ³⁵	12.9±7.1 months	10/12	1 mg/m2/day	2	Netherlands	Cognition (BSID-II) and motor function (Gross Motor Function)
Siemensma EPC <i>et al</i> ¹⁴	3, 5–14 (mean 7.4 years)	29/21	1 mg/m2/day	2	Netherlands	WISC-R (vocabulary, similarities, block design and picture arrangement) and Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised Dutch version
Festen DAM <i>et al</i> ⁷	3–14 years	25/25	1 mg/m2/day	2	Netherlands	Z-stature, body composition (%fat, LBM-SDS), head circumference (Z)
Festen DAM <i>et al</i> ¹⁶	Grupo I: 2–3 years C: 1–5 years	20/22	1 mg/m2/day	1	Netherlands	Motor and mental development (BSID-II).
Myers SE <i>et al</i> ⁴⁴	4–37 months	12/11	1 mg/m2/day	1	USA	Z-stature, head circumference, body composition (%fat, LBM-kg), language/cognition (age of first spoken word and Capute scales of infant's language), motor development (age of walking and Toddler and Infant Motor Evaluation)
Carrel AL <i>et al</i> ³⁸	4–37 months	15/14	1 mg/m2/day	1	USA	Growth velocity, body composition and motor development (Toddler Infant Motor Evaluation)
Whitman BY <i>et al</i> ¹⁷	4–16 years	35/19	1 mg/m2/day	2	USA	Behaviour (Offord Survey Diagnostic Instrument and Family Inventory of Life Events)
Carrel AL <i>et al</i> ⁵	4–16 years	35/19	1 mg/m2/day	1	USA	Body composition (%fat, LBM-kg), growth velocity, BMI-kg, muscular strength and agility (agility run, broad jump, sit-ups in 20 secs and upper extremity strength)
Lindgren AC <i>et al</i> ⁶	3–12 years	15/12	0.1 IU/kg/day	1	Sweden Denmark	Z-stature, BMI-SDS, body composition (%fat, LBM-kg), growth velocity.

BMI, body mass index; LBM, lean body mass; rhGH, recombinant human GH; SDS, SD scores.

motivated its use in PWS patients as well as its approval by the US Food and Drug Administration since 2000.^{8 12}

Another very important aspect of the use of rhGH therapy in PWS patients concerns the improvement in cognitive function, such as verbal intelligent quotients (IQs), adaptive communication, cognition abilities and language.^{13–15} Moreover, rhGH therapy may improve motor development, since hypotonia is a major problem in infants with PWS, may improve behaviours, since there is a high incidence of psychiatric problems, and may result in a better quality of life.^{15–18} In addition, some concerns about the increased risk of death in these patients have

emerged, especially regarding an increased incidence of sleep apnoea.^{19–22}

The purpose of this systematic review is to provide a concise summary of the current knowledge regarding the use of rhGH treatment in patients with PWS, including recommendations, outcomes and implications for future research and clinical practice.

OBJECTIVE

To evaluate the impact (efficacy and safety) of the use of rhGH as a treatment for PWS. We performed a systematic

Table 3 Results of cognitive function, behaviour, motor development and quality of life

Author	Test type	Results
Cognitive function		
Dykens EM <i>et al</i> ¹³	Cognition: KBIT-2 (verbal IQ, non-verbal IQ, composite IQ) VABS-II (communication and daily live skills, socialisation, adaptive composite).	Children receiving GHT had significantly higher verbal and composite IQs, and adaptive communication and daily living skills. Those who started before 12 months of age had higher non-verbal and composite IQs.
Donze SH <i>et al</i> ¹⁵	Psychomotor development (Bayley Scales of Infants II -BSID-II - mental and motor development)	During 3 years of GH, mental development increased from 58.1% (2.8) at baseline to 79.6% (3.7) ($p<0.01$). A lower baseline psychomotor development and a younger age at start of GH treatment were associated with a higher increase in mental development ($p<0.01$). No control group for this analysis.
Lo ST 2015 ³⁶	VABS-II, cognitive function: BSID-II, Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised Dutch version	Starting GH treatment at an earlier age during infancy led to better adaptive skills on the long-term. No effect in short-term. BSD-II already described in Festen 2008.
Siemensma EPC <i>et al</i> ¹⁴	WISC-R (Vocabulary, similarities, block design and picture arrangement) and Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised Dutch version	In short-term, rhGH prevented deterioration of certain cognitive skills (similarities and vocabulary domain) and significantly improved abstract reasoning and visuospatial skills during 4 years of GH treatment. Children with lower cognitive functioning at baseline, GH treatment had a greater effect on abstract verbal reasoning and visuospatial skills in comparison with control group.
Festen DAM <i>et al</i> ¹⁶	Mental development Bayley Scales of Infant Development II (BSID-II)	Mental development improved significantly during the first year of study in the GH group versus the control group: median (IQR) change was +9.3% (-5.3 to 13.3) versus -2.9% (8.1 to 4.9) ($p<0.05$) in mental development.
Myers SE ⁴⁴	Language/ cognition (age of first spoken word and Capute scales of Infants language)	GH-treated PWS group progressed significantly more during the first year in both language and cognitive development than the PWS control group; First words were spoken at 14 months, in 12 subjects treated before their first birthday and 17.2 in late-treated subjects, compared with reported data for global PWS of 21–23 months.
Böhm B <i>et al</i> ³³	Cognition (Raven's Standard, Progressive Matrices test, Arthur's adaptation of Leiter's Performance Scale; SPIQ test, Terman's Scale of intelligence, Bender Gestalt test, Harris Draw-a-Man)	No difference was found in these patients (mean age 6.3 years) regarding cognitive function.
Behaviour outcome		
Dykens EM <i>et al</i> ¹³	Repetitive Behaviour Scale and Adaptive Behaviour	rhGH treated versus treatment naïve 4 to 21 years old children with PWS had significantly higher adaptive behaviour standard scores, but no differences in repetitive behaviour scales.
Lo ST <i>et al</i> ³⁴	Behaviour (Developmental Behaviour Checklist of Children with intellectual disability and Children Social Behaviour Questionnaire)	No difference reported.
Whitman BY <i>et al</i> ¹⁷	Behaviour (Offord Survey Diagnostic Instrument and Family Inventory of Life Events)	No differences between groups; however, a significant positive effect (reduction of depressive symptoms) was noted for the treated group
Böhm B <i>et al</i> ³³	Behaviour (specific test for this study)	No difference between groups. Successively worsened behaviour after discontinuing GH treatment.
Motor development/ muscle strength		
Donze SH <i>et al</i> ¹⁵	Psychomotor development (BSID-II - mental and motor development)	During 3 years of GH, mean motor development increased from 41.9% (2.9) to 78.2% (3.9) ($p<0.01$). A lower baseline psychomotor development and a younger age at start of GH treatment were associated with a higher increase in motor development ($p<0.01$).
Reus L <i>et al</i> ³⁷	Muscular thickness by ultrasound	GH has a positive effect on muscle thickness (biceps; forearm flexor, quadriceps and tibialis anterior) in PWS infants.
Reus L <i>et al</i> ³⁵	Muscle strength (Infant Muscle Strength Meter - AIMS) and Motor function (Gross Motor Function Measure - GMFM); Bayley Scales of Infants II- BSD-II	The AIMS and GMFM clearly revealed a significant a positive effect of GH on motor development; the child's maximum motor potential increased with GH treatment, thereby resulting in a clear functional improvement. BSID-II revealed no effect of GH on motor development.
Festen DAM <i>et al</i> ¹⁶	Motor and mental development. Bayley Scales of Infant Development II (BSID-II)	Significant improvement in motor development (+11.2% vs -18.5%) at the first year of treatment in the treated group versus control group from the baseline.
Myers SE <i>et al</i> ⁴⁴	Motor development (age of walking and Toddler and Infant Motor Evaluation)	A trend towards improved mobility and stability percentile rankings was noted with GH therapy, however, wide variability among PWS subjects was seen at all time points. Eleven PWS subjects treated before their first birthday walked independently at a mean age of 23.5 months. Five late-treated PWS subjects walked independently at a mean age of 24.3 months.
Carrel AL <i>et al</i> ⁴⁰	Muscular strength	Documented changes in physical function (strength and agility testing) in PWS children treated with GH in first 2 years therapy, but no change in the following 2 years.
Carrel AL <i>et al</i> ⁵	Muscular strength and agility (agility run, broad jump, sit-ups in 20s and upper extremity strength)	Agility run (faster by 2.3 ± 0.5 s), broad jump (farther by 3.3 ± 1.9 inches), abdominal strength (an improvement of 3.0 ± 2.1 sit-ups/20s) and upper extremity strength (increase of 2.5 ± 1.8 weight-lift repetitions/30s); compared with baseline performance
Quality of life		
Bakker NE <i>et al</i> ¹⁸	DUX25 and DUXPW questionnaires for children and parents	GH-treated children showed a significant improvement in health -related quality of life during the 2-year RCT in the physical subdomain of the DUX25 and the DUXPW, compared with the untreated ones. During long-term GH treatment (11 year), questionnaires scores remained stable. Social subdomain was higher in children with a deletion than in children with an uniparental disomy or imprinting defect, according to parents
Sipilä I <i>et al</i> ³⁹	16D (generic 16-dimension health-related quality of life) instrument for adolescents	The effect of rhGH therapy remains unclear because of a lack of untreated control group with PWS and lack of comparable baseline measurements for evaluating changes over time.

GH, growth hormone; GHT, GH therapy; IQs, intelligent quotients; PWS, Prader-Willi syndrome; RCT, randomised controlled trial; rhGH, recombinant human GH.

Table 2 Characteristics of the non-randomised studies that evaluated the use of growth hormone in patients with Prader-Willi syndrome

Author	Type	Age	N rhGH	Dose of rhGH	Period (years)	Country	Outcome
Donze SH <i>et al</i> ¹⁵	BEFORE AND AFTER	6 months-3 years	29	1 mg/m ² /day	3	Netherlands	Psychomotor development (BSID-II - mental and motor development), head circumference
Dykens EM <i>et al</i> ¹³	COHORT (three separated studies)	4-21 years	96; 127; 168	1 mg/m ² /day	6, 2	USA	BMI-SDS. Cognition: KBIT-2 (verbal IQ, non-verbal IQ, composite IQ) VABS-II (communication and daily life skills, socialisation, adaptive composite). Hyperphagia Questionnaire; Repetitive Behaviour Scale
Bakker NE <i>et al</i> ¹⁰	BEFORE AND AFTER	6±4.3 years	1566	0.23 mg/kg/week	3	KIGS database -worldwide	Z-stature, BMI-SDS, adverse effects
Bakker NE <i>et al</i> ¹⁸	BEFORE AND AFTER	6-14 years	76	1 mg/m ² /day	11	Netherlands	Quality of life (DUX25 and DUXPW questionnaires)
Scheermeyer E <i>et al</i> ⁴⁷	BEFORE AND AFTER	13-24 months 2-12 years	72	1 mg/m ² /day	3	Australia	Z-stature, BMI-SDS and adverse effects
Lo ST 2015 ³⁴	COHORT	3.5-14 years	24	1 mg/m ² /day	2;8	Netherlands	Behaviour. Developmental Behaviour Checklist of Children with intellectual disability (DBC) and Children's Social Behaviour Questionnaire (CSBQ)
Lo ST <i>et al</i> ³⁶	COHORT	3.5-14 years	53	1 mg/m ² /day	2;7	Netherlands	VABS-II, Cognitive function: Bayley Scales of Infants II- NL (BSID-II), Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised Dutch version
Bakker NE <i>et al</i> ¹²	BEFORE AND AFTER	3-7 years (mean: 5.49)	60	1 mg/m ² /day	8	Netherlands	Z-stature, BMI-SDS, lean body mass-SDS, % fat mass-SDS, head circumference
Meinhardt U <i>et al</i> ⁴²	COHORT	0.4-12.2 years (mean:3.8)	41	0.03 mg/kg/day	1; 6	Switzerland, Denmark, Germany	Z-stature, body composition and adverse effects
Siemensma EPC <i>et al</i> ¹⁴	COHORT	3.5-14 years	29	1 mg/m ² /day	2; 4	Netherlands	WISC-R (vocabulary, similarities, block design and picture arrangement) and Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised Dutch version - less 7 years old
Colmenares A <i>et al</i> ⁴⁸	COHORT	1-15 years (mean: 6±3.7)	36	0.03 mg/kg/day	3	France	Z-stature, BMI-SDS and body composition- lean mass (kg)/%fat mass
Sipilä I <i>et al</i> ³⁹	BEFORE AND AFTER	2.0-10.3 years (mean: 6.6)	20	0.033 mg/kg/day	1; 10	Finland	Z-stature, BMI-SDS, body composition (%fat), and quality of life (HRQOL)
Carrel AL <i>et al</i> ⁶	COHORT	4-32 months/. 6-9 years	46	1 mg/m ² /day	6	USA	Z-stature, body composition and muscular strength
de Lind van Wijngaarden RFA <i>et al</i> ⁹	BEFORE AND AFTER	5.9±3.2 years	55	1 mg/m ² /day	4	Netherlands	Z-stature, BMI-SDS, body composition (%fat-SDS and lean body mass- SDS), head circumference
Nyunt O <i>et al</i> ⁴⁹	COHORT	<3 years and >3 years	54	0.6 mg/m ² /day	4	Australia	Z-stature and BMI-SDS
Lindgren AC <i>et al</i> ⁵⁰	BEFORE AND AFTER	4.9-11.3 years (mean 6.9)	22	0.03 mg/kg/day	10	Sweden	Z-stature, BMI-SDS and body composition
Lin H-Y <i>et al</i> ⁵¹	BEFORE AND AFTER	1.3-13.5 years	46	0.01 U/kg/day	5	Taiwan	Z-stature, BMI-SDS and adverse effects
Angulo MA <i>et al</i> ⁴³	COHORT	8.3±2.7 years	21	0.25 mg/kg/week	7.9	USA	Z-stature and BMI-SDS
Carrel AL <i>et al</i> ⁴⁰	BEFORE AND AFTER	12 years	48	1 mg/m ² /day	4	USA	Z-stature, body composition, muscular strength, adverse effects
Tauber M <i>et al</i> ⁵²	BEFORE AND AFTER	8.4±3.2 years	14	0.5 U/kg/week	3.6	France	Z- stature SDS, BMI-SDS, growth velocity

BMI, body mass index; rhGH, recombinant human GH; SDS, SD scores.

review followed where possible by meta-analysis for the following outcomes:

- ▶ Primary outcomes: growth, body mass index, body composition, cognitive function.
- ▶ Secondary outcomes: quality of life, head circumference, motor development/muscle strength, behaviour and adverse effects.

METHODS

The systematic review and meta-analysis were performed according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines

(online supplementary file 1) and it was registered with PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews). We included all PWS patients, with all types of genetic defects, with or without GH deficiency, who participated in GH studies performed in infancy, childhood and adolescence, that were either randomised controlled trials (RCTs) (double-blinded or not) or non-randomised controlled trials (NRCTs) (cohort and before and after studies). Narrative reviews, systematic review protocols, case reports, abstracts, data from unpublished research or incomplete articles were

Figure 3 Association between rhGH treatment and Z-stature in the NRCTS (RevMan 5.3). (A) Inclusion criteria. (B) Condition and measure. (C) Diagnostic method. (D) Consecutive inclusion. (E) Loss of participants. (F) Group characteristics. (G) Clinical information. (H) Outcomes. (J) Demographics. NRCTS, non-randomised controlled trials; rhGH, recombinanthuman growth hormone.

excluded. Studies with less than 1 year of rhGH use were also excluded.

The rhGH group was compared with a matching placebo group or patients that received no drugs during the 1 year follow-up in RCTs. For NRCTS we evaluated patients at the start and at the end of the treatment. All studies that had patients who received a subcutaneous application of rhGH at any dosage were included.

We analysed the following outcome measures:

- Growth: Z-stature SD scores (SDS) according to WHO growth charts, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) growth charts or by PWS curve; growth velocity: centimetres/year or growth velocity SDS.^{23–25}
- Body mass index (m²/kg): BMI-SDS according to WHO growth charts and CDC growth charts.^{23–25}
- Body composition (lean mass and fat mass): measure by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA-type Lunar Prodigy, GE Healthcare-Chalfont St Giles, UK, or Madison, Wisconsin). We evaluated the proportion of total body/trunk fat mass (kilograms) or SDS of lean mass.
- Cognitive function: all types of validated questionnaires.
- Quality of life: evaluated by different validated instruments.
- Behaviour: evaluated by different validated instruments.
- Head circumference: Z-score according to CDC growth charts and Netherlands charts.²⁶

- Motor development/muscle strength: evaluated by different types of measures.
- Adverse effects: sleep abnormalities, initial headache, peripheral oedema, scoliosis, diabetes and mortality.

Electronic searches

The search for evidence on the efficacy of somatropin (rhGH) on PWS was performed through a systematic review based on the PRISMA checklist. There were no restrictions on language or period. The databases used were MEDLINE (via PubMed), Embase and Cochrane Central with the following search strategies.

MEDLINE (via PubMed)

(Prader-Willi syndrome OR Prader-Labhart-Willi syndrome OR Labhart Willi Prader Fanconi syndrome OR Royer syndrome) AND (human growth hormone OR hGH OR somatotropin OR somatropin OR Serostim OR Zomacton OR Cryo-Tropin OR recombinant human growth hormone AND (mammalian) OR r-hGH-M OR r-hGH AND (m) OR Humatrope OR Umatrope OR Maxomat OR Norditropin OR Nutropin OR Omnitrope OR Saizen OR Genotropin OR Genotonorm)

Embase

(Prader-Willi Syndrome OR Prader-Labhart-Willi Syndrome OR Labhart Willi Prader Fanconi Syndrome OR Royer Syndrome) AND (human growth hormone OR hGH OR somatotropin OR somatropin OR Serostim OR Zomacton OR Cryo-Tropin OR recombinant human

Figure 4 Association between rhGH-treated group and the no treatment group according to growth velocity in RCTs (RevMan 5.3). (A) Random sequence generation (selection bias). (B) Allocation concealment (selection bias). (C) Blinding of participants and personnel (performance bias). (D) Blinding of outcomes assessment (detection bias). (E) Incompleted outcome data (attrition bias). (F) Selective reporting (reporting bias). (G) Intention-to-treat. (H) Sample size determination. (I) Outcome. (J) Early interruption. (K) Prognostic characteristics. RCTs, randomised controlled trials; rhGH, recombinant human growth hormone.

Figure 5 Association between rhGH-treated group and the no treatment group related to Z-BMI in RCTs (RevMan 5.3). (A) Random sequence generation (selection bias). (B) Allocation concealment (selection bias). (C) Blinding of participants and personnel (performance bias). (D) Blinding of outcomes assessment (detection bias). (E) Incompleted outcome data (attrition bias). (F) Selective reporting (reporting bias). (G) Intention-to-treat. (H) Sample size determination. (I) Outcome. (J) Early interruption. (K) Prognostic characteristics. BMI, body mass index; RCTs, randomised controlled trials; rhGH, recombinant human growth hormone.

growth hormone AND (mammalian) OR r-hGH-M OR r-hGH AND (m) OR Humatrope OR Umatrope OR Maxomat OR Norditropin OR Nutropin OR Omnitrope OR Saizen OR Genotropin OR Genotonorm)

Cochrane

(Prader-Willi syndrome OR Prader-Labhart-Willi syndrome OR Labhart Willi Prader Fanconi syndrome OR Royer syndrome) AND (human growth hormone)

All PWS articles were evaluated independently by two reviewers. Following the eligibility criteria, studies were evaluated first by title and then by abstract. The full-text of selected articles was assessed for data extraction and bias evaluation. A characterisation matrix was constructed with the following variables: author, publication year, study design, country, age, period, dose and outcomes. When the data were not clear in the paper, we contacted the authors by email. Grey literature (thesis, book chapters) and references of selected articles were reviewed.

Selection of studies and data extraction

Identification, screening and eligibility assessments were performed independently in an unblinded, standardised manner by two reviewers. Disagreements between reviewers were discussed with a third researcher. Extraction of dichotomous (adverse effects) and continuous variables (all other outcomes) was independently performed.

Assessment of risk of bias in the included studies

Risk of bias was evaluated separately by two reviewers. The Cochrane Collaboration Risk of Bias tool was used for randomised trials, the New Castle Ottawa Scale was used for cohort studies and the Joanna Briggs Institute

Instrument for used for before and after studies and for cohort studies when only one arm of the cohort was analysed.^{27 28}

Measures of treatment effect and units of analyses

We performed separated meta-analyses of RCTs and NRCTs. Associations were demonstrated in relative and absolute risks, difference in means, SD, SEs and 95% CIs. Different follow-up lengths were standardised by using patient-years of follow-up. When different measures or instruments were used in the studies, SEs were used to estimate outcomes. P values lower p=0.05 were considered statistically significant to evaluate treatment effect. Studies that did not report data in terms of means and their respective SD were recalculated or not included in the analysis. Studies that mentioned medians, 25th and 75th percentiles and CIs were included after transforming these statistics into SD by Hozo *et al* method.²⁹ When the data were not clear in the paper or were missing, we contacted the authors by email.

Subjects were evaluated in two subgroups: infants (under 3.5 years old) and children and adolescents. We selected this younger group to look for differences in the early start of rhGH and the cut-off was based in the majority of articles found.

Assessment of heterogeneity and reporting bias

We measured the inconsistency (the proportion of total variation across studies due to heterogeneity) of effects across interventions using the I². To obtain adequate CIs, we used a random-effects model if I²>50% and a fixed-effect model if I²≤50%.

Figure 6 Association between rhGH treatment and Z-BMI in the NRCTs (RevMan 5.3). (A) Inclusion criteria. (B) Condition and measure. (C) Diagnostic method. (D) Consecutive inclusion. (E) Loss of participants. (F) Group characteristics. (G) Clinical information. (H) Outcomes. (J) Demographics. (K) Statistical analysis. BMI, body mass index; NRCTs, non-randomised controlled trials; rhGH, recombinant human growth hormone.

Figure 7 Association between rhGH-treated group and the no treatment group related to %fat mass in RCTs (RevMan 5.3). (A) Random sequence generation (selection bias). (B) Allocation concealment (selection bias). (C) Blinding of participants and personnel (performance bias). (D) Blinding of outcomes assessment (detection bias). (E) Incompleted outcome data (attrition bias). (F) Selective reporting (reporting bias). (G) Intention-to-treat. (H) Sample size determination. (I) Outcome. (J) Early interruption. (K) Prognostic characteristics. RCTs, randomised controlled trials; rhGH, recombinant human growth hormone.

The software used was Cochrane Review Manager (V.5.3; The Nordic Cochrane Centre).³⁰ The possibility of publication bias was assessed by evaluating a funnel plot (Begg's test) for asymmetry. We used GRADE considerations (study limitations, consistency of effect, imprecision, indirectness and publication bias) to assess the data quality for each outcome and to draw conclusions about the quality of the evidence within the text of the review.^{31 32}

Patient and public involvement

Patients and/or the public were not involved in the design, or conduct, or reporting or dissemination plans of this research.

RESULTS

The electronic search yielded 463 titles from the databases until September 2019, and after text selection, this review included 16 completed RCTs and 20 NRCTs (figure 1). The excluded studies after full-text analysis ($n=18$) are presented in a separate table (see online supplementary file 2).

Randomised control studies

We performed the meta-analysis for the evaluation of growth hormone treatment versus no treatment in 9 of the 16 included RCT (table 1). No study used placebo due to ethical issues. The variables analysed were height z-scores (ZE), growth velocity (cm), BMI z-scores (Z-BMI), proportion of fat mass (%fat), lean mass z-scores (Z and kg) and head circumference z-scores (Z).

The seven meta-analysis excluded studies contain outcomes related to cognitive function, behaviour, quality of life and motor development. For the evaluation of cognitive function in patients with PWS, different questionnaires were used; therefore, meta-analysis was not possible.³³⁻³⁵ The same occurred with the behaviour outcome.^{17 33 36} Regarding quality of life, only one study was found.¹⁸ Five studies with different measures were found for muscular strength/motor development.^{5 16 35 37 38} All these studies are described in table 1 and analysed at the end of results section

Non-randomised studies

Regarding the non-randomised studies, 20 were selected: 11 before and after studies and 9 cohort studies (table 2). Of these, only 14 could be evaluated regarding the following outcomes: height z-scores (ZE), Z-BMI, proportion of fat mass (%) and adverse effects. The patient-year (number of patients x years of follow-up) unit was used for long-term follow-up studies.

There were only two studies that evaluated quality of life,^{18 39} two that evaluated behaviour with different questionnaires^{13 36} and four that evaluated cognitive function, also with different evaluation methods (table 2).^{13-15 34} We found two studies for muscular strength/motor development.^{15 40} They are analysed at the end of results section. For the meta-analysis process and for a better approach to all data, we transformed all cohort studies into before and after studies. Therefore, the study of Carrel 2010 was excluded from all analysis because it had no baseline data.

Figure 8 Association between rhGH-treated group and the no treatment group related to %fat mass during follow-up in the NRCTs studies. (A) Inclusion criteria. (B) Condition and measure. (C) Diagnostic method. (D) Consecutive inclusion. (E) Loss of participants. (F) Group characteristics. (G) Clinical information. (H) Outcomes. (J) Demographics. (K) Statistical analysis. NRCTs, non-randomised controlled trials; rhGH, recombinant human growth hormone.

Figure 9 Difference between rhGH treated group and the no treatment group related to lean mass-SDS and kg in RCTs (RevMan 5.3). (A) Random sequence generation (selection bias). (B) Allocation concealment (selection bias). (C) Blinding of participants and personnel (performance bias). (D) Blinding of outcomes assessment (detection bias). (E) Incompleted outcome data (attrition bias). (F) Selective reporting (reporting bias). (G) Intention-to-treat. (H) Sample size determination. (I) Outcome. (J) Early interruption. (K) Prognostic characteristics. RCTs, randomised controlled trials; rhGH, recombinant human growth hormone; SDS, SD scores.

For all the studies included, the obtained results are reported according to each outcome.

Growth: z-stature and growth velocity

Among the nine RCTs with a total of 328 patients, the treated group had an improvement in height of 1.67 (95% CI 1.54 to 1.81) SDS compared with that in the control group. In the younger group (under 3.5 years), the improvement was 1.08 (95% CI 0.81 to 0.35) SDS, and in the older group, it was 1.87 (95% CI 1.71 to 2.02) SDS. The Z-stature meta-analysis quality of evidence was moderate when all groups were included and high when the two age groups were analysed separately, due to decreased heterogeneity (figure 2, online supplementary file 3).

In the NRCT studies, the treated group had a significant improvement of stature (1.52 (95% CI 0.86 to 2.16) SDS) during the 2909 patients-years of follow-up (figure 3), this meta-analysis, however, was based in low quality evidence (online supplementary file 4).

The group receiving rhGH treatment had a significant improvement in growth velocity of 5.44 cm (95% CI 3.27 to 7.61) compared with that in the control group among the three RCTs (figure 4), but the quality of evidence was also low (online supplementary file 3). We chose to report the growth velocity measure in centimetres and due to that one article that used only SDS measure was excluded.

Z-BMI

The group receiving rhGH treatment had a Z-BMI decrease of -0.67 SDS (95% CI -0.87 to -0.47) compared with that in the control group among the three RCTs (figure 5). The quality of evidence was high (online supplementary file 3). The study of Bakker 2015 was excluded after examining the funnel plot.¹⁸

The NRCT studies showed no difference during the 2237 patients-years of follow-up after rhGH treatment (figure 6). It is important to note that no change in BMI during the follow-up of these patients was considered the opposite of the disease natural history. The quality of this evidence was very low (online supplementary file 4).

%Fat mass

In six of the included RCTs, which evaluated a total of 204 patients, the group treated with rhGH had a significant reduction in the fat mass proportion of -6.5 (95% CI -8.46 to -4.54) % compared with that in the control group. These data have high quality of evidence (figure 7) (online supplementary file 3). All studies used Lunar DXA. We excluded the de Lind van Wijngaarden RFA 2010 because they used a different type of measure for body fat mass (fat mass SDS according to Dutch patients).⁴¹

In the NRCT studies, we also found a significant reduction in the proportion of fat mass (-7.04%; 95% CI -8.39 to -5.7)) in 198 patients-year of follow-up with a low

Figure 10 Difference between rhGH treated group and the no treatment group according to head circumference in RCTs (RevMan 5.3). (A) Random sequence generation (selection bias). (B) Allocation concealment (selection bias). (C) Blinding of participants and personnel (performance bias). (D) Blinding of outcomes assessment (detection bias). (E) Incompleted outcome data (attrition bias). (F) Selective reporting (reporting bias). (G) Intention-to-treat. (H) Sample size determination. (I) Outcome. (J) Early interruption. (K) Prognostic characteristics. RCTs, randomised controlled trials; rhGH, recombinant human growth hormone.

quality of evidence (figure 8) (online supplementary file 4). The data in the de Lind van Wijngaarden RFA 2009 study were reported in SDS-fat mass and were not included in the analysis.⁹

Lean mass

The group receiving rhGH treatment had an SDS-lean mass improvement of 2.03 (95% CI 1.34 to 2.71) SDS compared with that of the control group among two randomised controlled trials with moderate quality of evidence (figure 9, online supplementary file 3). The studies by Lindgren 1998 and Carrel 1999 used another variable and showed an increase of 4.28 (95% CI 2.26 to 6.30) kg of lean mass with high quality of evidence (online supplementary file 3).^{5 6}

Head circumference

The group receiving rhGH treatment had a head circumference improvement of 0.55 (95% CI 0.25 to 0.86) cm compared with that of the control group among the three RCTs including a total of 114 patients. The quality of the evidence was moderate (figure 10, online supplementary file 3).

Cognitive function, behaviour, motor development/muscular strength and quality of life

All the results from RCTs and NRCTs were described in table 3.

Adverse effects

In the RCT studies, there were few reports related to the adverse effects of rhGH use. Carrel 1999 reported one case of cerebral pseudotumour, and Myers reported one case of scoliosis.^{5 6} For a better analysis, we used 'before and after studies', which evaluated more patients and had a longer follow-up. Side effects related to rhGH in patients/year of follow-up were 227. We only included the following side effects for this analysis that are according the authors are related to the treatment: sleep apnoea (n=35), initial headache (n=9), peripheral oedema (n=7), type 2 diabetes mellitus (n=11), scoliosis (n=64). This last side effect is cited and counted, but it

is difficult to establish a relationship between its rhGH progression and treatment. The quality of this evidence was moderate. Twelve deaths were reported in all these studies. (figure 11, online supplementary file 4).

DISCUSSION

PWS is a challenging and rare disease with few treatment options. To the best of our knowledge, this is the first meta-analysis that evaluated the use of rhGH in a large number of PWS patients while assessing different domains, allowing an overall vision of the impact of rhGH treatment.

Our study showed that rhGH use during infancy promoted an improvement of stature, body composition (%fat mass and lean body mass) and growth velocity. Indeed, data about final height confirmed this evidence.^{3 24 42 43} The impact of +1.67SD in stature and the decrease of 6.5% to 7.0% in fat mass is not negligible in PWS daily life and can contribute with their fight against obesity and their complications. The short-term impact on BMI, in association with diet, was good; in the long run, rhGH controlled the weight gain that is part of the natural history of PWS, but there was a great deal of variability among the studies.

The confidence level for each effect changed according to the quality of the evidence. We found a high quality of evidence for stature, BMI and %fat mass, and we found a moderate level for the other parameters in the RCT studies. Furthermore, a reasonable number of non-RCT studies confirmed our findings even with a low quality of evidence.

Although the effects of rhGH on growth and body composition were more objectively reported, cognitive function studies were quite difficult to evaluate. Most cognitive function studies reported improvements in the different measures used, especially in verbal and non-verbal IQ and vocabulary domain.^{13 14 44} Children that started the treatment at a young age (less than 1 year old) reported better adaptive communication skills in long-term studies.^{13 44} Indeed, in Bayley Scales for Infants two

Figure 11 Adverse effects during the rhGH follow-up period in NRCTs (RevMan 5.3). (A) Inclusion criteria. (B) Condition and measure. (C) Diagnostic method. (D) Consecutive inclusion. (E) Loss of participants. (F) Group characteristics. (G) Clinical information. (H) Outcomes. (J) Demographics. NRCTs, non-randomised controlled trials; rhGH, recombinant human growth hormone.

studies showed differences in mental development.^{15 16} Unfortunately, these data could not be aggregated.

The actions of rhGH on cognitive function could be explained by the presence of brain GH receptors, especially at a younger age, during which brain development is taking place at a more intense pace.¹⁴ Moreover, GH can increase the muscle tone, as we will discuss in reviewed articles, and stimulate physical activity. Therefore, it can promote articulation and motor control for optimal development of communication skills, which additionally promotes social interaction and physical tasks. These effects might be cumulative over time. Also, the largest effect of GH treatment on adaptive functioning was reached if GH treatment was started at a younger age during infancy.⁴⁵

Muscular strength and motor development seemed to improve in treated patients according to selected articles.^{5 15 16 35 37 40 44} Multilevel regression models controlled for age and baseline muscle thickness identified a statistically significant rhGH dependency in the Reus article.³⁷ The authors discuss a major response in the first years of treatment and at a young age.^{16 40}

The impact on behaviour in patients with PWS was not clear. Most of the articles did not show any difference. Positive results are cited in Böhm *et al* that found worse behaviour in PWS patients, as evaluated by a parental questionnaire, after cessation of hGH treatment and in Dykens *et al* that showed better adaptive behaviour scores.^{13 27} Regarding quality of life, there is only one study with a specific PWS questionnaire that showed an improvement at the start of the treatment, but not in the long run.¹⁸

The low number of adverse effects in RCTs are generally poorly reported in literature, as we found in our analysis.⁴⁶ In NRCTs, the number of reported adverse events indicated a low risk of mortality and few complications during long-term follow-up in studies with moderate quality of evidence. Sleep apnoea still needs to be evaluated with polysomnography. Even in cohort studies, we have some difficulties to access all information regarding adverse effects, so we cannot fully comment on safety.

The different measures adopted, especially regarding the body composition analysis (related to the Dutch SDS for all parameters) and the cognitive function evaluation, were a limitation for this study. Many articles could not be used. It was not possible to analyse the impact in mental development and IQ, an important initial endpoint for this study, due to the lack of universal questionnaires in this field. We are convinced that the elaboration of a specific questionnaire to evaluate the syndrome at each age would add great value for this analysis in future studies. Additionally, more studies evaluating cognitive function and quality of life are needed in PWS patients.

Another barrier was the difficulty in finding RCTs that studied the use of rhGH in patients with PWS. The main reason is that professionals who treat PWS feel uncomfortable and unethical withholding rhGH treatment in a group of their patients with PWS. At the same time, many

countries still do not have access to rhGH treatment. Potential biases could be related to exclusion criteria in clinical studies, where severe cases or adherence difficulties (social and economic problems) could be excluded. Therefore, larger registry is still important to evaluate long-term follow-up with specific emphasis on the covariates of PWS to extrapolate our results. The genetic variability of PWS, with different implicated genes, is a great challenge for patients' comparison, especially regarding cognition. Differences according to the dose response and genetic subtypes could not be analysed in this review but may be very important to ascertain conclusive disease knowledge and its prognosis following treatment.

CONCLUSION

Growth hormone treatment can promote an improvement of stature, body composition and BMI, modifying the disease's natural history; growth hormone treatment may also be implicated in improving cognition and motor development at a young age.

Acknowledgements The authors are grateful to all associated professors and fellows from pediatric endocrinology unit at University of Sao Paulo.

Contributors All authors contributed to the focus of the systematic review. CP and WB drafted the initial protocol, with guidance and feedback at all stages from SI, RF, ET, DD and MP. CP, SI and RF collected data from the articles. CP, WB, DD and MP interpreted the results. All authors have revised and reviewed the results and have approved the final manuscript.

Funding The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Competing interests No, there are no competing interests.

Patient consent for publication Not required.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement Data are available upon reasonable request. All data relevant to the study are included in the article or uploaded as supplementary information. Data from published studies were analysed.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

ORCID iD

Caroline de Gouveia Buff Passone <http://orcid.org/0000-0001-7981-3335>

REFERENCES

- 1 Passone CBG, Pasqualucci PL, Franco RR, *et al*. Prader-will syndrome: What is the general pediatrician supposed to do? - A review. *Rev Paul Pediatr* 2018;36:345–52.
- 2 Miller JL. Approach to the child with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3837–44.
- 3 Bridges N. What is the value of growth hormone therapy in Prader Willi syndrome? *Arch Dis Child* 2014;99:166–70.
- 4 Tauber M, Cutfield W. KIGS highlights: growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome. *Horm Res* 2007;68:48–50.
- 5 Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, *et al*. Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome: a controlled study. *J Pediatr* 1999;134:215–21.
- 6 Lindgren AC, Hagenäs L, Müller J, *et al*. Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome affects linear growth and body composition favourably. *Acta Paediatr* 1998;87:28–31.

- 7 Festen DAM, de Lind van Wijngaarden R, van Eekelen M, *et al.* Randomized controlled GH trial: effects on anthropometry, body composition and body proportions in a large group of children with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol* 2008;69:443–51.
- 8 Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, *et al.* Long-Term growth hormone therapy changes the natural history of body composition and motor function in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1131–6.
- 9 de Lind van Wijngaarden RFA, Siemensma EPC, Festen DAM, *et al.* Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4205–15.
- 10 Bakker NE, Lindberg A, Heissler J, *et al.* Growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome: three years of longitudinal data in prepubertal children and adult height data from the KIGS database. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:1702–11.
- 11 Colmenares A, Pinto G, Taupin P, *et al.* Effects on growth and metabolism of growth hormone treatment for 3 years in 36 children with Prader-Willi syndrome. *Horm Res Paediatr* 2011;75:123–30.
- 12 Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EPC, *et al.* Eight years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome: maintaining the positive effects. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4013–22.
- 13 Dykens EM, Roof E, Hunt-Hawkins H. Cognitive and adaptive advantages of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 2017;58:64–74.
- 14 Siemensma EPC, Tummers-de Lind van Wijngaarden RFA, Festen DAM, *et al.* Beneficial effects of growth hormone treatment on cognition in children with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial and longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2307–14.
- 15 Donze SH, Damen L, Mahabier EF, *et al.* Improved mental and motor development during 3 years of GH treatment in very young children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:3714–9.
- 16 Festen DAM, Wevers M, Lindgren AC, *et al.* Mental and motor development before and during growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol* 2008;68:919–25.
- 17 Whitman BY, Myers S, Carrel A, *et al.* The behavioral impact of growth hormone treatment for children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a 2-year, controlled study. *Pediatrics* 2002;109:E35.
- 18 Bakker NE, Siemensma EPC, van Rijn M, *et al.* Beneficial effect of growth hormone treatment on health-related quality of life in children with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial and longitudinal study. *Horm Res Paediatr* 2015;84:231–9.
- 19 Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest* 2015;38:1249–63.
- 20 Tauber M, Diene G, Molinas C. Sequelae of GH treatment in children with PWS. *Pediatr Endocrinol Rev* 2016;14:138–46.
- 21 Al-Saleh S, Al-Naimi A, Hamilton J, *et al.* Longitudinal evaluation of sleep-disordered breathing in children with Prader-Willi syndrome during 2 years of growth hormone therapy. *J Pediatr* 2013;162:263–8.
- 22 Nishi Y, Tanaka T. Growth hormone treatment and adverse events. *Pediatr Endocrinol Rev* 2017;14:235–9.
- 23 de Onis M *et al.* Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007;85:660–7.
- 24 Butler MG, Lee J, Cox DM, *et al.* Growth charts for Prader-Willi syndrome during growth hormone treatment. *Clin Pediatr* 2016;55:957–74.
- 25 Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, *et al.* 2000 CDC growth charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 2002;11:1–190.
- 26 Fredriks AM, van Buuren S, Burgmeijer RJ, *et al.* Continuing positive secular growth change in the Netherlands 1955–1997. *Pediatr Res* 2000;47:316–23.
- 27 Higgins J, Savović J, Page M, *et al.* *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (rob 2.0)*. Version 20. Bristol: University of Bristol, 2016: 1–7.
- 28 Wells GA, Shea B, O'Connell D, *et al.* The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Available: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
- 29 Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol* 2005;5:13.
- 30 The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. *Review manager (RevMan)*. version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
- 31 Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, *et al.* Grade: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–6.
- 32 Atkins D, Best D, Briss PA, *et al.* Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
- 33 Böhm B, Ritzén EM, Lindgren AC. Growth hormone treatment improves vitality and behavioural issues in children with Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr* 2015;104:59–67.
- 34 Lo ST, Siemensma EPC, Festen DAM, *et al.* Behavior in children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone treatment: a randomized controlled trial and 8-year longitudinal study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2015;24:1091–101.
- 35 Reus L, Pelzer BJ, Otten BJ, *et al.* Growth hormone combined with child-specific motor training improves motor development in infants with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial. *Res Dev Disabil* 2013;34:3092–103.
- 36 Lo ST, Festen DAM, Tummers-de Lind van Wijngaarden RFA, *et al.* Beneficial effects of long-term growth hormone treatment on adaptive functioning in infants with Prader-Willi syndrome. *Am J Intellect Dev Disabil* 2015;120:315–27.
- 37 Reus L, Pillen S, Pelzer BJ, *et al.* Growth hormone therapy, muscle thickness, and motor development in Prader-Willi syndrome: an RCT. *Pediatrics* 2014;134:e1619–27.
- 38 Carrel AL, Moerchen V, Myers SE, *et al.* Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 2004;145:744–9.
- 39 Sipilä I, Sintonen H, Hietanen H, *et al.* Long-Term effects of growth hormone therapy on patients with Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr* 2010;99:1712–8.
- 40 Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, *et al.* Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1581–5.
- 41 de Lind van Wijngaarden RFA, Cianflone K, Gao Y, *et al.* Cardiovascular and metabolic risk profile and acylation-stimulating protein levels in children with Prader-Willi syndrome and effects of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1758–66.
- 42 Meinhardt U, Christiansen JS, Farholt S, *et al.* Eiholzer U; The efficacy and safety of long-term Norditropin treatment in children with Prader-Willi syndrome. *Horm Metab Res* 2013;45:532–6.
- 43 Angulo MA, Castro-Magana M, Lamerson M, *et al.* Final adult height in children with Prader-Willi syndrome with and without human growth hormone treatment. *Am J Med Genet A* 2007;143A:1456–61.
- 44 Myers SE, Whitman BY, Carrel AL, *et al.* Two years of growth hormone therapy in young children with Prader-Willi syndrome: physical and neurodevelopmental benefits. *Am J Med Genet A* 2007;143A:443–8.
- 45 Bakker NE, Siemensma EPC, Koopman C, *et al.* Dietary energy intake, body composition and resting energy expenditure in prepubertal children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone treatment: a randomized controlled trial. *Horm Res Paediatr* 2015;83:321–31.
- 46 Anderson M, Choonara I. A systematic review of safety monitoring and drug toxicity in published randomised controlled trials of antiepileptic drugs in children over a 10-year period. *Arch Dis Child* 2010;95:731–8.
- 47 Scheermeyer E, Harris M, Hughes I, *et al.* Low dose growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome is comparable to higher dosage regimens. *Growth Horm IGF Res* 2017;34:1–7.
- 48 Colmenares A, Pinto G, Taupin P, *et al.* Effects on growth and metabolism of growth hormone treatment for 3 years in 36 children with Prader-Willi syndrome. *Horm Res Paediatr* 2011;75:123–30.
- 49 Nyunt O, Harris M, Hughes I, *et al.* Benefit of early commencement of growth hormone therapy in children with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;22:1151–8.
- 50 Lindgren AC, Lindberg A. Growth hormone treatment completely normalizes adult height and improves body composition in Prader-Willi syndrome: experience from KIGS (pifzer international growth database). *Horm Res* 2008;70:182–7.
- 51 Lin H-Y, Lin S-P, Tsai L-P, *et al.* Effects of growth hormone treatment on height, weight, and obesity in Taiwanese patients with Prader-Willi syndrome. *J Chin Med Assoc* 2008;71:305–9.
- 52 Tauber M, Barbeau C, Jouret B, *et al.* Auxological and endocrine evolution of 28 children with Prader-Willi syndrome: effect of GH therapy in 14 children. *Horm Res* 2000;53:279–87.