

Análise da hiperfagia na Síndrome de Prader-Willi: alternativas para o tratamento medicamentoso

Analysis of hyperphagia in Prader-Willi Syndrome: alternatives for medication treatment

Análisis de la hiperfagia en el Síndrome de Prader-Willi: alternativas para tratamiento

Lucas Vasconcelos Leitão Moreira¹, Rayana Elias Maia²,
Patrícia Vasconcelos Leitão Moreira³, Sílvia Viana Bezerra da Cunha⁴,
Cláudio Renato Silva Lima⁵, Janine Agra Padilha⁶,
Jéssica Laureano Martins⁷

1.Graduado em Biochemistry and Molecular Biology, Bethel College (Mishawaka - Indiana, Estados Unidos). Discente do Curso de Medicina, Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ). João Pessoa-PB, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-4133-2463>

2.Médica, Geneticista do Hospital Universitário Alcides Carneiro, Mestrado em genética pela Universidade de São Paulo. Docente do curso de Medicina da Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa-PB, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8574-0168>

3.Pós-doutora em Epidemiologia pela University of Liverpool (Liverpool - Merseyside, England). Professora Titular da Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa-PB, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-1940-6540>

4.Médica, Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ). João Pessoa-PB, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0003-0814-958X>

5.Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ). João Pessoa-PB, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0005-0697-1822>

6.Fisioterapeuta, Doutora em Produtos Naturais Sintéticos e Bioativos. Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ). João Pessoa-PB, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-2221-6035>

7.Médica, Cardiologista pediátrica do Hospital Dom José Maria Pires e Arlinda Marques. Mestranda em Saúde Integral pelo IMIP. Docente do curso de Medicina Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ). João Pessoa-PB, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0002-3728-7300>

Resumo

Introdução. A Síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma condição genética rara, resultante de erros na *imprinting* genômica e perda de expressão de genes paternos na região do cromossomo 15q11-q13. A SPW apresenta diversas manifestações clínicas, como explosões de temperamento, ansiedade, comportamentos obsessivo-compulsivos, rigidez e déficits na cognição social. Entretanto, o principal traço comportamental é a hiperfagia, que faz da SPW a forma sindrômica mais prevalente de obesidade com risco à vida. Apesar dos avanços no entendimento da SPW, o hormônio do crescimento permanece como a única terapia aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para crianças com a síndrome, porém sem resultados expressivos na redução da hiperfagia. Além disso, a intensa sobrecarga imposta aos cuidadores de indivíduos com a SPW, ressalta a necessidade de desenvolver novas abordagens terapêuticas eficazes. **Objetivo.** Identificar e discutir as possibilidades de tratamento medicamentoso direcionado à hiperfagia na SPW na atualidade. **Método.** Dados foram coletados nas bases PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) entre agosto de 2023 e junho de 2024, utilizando os descritores "*Prader-Willi Syndrome*", "*hyperphagia*" e "*treatment*", com o operador booleano "AND". **Resultados.** Sete ensaios clínicos foram analisados, incluindo terapias com Liraglutida, GLWL-01, Diazóxido de Colina, Topiramato, Ocitocina e Carbetocina. A resposta ao tratamento variou conforme gravidade da hiperfagia, medicamento, dose, perfil genético, sexo e idade. **Conclusão.** Embora diferentes terapias tenham sido estudadas, os resultados não apontam uma solução definitiva, reforçando a necessidade de novas pesquisas. **Unitermos.** Síndrome de Prader-Willi; Hiperfagia; Tratamento

Abstract

Introduction. Prader-Willi Syndrome (PWS) is a rare genetic condition resulting from errors in genomic imprinting and loss of expression of paternal genes in the 15q11-q13 chromosome region. PWS presents various clinical manifestations, such as temper outbursts, anxiety, obsessive-compulsive behaviors, rigidity, and deficits in social cognition. However, the main behavioral trait is hyperphagia, which makes PWS the most prevalent syndromic form of obesity with life-threatening risks. Despite advancements in understanding PWS, growth hormone remains the only therapy approved by the Food and Drug Administration (FDA) for children with the syndrome, but without significant results in reducing hyperphagia. Additionally, the intense burden imposed on caregivers of individuals with PWS highlights the need to develop effective new therapeutic approaches. **Objectives.** To identify and discuss the current possibilities of pharmacological treatment aimed at hyperphagia in PWS. **Method.** Data were collected from the PubMed and Virtual Health Library (BVS) databases between August 2023 and June 2024, using the descriptors "Prader-Willi Syndrome," "hyperphagia," and "treatment," with the Boolean operator "AND." **Results.** Seven clinical trials were analyzed, including therapies with Liraglutide, GLWL-01, Diazoxide, Topiramate, Oxytocin, and Carbetocin. The response to treatment varied according to the severity of hyperphagia, medication, dose, genetic profile, sex, and age. **Conclusion.** Although different therapies have been studied, the results do not indicate a definitive solution, reinforcing the need for further research.

Keywords. Prader-Willi Syndrome; Hyperphagia; Treatment

Resumen

Introducción. El síndrome de Prader-Willi (SPW) es una afección genética rara causada por errores en la impronta genómica y la pérdida de expresión de genes paternos en la región 15q11-q13 del cromosoma. Las principales manifestaciones clínicas incluyen explosiones de temperamento, ansiedad, comportamientos obsesivo-compulsivos, rigidez y déficits en la cognición social. Sin embargo, un fenotipo conductual distintivo es la hiperfagia, lo que convierte al SPW en la forma sindrómica más prevalente de obesidad con riesgo de vida. Aunque ha habido avances en la comprensión del SPW, la hormona del crecimiento sigue siendo la única terapia aprobada por la FDA para niños con SPW, sin resultados significativos en la reducción de la hiperfagia. La carga impuesta a los cuidadores subraya la necesidad de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas eficaces. **Objetivo.** Identificar y discutir las opciones actuales de tratamiento farmacológico para la hiperfagia en el SPW. **Método.** Se recopilieron datos de PubMed y la Biblioteca Virtual en Salud (BVS) entre agosto de 2023 y junio de 2024, utilizando los términos "Síndrome de Prader-Willi", "hiperfagia" y "tratamiento" con el operador booleano "AND". **Resultados.** Se analizaron siete ensayos clínicos con terapias como Liraglutida, GLWL-01, Diazóxido, Topiramato, Oxitocina y Carbetocina. La respuesta varió según la gravedad de la hiperfagia, el medicamento, la dosis, el perfil genético, el sexo y la edad. **Conclusión.** Aunque se han estudiado varias terapias, no se ha encontrado una solución definitiva, destacando la necesidad de más investigaciones.

Palabras clave. Síndrome de Prader-Willi; Hiperfagia; Tratamiento

Trabalho realizado no Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ). Joao Pessoa-PB, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 27/07/2022

Aceito em: 21/09/2022

Endereço de correspondência: Jéssica L Martins. Rua José de Oliveira Curchatuz 691, apto 1901. Aeroclub. João Pessoa-PB, Brasil. CEP 58036-130. Email: jessicalaureanom@gmail.com

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma condição genética rara e complexa, atualmente definida como um distúrbio multissistêmico, devido a erros na *imprinting*

genômica. Aproximadamente 60% dos indivíduos com SPW possuem uma deleção paterna da região 15q11-q13, 35% decorrem de uma dissomia materna do cromossomo 15, enquanto os demais indivíduos possuem defeitos de *imprinting*, translocações ou inversões cromossômicas¹.

Esses erros resultam na perda da expressão dos genes paternos na região do cromossomo 15q11-q13, desencadeando uma série de sintomas clínicos que abrangem desde hipotonia grave, sucção deficiente e falha no crescimento, até hipogonadismo/ hipogenitalismo, disfunção hipotalâmica e atraso global no desenvolvimento durante a infância². Além de, potencialmente, manifestar compulsões, excesso de raiva e comportamentos de automutilação, é a hiperfagia que se destaca como um dos aspectos mais críticos da SPW, conferindo a esta síndrome o título de forma sindrômica mais comum de obesidade com risco de morte¹.

Com uma incidência de aproximadamente 1 a cada 15.000 nascimentos, geralmente diagnosticada no período neonatal³, estima-se que haja de 350.000 a 400.000 indivíduos afetados em todo o mundo². Contudo, os primeiros registros da SPW remetem a 1956, quando Andrea Prader, Heinrich Willi e Alexis Labhart delinearam as principais características da síndrome, incluindo obesidade, baixa estatura, deficiência intelectual, criptorquidia e uma fase inicial de insucesso no desenvolvimento em neonatos e lactentes, entre zero e nove meses⁴.

Inicialmente, a SPW foi considerada tão somente como uma síndrome de obesidade, tendo apenas duas fases nutricionais: uma de alimentação deficiente, e a outra de hiperfagia, que leva à obesidade na infância. No entanto, o conhecimento sobre a síndrome evoluiu, significativamente, ao longo do tempo. Atualmente, compreende-se que a transição entre as fases nutricionais é muito mais ampla, com uma fase intrauterina, seis fases nutricionais pós-natais diferentes, pelas quais indivíduos com SPW geralmente evoluem⁵.

Essa mudança significativa no comportamento alimentar, ao longo do tempo, é rara em outros transtornos do neurodesenvolvimento. A hiperfagia, na SPW, inicia de forma variável, podendo ocorrer na primeira infância, tendo sua idade média aos oito anos. Contudo, a obesidade se manifesta precocemente, por volta dos 2 anos de idade, caso a dieta não seja controlada⁵. Na fase adulta, mais de 80% dos pacientes apresentam sobrepeso ou obesidade^{6,7}. Através dos avanços e melhor compreensão desta entidade, acredita-se que uma desregulação hipotalâmica seja responsável pelo fenótipo da SPW⁸.

A hiperfagia é definida como uma sensação intensa e persistente de fome, acompanhada de preocupações alimentares, um impulso extremo para consumir alimentos, problemas de comportamento relacionados à alimentação e uma falta de saciedade normal. Portanto, ela está no extremo de um espectro de comportamentos relacionados a transtornos alimentares e é considerada a forma mais

extrema de alimentação excessiva⁹. Há relatos inclusive de casos de necrose e ruptura gástrica decorrentes dessa condição grave de saúde, a qual também está associada a altas taxas de morbimortalidade que podem perdurar ao longo da vida^{10,11}.

A nível de quantificação, a hiperfagia sempre se mostrou um desafio. Em indivíduos com SPW que vivem sob rigorosas exigências dietéticas, o peso é rigorosamente controlado e pode não refletir o grau de hiperfagia nesses indivíduos¹². A medida de hiperfagia mais frequentemente usada na SPW é o Questionário de Hiperfagia para Ensaio Clínicos (HQ-CT), que utiliza a avaliação da hiperfagia por meio de seus cuidadores¹³.

O HQ-CT é uma escala de nove itens que avalia a gravidade de comportamentos hiperfágicos específicos, incluindo a procura de alimentos e preocupações relacionadas com a alimentação, avaliando o sofrimento e o comprometimento adaptativo relacionado à hiperfagia. Este instrumento é um modelo modificado de um questionário de 13 itens¹², que foi adaptado para uso em ensaios clínicos. As respostas para cada item variam de 0 a 4 pontos possíveis. Os escores totais variam de 0 (sem hiperfagia) a 36 (alto grau de hiperfagia). O HQ-CT demonstrou ter boa consistência e confiabilidade teste-reteste¹³.

Vários estudos clínicos foram realizados para avaliar os sistemas reguladores do apetite em pacientes com SPW, a fim de compreender o papel dos inibidores e estimulantes endógenos do apetite subjacentes à atitude hiperfágica¹⁴⁻²¹.

No entanto, a base para o comportamento alimentar anormal observado na SPW ainda não foi integralmente esclarecida²².

Em relação aos hormônios orexígenos, foram encontrados níveis significativamente mais elevados de orexina A plasmática em crianças com SPW em relação às saudáveis com idade e gênero correspondentes²³. Desse modo, foi levantada a hipótese de que a desregulação do sistema de orexina pode contribuir para uma atitude alimentar anormal na SPW²³.

Além disso, níveis elevados de grelina foram descritos na SPW em todas as faixas etárias, tanto antes da obesidade, quanto após o surgimento da hiperfagia em crianças maiores e em adultos²⁴. Devido à sua ação orexígena, a hipergrelinemia tem sido sugerida como uma causa potencial de aumento do apetite e ganho de peso, apesar dos mecanismos subjacentes à desregulação da grelina serem atualmente desconhecidos^{18,25}.

Em contrapartida, a ocitocina é um hormônio anorexígeno e a SPW é caracterizada por uma disfunção ocitocinérgica⁸. Além da redução dos neurônios que expressam ocitocina no hipotálamo²⁶, indivíduos com SPW também possuem níveis anormalmente baixos de ocitocina em comparação com pessoas com obesidade e sem a síndrome¹⁹, sugerindo um possível papel da ocitocina no comportamento alimentar anormal desses indivíduos.

Ademais, sabe-se que o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) está envolvido na regulação da homeostase energética, atuando como um sinal de saciedade após a

sinalização da via leptina-melanocortina. Apesar da leptina ter sido detectada mais elevada nos indivíduos com SPW, níveis circulantes reduzidos do BDNF foram observados em comparação com o grupo controle. Portanto, foi sugerido que os baixos níveis basais de BDNF e a falta de pico pós-prandial podem contribuir para a fome persistente após as refeições²⁷.

Em relação aos distúrbios neurais, estudos preliminares de ressonância magnética funcional revelaram hiperfunção pós-prandial nas regiões corticais límbicas e paralímbicas do cérebro na SPW, enquanto pessoas saudáveis mostraram aumento da atividade nessas regiões antes da refeição. Após a alimentação, as regiões do cérebro se normalizaram em indivíduos saudáveis, mas não na SPW, que desenvolveram aumento dramático na atividade neurológica^{28,29}.

Apesar dessa evolução acerca da SPW, até o momento, o hormônio do crescimento permanece como o único tratamento medicamentoso aprovado nos Estados Unidos e na Europa³⁰. Entretanto, uma das questões mais relevantes ainda não resolvidas envolve o domínio da hiperfagia. Assim, é imperativo buscar alternativas de tratamento que visem aprimorar significativamente o controle da hiperfagia em pacientes com SPW³¹.

Diante desse cenário, o presente trabalho se concentra no estudo abrangente da SPW, com ênfase nas opções farmacológicas para o controle da hiperfagia. Afinal, quais são as principais alternativas de tratamento medicamentoso direcionado à hiperfagia em indivíduos com a SPW?

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, utilizando as fases distintas propostas por Sousa *et al.* (2017)³².

Na primeira fase, foi elaborado a questão de partida através da estratégia PICO, que representa o acrônimo de paciente, intervenção, comparação e resultados³³.

Em seguida, foram definidos os critérios de inclusão e exclusão dos artigos. Como critérios de inclusão, foram adotados: artigos originais publicados nos últimos cinco anos, em inglês ou português, do tipo ensaio clínico, indexados nas bases de dados *PubMed* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Em relação aos critérios de exclusão, tem-se: artigos duplicados nas bases de dados e artigos não correlacionados com o tema.

A seleção dos artigos foi realizada utilizando o descritor "*Prader-Willi Syndrome*", o operador booleano "*AND*", associado às palavras-chave "*hyperphagia*" e "*treatment*". O período de busca foi entre agosto de 2023 a abril de 2024. Foram incluídos na revisão, ensaios clínicos que abordavam a temática em questão, triados pelos critérios definidos de inclusão e exclusão.

A fase seguinte corresponde a definição das informações a serem extraídas dos estudos. Foi utilizado como instrumento de coleta de dados a aplicação de um quadro sinótico para avaliação e exploração das informações contidas nas publicações científicas, tais como: identificação do artigo original, características metodológicas do estudo,

avaliação das intervenções e dos resultados. Tais componentes objetivaram responder os principais pontos relacionados à pergunta norteadora. Foram extraídas as informações descritas no quadro abaixo, para efeito de padronização na análise (Quadro 1).

Quadro 1. Instrumento de coleta de dados.

Autor/Ano	Tipo de estudo/Amostra	Objetivo do estudo/ Método	Resultados
Artigo 1			
Artigo 2			
Artigo 3			

Para avaliação dos estudos escolhidos, a seleção dos artigos foi realizada mediante a utilização do fluxograma Prisma em sua versão traduzida para o português³⁴.

Por fim, a conclusão foi realizada através da interpretação dos resultados, conforme descrita na discussão.

RESULTADOS

Na Biblioteca Virtual em Saúde, foram encontrados 229 artigos. Destes, ao acrescentar o filtro para seleção de artigos entre 2019-2024, permaneceram 95 artigos. Ao adicionar o filtro para o idioma inglês e português, resultou em 94 artigos. Após incluir o filtro para seleção de ensaio clínico controlado, foram encontrados 12 artigos, dos quais,

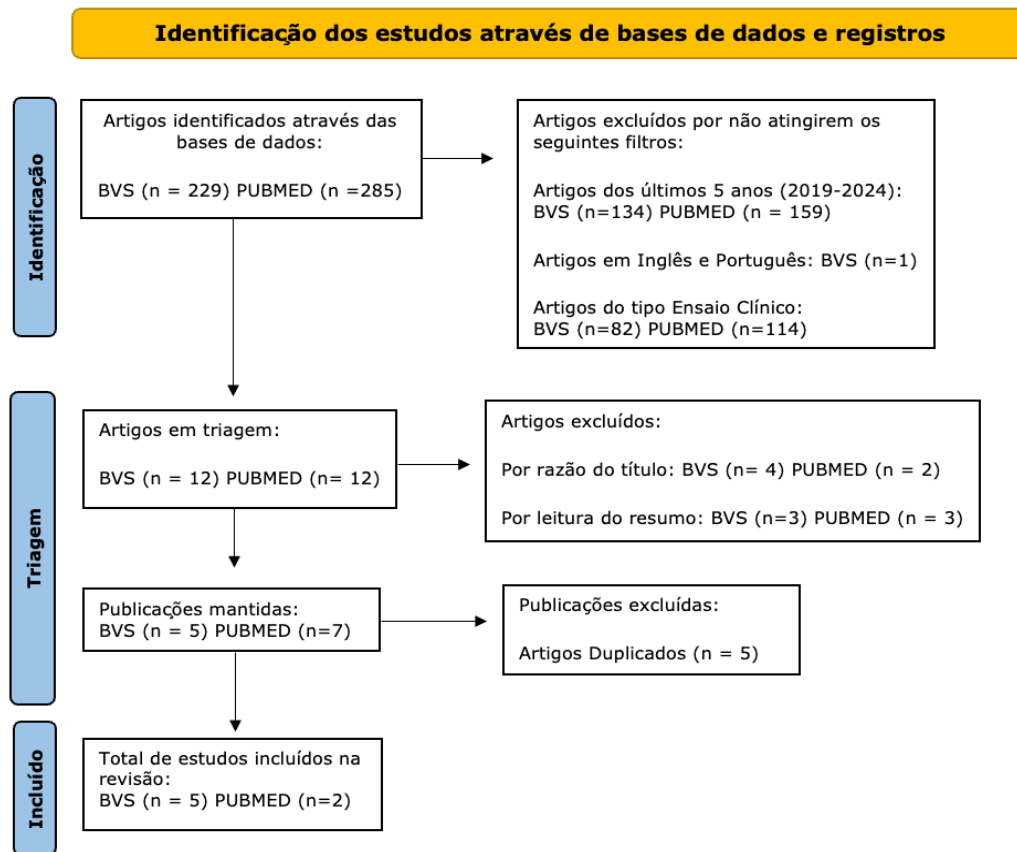
quatro foram excluídos em razão do título. Após a leitura do resumo dos oito artigos, cinco foram selecionados para a leitura completa e incluídos para a análise.

Na plataforma do *PubMed*, foram encontrados 285 artigos. Destes, ao acrescentar o filtro para seleção de artigos entre 2019-2024, resultou em 126 artigos. Ao adicionar o filtro para o idioma inglês e português, permaneceram os 126 artigos. Ao restringir para ensaios clínicos, foram encontrados 12 artigos, dos quais foram excluídos dois em razão do título. Dos 10 restantes, três foram excluídos após a leitura do resumo e sete foram escolhidos para leitura completa. Destes sete, cinco artigos foram excluídos por serem artigos duplicados na outra base de dados, resultando em dois artigos para análise.

A Figura 1 descreve os artigos selecionados e o Quadro 2 apresenta os principais resultados encontrados.

Os sete artigos analisados se constituíram em ensaios clínicos com características metodológicas semelhantes. Todos adotaram um desenho randomizado, controlado por placebo e duplo-cego. Esta abordagem implica na alocação aleatória dos participantes para diferentes tratamentos, incluindo um grupo controle recebendo uma substância inerte para fins de comparação. Nem os participantes nem os pesquisadores tinham conhecimento sobre quem estava recebendo o tratamento ativo ou o placebo, até a análise dos dados, o que minimizou os vieses de confusão, seleção e aferição. Notavelmente, a maioria dos estudos foi realizado em uma população pediátrica.

Figura 1. Fluxograma de busca.



Para mensurar a hiperfagia, três estudos utilizaram o questionário de 13 itens elaborado por Dykens *et al.*, em 2007 (DHK)¹², e outros três estudos adotaram o modelo adaptativo desenvolvido por Fehnel *et al.* em 2015, o HQ-CT de 9 itens¹³. Apenas um dos estudos empregou as duas escalas.

Quadro 2. Apresentação dos artigos selecionados.

Autor/Ano	Tipo de estudo/ Amostra	Objetivo do estudo / Método	Resultados
Diene <i>et al.</i> 2023 ³⁵	Ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Foram incluídos 31 adolescentes, entre 12 e 17 anos, com estágio de Tanner 2-5 e 24 crianças entre 6 e 11 anos e estágio de Tanner <2 com SPW e obesidade.	Determinar se o tratamento com liraglutida para o controle de peso é superior ao placebo em indivíduos pediátricos com SPW. Os pacientes foram randomizados (proporção 2:1) para liraglutida 3,0mg (ou dose máxima tolerada) ou placebo por 52 semanas. O placebo foi interrompido na 16ª semana. Foi utilizado DHK (13 itens).	A superioridade da liraglutida não foi confirmada para a mudança no IMC desde o início até a semana 16 e 52. Porém, na semana 52, os escores totais de hiperfagia e pontuação de impulso de hiperfagia foram mais baixos em adolescentes tratados com liraglutida em comparação com nenhum tratamento. Em geral, a liraglutida foi bem tolerada, com os eventos adversos mais comuns sendo: distúrbios gastrointestinais.
Miller <i>et al.</i> 2023 ³⁶	Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, nos EUA e UK. Foi selecionada uma amostra de 127 participantes, com idade ≥4 anos, geneticamente confirmada com SPW, e com hiperfagia inicial grau moderado ou grave.	Controlar a hiperfagia nos indivíduos com SPW, classificada por moderada ou grave, segundo o HQ-CT (9 itens). Durante 13 semanas, foram designados aleatoriamente 82 participantes para o grupo DCCR e 42 para o grupo placebo (proporção 2:1) A dose diária de DCCR variou de 100 a 450 mg (1x ao dia).	O tratamento com DCCR não melhorou significativamente a hiperfagia moderada. Porém, em participantes com hiperfagia grave, ela foi significativamente reduzida pelo DCCR. Existiram melhorias na CGI-I e na composição corporal. Os seguintes hormônios foram significativamente reduzidos no grupo DCCR: leptina sérica, AG e insulina. No entanto, a adiponectina sérica foi significativamente aumentada. Em geral, o DCCR foi bem tolerado, com os eventos adversos mais comuns sendo: hipertricose, edema periférico e hiperglicemia.
Miller <i>et al.</i> 2022 ³⁷	Estudo cruzado de fase 2, duplo-cego, controlado por placebo no Canadá e EUA. Foi selecionada uma amostra de 19 pacientes, com idades entre 16 e 65 anos; IMC ≥28 e com SPW geneticamente confirmada.	Avaliar a eficácia, farmacocinética, farmacodinâmica e segurança do GLWL-01 na redução de comportamentos relacionados à hiperfagia em pacientes com SPW. Foram designados aleatoriamente (proporção de 1:1), e tratados com placebo ou GLWL-01 (450mg 2x ao dia), durante 28 dias. Foi utilizado o HQ-CT (9 itens).	O GLWL-01 não reduziu de forma significativa o comportamento relacionado à hiperfagia, nem provocou mudanças nos desfechos clínicos correlacionados com a obesidade, nem nos parâmetros antropométricos, nem nos desfechos clínicos globais. No entanto, o GLWL-01 resultou em diferenças significantes em relação à concentração plasmática de AG, UAG e AG/UAG. Em geral, GLWL-01 foi bem tolerado, com os eventos adversos mais comuns sendo: diarreia e cefaleia.
Consoli <i>et al.</i> 2019 ³⁸	Ensaio duplo-cego, randomizado, controlado por placebo. Foram incluídos 62 participantes entre 12 e 45 anos, com SPW geneticamente confirmada e irritabilidade/impulsividade de grave, distúrbios alimentares e/ou obesidade e escoriações na pele.	Estudar a eficácia e tolerância do topiramato em distúrbios comportamentais em pacientes com SPW. 32 participantes receberam PBO e 30 participantes receberam TOP durante 8 semanas. A dosagem de topiramato foi inicialmente de 50mg/dia, com aumentos de 50mg por semana até 200mg/dia. Foi utilizado DHK (13 itens) e também a HQ-CT (9 itens).	Os escores de comportamento e gravidade do DHK melhoraram significante ao longo do tempo em pacientes do grupo TOP comparado ao grupo PBO, com uma relação dose-efeito significativa. Os escores DHK também foram significativamente associados aos subtipos genéticos e ao estado de hospitalização. Não foi observado diferença significativa na CGI-I. Em geral, o TOP foi bem tolerado, com os eventos adversos mais comuns sendo: efeitos sedativos ou lentidão psicomotora.

Quadro 2 (cont.). Apresentação dos artigos selecionados.

Autor/Ano	Tipo de estudo/ Amostra	Objetivo do estudo / Método	Resultados
Roof <i>et al.</i> 2023 ³⁹	Ensaio de fase 3 randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com acompanhamento de longo prazo. Foi selecionada uma amostra de 130 participantes com SPW entre 7 e 18 anos.	Avaliar a segurança e eficácia da carbetocina intranasal na SPW. Os participantes foram randomizados para receber 9,6 mg ou 3,2mg de carbetocina ou PBO 3x dia durante 56 semanas. Porém, o grupo PBO foi interrompido na 8ª semana e iniciou-se a carbetocina. Foi utilizada a HQ-CT (9 itens).	Houve melhorias numéricas no HQ-CT que não foram significantes para o grupo que fez uso de 9,6mg de carbetocina. No entanto, o grupo que fez uso de 3,2 mg apresentou melhorias clinicamente significantes na hiperfagia, quando comparado ao grupo placebo, que foram sustentadas no período de longo prazo. Em geral, a carbetocina foi bem tolerada, com o evento adverso mais comum sendo o rubor leve a moderado.
Damen <i>et al.</i> 2020 ⁴⁰	Estudo randomizado, cruzado, duplo-cego, controlado por placebo. Foi selecionada uma amostra de 26 crianças com SPW com idades entre 3 e 11 anos, no Centro de Referência de SPW Holandês.	Avaliar os efeitos de 3 meses de administração intranasal de ocitocina 2x ao dia (dose variando entre 16-40 UI/dia), comparado com placebo, no comportamento e na hiperfagia em crianças com SPW. As alterações no comportamento e na hiperfagia foram medidas pelo Questionário de Ocitocina e pelo DHK.	No grupo total, não foram encontrados efeitos significantes da ocitocina na hiperfagia. Os escores do DHK permaneceram semelhantes durante o tratamento, enquanto houve uma piora no grupo placebo. Porém, o tratamento intranasal com ocitocina teve efeitos positivos no comportamento alimentar em meninos e em crianças do subtipo genético de deleção. Em geral, a ocitocina foi bem tolerada, com os eventos adversos mais comuns sendo: cefaleia e irritação nasal.
Hollander <i>et al.</i> 2021 ⁴¹	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Foi incluída uma amostra de 23 crianças e adolescentes (entre 5 e 18 anos).	Comparar os efeitos da ocitocina intranasal e do placebo na hiperfagia e nos comportamentos repetitivos em crianças e adolescentes com SPW. Durante o período de 8 semanas, os participantes foram randomizados (proporção de 1:1) para receber 16IU/por dia de ocitocina intranasal ou placebo. Foi utilizado o DHK (13 itens).	O placebo foi associado a uma melhoria modesta na hiperfagia nessa população, enquanto a ocitocina intranasal não foi associada a melhorias nessas áreas. Houve reduções maiores nas subescalas impulso e comportamento na hiperfagia no grupo do placebo. A ocitocina foi bem tolerada, e o único evento adverso que foi mais comum e possivelmente relacionado à ocitocina em comparação com o placebo foi a noctúria.

IMC = Índice de Massa Corporal; DP = Desvio Padrão; SPW = Síndrome de Prader-Willi; HQ-CT = Questionário de Hiperfagia para Ensaio Clínico; DCCR = Comprimido de Liberação Prolongada de Diazóxido de Colina; CGI-I = Impressão Clínica Global de Melhoria; GI-C= Impressão Global de Mudança do Cuidador; AG = Acilgrelina; UAG = Desacilgrelina; AG/UAG = razão entre Acilgrelina e Desacilgrelina; TOP = Topiramato; PBO = Placebo; DHK = Questionário de Hiperfagia Dykens.

Os principais resultados revelaram uma variação nos níveis de hiperfagia. A heterogeneidade da população dos estudos, abrange variações na gravidade da hiperfagia, medicamento utilizado, dose, tempo de tratamento efetivo, perfil genético, sexo, fase nutricional e idade dos pacientes em cada estudo, que abrangeram crianças a partir de 3 anos até adultos de 65 anos. Essa diversidade pode influenciar

significativamente a resposta ao tratamento e a generalização dos resultados.

DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo investigar alternativas para o tratamento medicamentoso da hiperfagia na SPW por meio de uma revisão integrativa da literatura.

Ao analisar os resultados dos estudos, torna-se evidente a necessidade de uma avaliação mais ampla, transcendendo os desfechos primários. Conforme observado por Miller *et al.* 2023³⁶, o diazóxido de colina (DCCR) demonstrou melhorias substanciais em desfechos secundários, como composição corporal e níveis hormonais, apesar da falta de diferença significativa no desfecho primário da hiperfagia. Por outro lado, Diene *et al.* 2023³⁵ destacaram que, embora a liraglutida não tenha demonstrado diferenças significantes no desfecho primário - a mudança no IMC - houve uma evidente redução nos escores totais e nas pontuações de impulso de hiperfagia em adolescentes após 52 semanas de tratamento.

É interessante notar que o DCCR foi eficaz na redução da massa de gordura corporal, enquanto a liraglutida não evidenciou esse efeito; contudo, a liraglutida melhorou a hiperfagia, ao passo que o DCCR não atingiu esse efeito significativamente^{35,36}. Entretanto, em relação à gravidade da hiperfagia, Miller *et al.* 2023³⁶ demonstraram que o DCCR exibiu eficácia em reduzir a hiperfagia em casos graves.

No contexto da amostragem, a seleção de participantes é desafiadora devido à natureza rara da doença. É compreensível que haja uma considerável variação entre os estudos quanto ao tamanho da amostra, que variou de 19 a 130 participantes, tendo em mente que estudos com amostras maiores tendem a produzir resultados mais confiáveis. O estudo de Roof *et al.* 2023³⁹ teve a maior amostragem, com 130 participantes, revelando melhorias clinicamente significantes na hiperfagia para o grupo tratado com 3,2mg de carbetocina (análogo da ocitocina). Em contrapartida, a investigação conduzida por Hollander *et al.* 2021⁴¹ incluiu apenas 23 participantes, resultando em uma melhoria modesta na hiperfagia para o grupo que recebeu placebo ao invés de ocitocina. Essa disparidade no tamanho amostral pode afetar a robustez dos resultados e refletir a diversidade nos estudos e seus respectivos desfechos.

O terceiro estudo que avaliou a eficácia da ocitocina sob o controle da hiperfagia foi conduzido por Damen *et al.* 2020⁴⁰. Os autores reforçaram que o sexo dos pacientes, aliado ao seu respectivo subtipo genético, influencia na resposta terapêutica. O tratamento intranasal com ocitocina demonstrou efeitos benéficos apenas em meninos e em crianças com o subtipo genético de deleção⁴⁰. Essas descobertas sugerem que intervenções que mostraram eficácia em uma determinada amostra com SPW podem não produzir os mesmos resultados em amostras com diferentes idades, sexos e subtipos genéticos. No geral, a ocitocina parece ter efeitos benéficos em alguns pacientes com SPW,

evidenciando a necessidade de uma abordagem individual no tratamento desta condição.

Em relação ao estudo de Roof *et al.* 2023³⁹, é importante destacar que na faixa etária pediátrica, composta por indivíduos entre sete e 18 anos, existiram melhorias expressivas nos sintomas de hiperfagia, quando tratada com uma dose menor de carbetocina (3,2mg, ao invés de 9,6mg). Por outro lado, Consoli *et al.* 2019³⁸ forneceram evidências significantes sobre o topiramato, que melhorou consideravelmente os escores de comportamento e gravidade da hiperfagia em participantes entre 12 e 45 anos, com uma clara relação de dose-efeito. Pacientes com concentrações plasmáticas mais altas de topiramato apresentaram escores mais baixos no questionário de comportamento de hiperfagia de Dykens³⁸. Este aspecto aponta para a importância de considerar não apenas a escolha do medicamento, mas também a dosagem adequada, destacando a complexidade do tratamento da hiperfagia.

Miller *et al.* 2022³⁷ evidenciaram que o GLWL-01 teve impactos positivos nos parâmetros hormonais, conduzindo a melhorias significantes na concentração plasmática de acilgrelina (AG), desacilgrelina (UAG) e razão entre AG/UAG, contudo, sem influência substancial sobre os comportamentos alimentares. Em contrapartida, Miller *et al.* 2023³⁶ revelaram que o grupo DCCR experimentaram reduções significantes nos níveis séricos de AG, além de outros hormônios como insulina e leptina, enquanto houve

elevação da adiponectina sérica. No entanto, similar ao GLWL-01, não foi observada uma melhora significativa na hiperfagia. Esses achados apontam para uma complexa interação entre a hiperfagia e os hormônios anorexígenos e orexígenos, indicando um distúrbio que transcende meramente aos níveis elevados de grelina.

Em relação aos eventos adversos nos estudos, é crucial considerar a duração do acompanhamento. Alguns estudos, como os de Diene *et al.* 2023³⁵ e Roof *et al.* 2023³⁹, foram conduzidos ao longo de vários meses, enquanto outros, como o de Miller *et al.* 2022³⁷ e Consoli *et al.* 2019³⁸, foram realizados apenas por algumas semanas. A extensão do período de estudo pode influenciar na detecção de eventos adversos relacionados ao tratamento. Estudos de curto prazo apresentam um risco maior de não identificação de todos os possíveis eventos, o que pode resultar em uma subestimação dos riscos associados ao tratamento. Por outro lado, estudos de curto prazo que demonstram melhorias na hiperfagia, como o estudo de Consoli *et al.* 2019³⁸, com topiramato ao longo de oito semanas de tratamento, podem não refletir esses benefícios em estudos de longo prazo. Portanto, é crucial realizar uma avaliação contínua da tolerabilidade a longo prazo de cada medicamento, independentemente dos resultados observados em estudos de curto prazo.

A pluralidade de intervenções terapêuticas investigadas nos estudos reflete a profunda busca por soluções eficazes para a hiperfagia em indivíduos com SPW. Considerando as diferenças entre os tratamentos e os pacientes, os

profissionais de saúde podem aprimorar o manejo da hiperfagia, beneficiando a qualidade de vida dos pacientes e de seus cuidadores. Esse progresso requer uma colaboração interdisciplinar entre pesquisadores e clínicos, visando proporcionar melhores resultados para os pacientes com esta condição complexa.

CONCLUSÃO

Apesar dos avanços no entendimento da Síndrome de Prader-Willi, desde suas bases genéticas até suas manifestações clínicas, e da busca por terapias eficazes, a origem e o manejo da hiperfagia ainda estão em fase de estudo. Diversos estudos clínicos com diferentes terapias, como a Liraglutida, o GLWL-01, o Diazóxido de Colina, o Topiramato e a Ocitocina e seu análogo, têm sido conduzidos, porém sem resultados que forneçam uma indicação definitiva sobre qual terapia específica deve ser adotada. Isso se deve à variação nos tamanhos amostrais, na duração dos estudos e na heterogeneidade dos pacientes. Diante dessa diversidade, é crucial que novas pesquisas sejam realizadas para explorar o potencial de novos medicamentos, como os agonistas do receptor GLP-1.

Além disso, a investigação contínua da carbetocina como um tratamento potencial é justificada pela relação risco/benefício altamente favorável. Embora o tratamento intranasal com ocitocina em crianças com SPW possa ser considerado, sua eficácia varia consideravelmente entre os indivíduos. Portanto, é essencial uma abordagem

individualizada, na qual os efeitos do tratamento sejam cuidadosamente avaliados e interrompidos em casos de falha. Esta abordagem personalizada é fundamental para garantir o melhor manejo da hiperfagia e de outras manifestações clínicas da SPW, visando melhorar a qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias.

REFERÊNCIAS

1. Butler MG, Hartin SN, Hossain WA, Manzardo AM, Kimonis V, Dykens E, *et al.* Molecular genetic classification in Prader-Willi syndrome: a multisite cohort study. *J Med Genet* 2019;56:149-53. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105301>
2. Butler MG. Prader-Willi Syndrome and Chromosome 15q11.2 BP1-BP2 Region: A Review. *Int J Mol Sci* 2023;24:4271-84. <https://doi.org/10.3390/ijms24054271>
3. Faccioli N, Poitou C, Clément K, Dubern B. Current Treatments for Patients with Genetic Obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2023;15:108-19. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2023.2023-3-2>
4. Prader A, Labhart A, Willi H. Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myatonieartigem Zustand im Neugeborenenalter. *Schweiz Med Wochenschr* 1956;86:1260-1. <https://www.semanticscholar.org/paper/Ein-Syndrom-von-Adipositas%2C-Kleinwuchs%2C-und-nach-im-Prader/5ab1fb5919e45186c3b4d8316fd58bbfd8813f6c>
5. Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, Goldstone AP, Gold JA, Kimonis V, *et al.* Nutritional Phases in Prader-Willi Syndrome. *Am J Med Genet A* 2011;155A:1040-9. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33951>
6. Grugni G, Crinò A, Bosio L, Corrias A, Cuttini M, De Toni T, *et al.* The Italian National Survey for Prader-Willi syndrome: an epidemiologic study. *Am J Med Genet A* 2008;146:861-72. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32133>
7. Sinnema M, Maaskant MA, van Schrojenstein Lantman-de Valk HMJ, van Nieuwpoort IC, Drent ML, Curfs LMG, *et al.* Physical health problems in adults with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 2011;155:2112-24. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34171>
8. Crinò A, Fintini D, Bocchini S, Grugni G. Obesity management in Prader-Willi syndrome: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2018;11:579-93. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S141352>
9. Heymsfield SB, Avena NM, Baier L, Brantley P, Bray GA, Burnett LC, *et al.* Hyperphagia: current concepts and future directions proceedings of the 2nd international conference on hyperphagia. *Obesity* 2014;22:S1-17. <https://doi.org/10.1002/oby.20646>
10. Stevenson DA, Heinemann J, Angulo M, Butler MG, Loker J, Rupe

- N, *et al.* Gastric rupture and necrosis in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:272-4. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31805b82b5>
- 11.Schwartz L, Caixàs A, Dimitropoulos A, Dykens E, Duis J, Einfeld S, *et al.* Behavioral features in Prader-Willi syndrome (PWS): consensus paper from the International PWS Clinical Trial Consortium. *J Neurodev Disord* 2021;13:25. <https://doi.org/10.1186/s11689-021-09373-2>
 - 12.Dykens EM, Maxwell MA, Pantino E, Kossler R, Roof E. Assessment of hyperphagia in Prader-Willi syndrome. *Obesity* 2007;15:1816-26. <https://doi.org/10.1038/oby.2007.216>
 - 13.Fehnel SE, Brown TM, Nelson L, Chen A, Kim DD, Roof E, *et al.* Development of the hyperphagia questionnaire for use in Prader-Willi syndrome clinical trials. *Value Health* 2015;18:A25. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.03.154>
 - 14.Beauloye V, Diene G, Kuppens R, Zech F, Winandy C, Molinas C, *et al.* High unacylated ghrelin levels support the concept of anorexia in infants with Prader-Willi syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:56. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0440-0>
 - 15.Goldstone AP, Holland AJ, Butler JV, Whittington JE. Appetite hormones and the transition to hyperphagia in children with Prader-Willi syndrome. *Int J Obes* 2012;36:1564-70. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.274>
 - 16.Goldstone AP, Thomas EL, Brynes AE, Castroman G, Edwards R, Ghatei MA, *et al.* Elevated fasting plasma ghrelin in Prader-Willi syndrome adults is not solely explained by their reduced visceral adiposity and insulin resistance. *Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1718-26. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031118>
 - 17.Haqq AM, Muehlbauer MJ, Newgard CB, Grambow S, Freemark M. The metabolic phenotype of Prader-Willi syndrome (PWS) in childhood: heightened insulin sensitivity relative to body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E225-32. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1733>
 - 18.Höybye C, Barkeling B, Espelund U, Petersson M, Thorén M. Peptides associated with hyperphagia in adults with Prader-Willi syndrome before and during GH treatment. *Growth Horm IGF Res* 2003;13:322-7. [https://doi.org/10.1016/s1096-6374\(03\)00077-7](https://doi.org/10.1016/s1096-6374(03)00077-7)
 - 19.Höybye C, Bruun JM, Richelsen B, Flyvbjerg A, Frystyk J. Serum adiponectin levels in adults with Prader-Willi syndrome are independent of anthropometrical parameters and do not change with GH treatment. *Eur J Endocrinol* 2004;151:457-61. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1510457>
 - 20.Purtell L, Sze L, Loughnan G, Smith E, Herzog H, Sainsbury A, *et al.* In adults with Prader-Willi syndrome, elevated ghrelin levels are more consistent with hyperphagia than high PYY and GLP-1 levels. *Neuropeptides* 2011;45:301-7. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2011.06.001>
 - 21.Zadik Z, Wittenberg I, Segal N, Altman Y, Zung A, Gross V, *et al.* Interrelationship between insulin, leptin and growth hormone in growth hormone-treated children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:538-

42. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801601>
22. Khan MJ, Gerasimidis KG, Edwards CA, Shaikh MG. Mechanisms of obesity in Prader-Willi syndrome. *Pediatr Obes* 2018;3:3-13. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12177>
23. Manzardo AM, Johnson L, Miller JL, Driscoll DJ, Butler MG. Higher plasma orexin A levels in children with Prader-Willi syndrome compared with healthy unrelated sibling controls. *Am J Med Genet A* 2016;170:2328-33. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37777>
24. Feigerlová E, Diene G, Conte-Auriol F, Molinas C, Gennero I, Salles JP, *et al.* Hyperghrelinemia precedes obesity in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2800-5. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2138>
25. Irizarry KA, Miller M, Freemark M, Haqq AM. Prader Willi syndrome: genetics, metabolomics, hormonal function, and new approaches to therapy. *Adv Pediatr* 2016;63:47-77. <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2016.04.005>
26. Swaab DF. Prader-Willi syndrome and the hypothalamus. *Acta Paediatr Suppl* 1997;86:50-4. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1997.tb18369.x>
27. Bueno M, Esteba-Castillo S, Novell R, Giménez-Palop O, Coronas R, Gabau E, *et al.* Lack of postprandial peak in brain-derived neurotrophic factor in adults with Prader-Willi syndrome. *PLoS One* 2016;11:e0163468. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163468>
28. Shapira NA, Lessig MC, He AG, James GA, Driscoll DJ, Liu Y, *et al.* Satiety dysfunction in Prader-Willi syndrome demonstrated by fMRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:260-2. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.039024>
29. Holsen LM, Zarcone JR, Thompson TI, Brooks WM, Anderson MF, Ahluwalia JS, *et al.* Neural mechanisms underlying food motivation in children and adolescents. *Neuroimage* 2005;27:669-76. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.04.043>
30. Tauber M, Hoybye C. Endocrine disorders in Prader-Willi syndrome: a model to understand and treat hypothalamic dysfunction. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:235-46. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00002-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00002-4)
31. Kimonis V, Surampalli A, Wencel M, Gold JA, Cowen NM. A randomized pilot efficacy and safety trial of diazoxide choline controlled-release in patients with Prader-Willi syndrome. *PLoS One* 2019;14:e0221615. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221615>
32. Sousa LMM, Marques-Vieira C, Severino S, Autunes V. Metodologia de Revisão Integrativa da Literatura em Enfermagem. *Rev Investig Enferm* 2017;17-26. https://repositorio-cientifico.essatla.pt/bitstream/20.500.12253/1311/1/Metodologia%20de%20Revisão%20Integrativa_RIE21_17-26.pdf
33. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Latino Am Enferm* 2007;15:508-11. <https://doi.org/10.1590/S0104-1169200700030002z>
34. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow

- CD, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n7>
35. Diene G, Angulo M, Hale PM, Jepsen CH, Hofman PL, Hokken-Koelega A, *et al.* Liraglutide for Weight Management in Children and Adolescents With Prader-Willi Syndrome and Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108:4-12. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac549>
36. Miller JL, Gevers E, Bridges N, Yanovski JA, Salehi P, Obrynba KS, *et al.* Diazoxide Choline Extended-Release Tablet in People With Prader-Willi Syndrome: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108:1676-85. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad014>
37. Miller JL, Lacroix A, Bird LM, Shoemaker AH, Haqq A, Deal CL, *et al.* The Efficacy, Safety, and Pharmacology of a Ghrelin O-Acyltransferase Inhibitor for the Treatment of Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:e2373-80. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac105>
38. Consoli A, Çabal Berthoumieu S, Raffin M, Thuilleaux D, Poitou C, Coupaye M, *et al.* Effect of topiramate on eating behaviours in Prader-Willi syndrome: TOPRADER double-blind randomised placebo-controlled study. *Transl Psychiatry* 2019;9:274. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0597-0>
39. Roof E, Deal CL, McCandless SE, Cowan RL, Miller JL, Hamilton JK, *et al.* Intranasal Carbetocin Reduces Hyperphagia, Anxiousness, and Distress in Prader-Willi Syndrome: CARE-PWS Phase 3 Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108:1696-708. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad015>
40. Damen L, Grootjen LN, Juriaans AF, Donze SH, Huisman TM, Visser JA, *et al.* Oxytocin in young children with Prader-Willi syndrome: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial investigating 3 months of oxytocin. *Clin Endocrinol* 2021;94:774-85. <https://doi.org/10.1111/cen.14387>
41. Hollander E, Levine KG, Ferretti CJ, Freeman KB, Doernberg E, Desilva N, *et al.* Intranasal oxytocin versus placebo for hyperphagia and repetitive behaviors in children with Prader-Willi Syndrome: A randomized controlled pilot trial. *J Psychiatr Res* 2021;137:643-51. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.11.006>