

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

ANA PAULA DE JESUS
BRENNNA RODRIGUES DE ASSIS
DÉBORA ROQUE DA SILVA

**A IMPORTÂNCIA DO ACOMPANHAMENTO NUTRICIONAL
EM PORTADORES DA SÍNDROME DE NOONAN**

RECIFE
2021

ANA PAULA DE JESUS
BRENNNA RODRIGUES DE ASSIS
DÉBORA ROQUE DA SILVA

**A IMPORTÂNCIA DO ACOMPANHAMENTO NUTRICIONAL
EM PORTADORES DA SÍNDROME DE NOONAN**

Projeto de pesquisa apresentado como requisito parcial, para conclusão do curso de Bacharelado em Nutrição do Centro Universitário Brasileiro.

Professor orientador: Pedro Arthur.

RECIFE
2021

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 1745.

J58i Jesus, Ana Paula de
A importância do acompanhamento nutricional em portadores da
síndrome de Noonan. / Ana Paula de Jesus, Brenna Rodrigues de Assis,
Débora Roque da Silva. - Recife: O Autor, 2021.
29 p.

Orientador(a): Pedro Arthur do Nascimento Oliveira.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Nutrição, 2021.

Inclui Referências.

1. Síndrome de Noonan. 2. Estado nutricional. 3. Rasopatias. 4.
Déficit de crescimento. I. Assis, Brenna Rodrigues de. II. Silva, Débora
Roque da. III. Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 612.39

RESUMO

A pesquisa que será construída e apresentada aqui, irá indicar e avaliar a importância do acompanhamento nutricional mediante Síndrome de Noonan, doença de origem autossômica capaz de envolver diversos sistemas corporais ao ponto de levarem o acometido por esta enfermidade à uma baixa estatura ou à uma extrema magreza, principal característica dessa condição genética mutacional. Alguns estudos que serão expostos a partir de então, irão fortalecer a importância da Nutrição do combate mais severo de Noonan, onde a dietoterapia é fundamental, principalmente nos três primeiros meses de vida, mediante uma dificuldade alimentar presente nos portadores da referida doença. O trabalho irá indicar por meio de pesquisa literária, essa importância na minimização sintomática aos portadores da síndrome de Noonan, indicando a dietoterapia direcionada ao caso como ferramenta de sucesso na minimização desses sintomas.

Palavras-chave: Síndrome de Noonan. Estado nutricional. Rasopatias, Déficit de crescimento

ABSTRACT

The research that will be constructed and presented here will indicate and assess the importance of nutritional monitoring through Noonan's Syndrome, a disease of autosomal origin capable of involving different body systems to the point of taking the person affected by this disease to short or extreme height. thinness, the main characteristic of this mutational genetic condition. Some studies that will be exposed from then onwards, will strengthen the importance of Nutrition against the more severe combat of Noonan, where diet therapy is essential, especially in the first three months of life, due to a dietary difficulty present in patients with the aforementioned disease. The work will indicate, through literary research, this importance in the minimization of symptoms in patients with Noonan's syndrome, indicating the case-oriented diet therapy as a successful tool in minimizing these symptoms.

Keywords: Noonan Syndrome. Nutritional status. Rasopathies, Growth Deficit

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	05
2	DELINEAMENTO METODOLÓGICO	06
3	REFERENCIAL TEÓRICO	08
	3.1 Sobre o crescimento	10
	3.2 Sobre a doença celíaca	12
	3.3 Sobre anormalidades hematológicas e a saúde óssea	14
	3.4 Sobre o consumo alimentar	15
	3.5 Sobre a importância do acompanhamento nutricional na primeira infância	18
4	DISCUSSÃO	19
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	21
	REFERÊNCIAS	23

1. INTRODUÇÃO

De acordo com Kanno (2015), a Síndrome de Noonan (SN) é caracterizada pelo envolvimento multissistêmico com um largo espectro de sintomas clínicos, sendo uma síndrome genética mal formativa mais comumente associada a anormalidades cardíacas através da Síndrome de Down.

A SN causa uma infinidade de sintomas tais como comprometimento do crescimento, deformidades de cabeça e pescoço, além de problemas cardiovasculares, genitourinários, hematológicos, neurológicos, esqueléticas entre demais outros sintomas que poderão comprometer a qualidade de vida do portador dessa comorbidade. (ALLANSON, 1987; MENDEZ & OPITZ, 1985).

A identificação tardia de problemas relacionados com a alimentação, potencializa a inadequação do crescimento e a deficiência de nutrientes importantes para o desenvolvimento. Pacientes com essa síndrome, devem ser investigados minuciosamente para que o acompanhamento e tratamento seja aplicado precocemente, minimizando os danos causados por esses problemas (SHAH et al., 1999).

Grande parte dos pacientes afetados pela síndrome de noonan, nasce com peso e comprimentos normais, porém cerca da metade apresentam comprometimento no desenvolvimento (SHARLAND et al.,1992). A descoberta dos genes envolvidos, permite a confirmação do diagnóstico clínico, possibilitando também definir se um dos genitores também possui a doença, identificando o risco de recorrência na família (SHARLAND et al., 1992; AGARWAL et al., 2013).

A necessidade de obtenção de um diagnóstico precoce e correto, visando à melhoria da qualidade de vida dos portadores da síndrome. Recebendo o tratamento adequado dos distúrbios identificados e tendo um acompanhamento multidisciplinar, a maioria das crianças pode ter uma vida sem grandes limitações (RODRIGUES et al, 2017). A variedade dos achados fenotípicos, a atenuação dos mesmos com a idade e a sobreposição fenotípica são elementos que dificultam o diagnóstico da síndrome de Noonan. No entanto, é imprescindível realizar o diagnóstico, pois o prognóstico e manejo dos casos são diferentes e influenciam na qualidade de vida e sobrevida do paciente (LEE et al., 2011).

A nutrição é a base para o desenvolvimento humano e, de acordo com Valente, por ser fundamental, merece atenção desde os primeiros estágios da vida intrauterina,

prolongando- se por toda a infância e pelas diferentes fases do ciclo da vida.

A alimentação é um aspecto essencial para a promoção da saúde da criança. Os primeiros anos de vida, especialmente os dois iniciais, são caracterizados por: crescimento acelerado; desenvolvimento de habilidade para receber, mastigar e digerir alimentos, bem como de autocontrolar o processo de ingestão de alimentos (BRASIL, 2001; BRASIL 2002; BRASIL, 2009; ARAÚJO & SILVA, 2004; SPINELLI et al., 2003).

O estado nutricional do indivíduo é resultante de um processo dinâmico entre a oferta/ absorção/ utilização de nutrientes e de demanda metabólica para mantê-lo vivo em boas condições de saúde e, no caso específico da criança, também para crescer (FERRAZ, 2007). As deficiências nutricionais resultantes de condutas inadequadas na prática alimentar podem acarretar prejuízos imediatos à saúde da criança, elevando a morbimortalidade infantil, deixando sequelas como: retardo de crescimento, atraso escolar, baixa imunidade e facilidade para desenvolver doenças crônico-degenerativas na idade adulta.

Por esse motivo se torna inquestionável a importância da alimentação das crianças de zero a 24 meses de idade, como um processo dependente da ingestão adequada de energia, proteína e micronutrientes como o ferro, a vitamina A e o zinco. Diversos fatores concorrem para as carências nutricionais que impedem que a criança alcance seu potencial de crescimento e desenvolvimento. Um desses fatores está a Síndrome de Noonan que foi descrita pela primeira vez em 1963 pela cardiologista pediátrica Jacqueline Noonan, ela descreveu dentre as síndromes genéticas com herança autossômica dominante, sendo uma doença monogênica comum dentro das RASopathies, havendo bastante heterogeneidade genética (MALAQUIAS et al., 2008).

A falha no reconhecimento de problemas com a alimentação com refluxo gastroesofágico nos pacientes com SN leva a um crescimento inadequado e a uma alimentação deficiente. Os pacientes devem ser investigados para que o tratamento seja instituído precocemente e então, se minimize os danos causados por esses problemas (SHAH et al., 1999).

Esse estudo tem como objetivo, realizar uma revisão da literatura, apontando as principais dificuldades encontradas em portadores da Síndrome de Noonan e o estado nutricional apresentado por esses indivíduos na primeira infância.

2. DELINEAMENTO METODOLÓGICO

O trabalho aqui presente tem a proposta de ser apresentado a partir de uma configuração teórica, literária, descritiva, comparando autores e reforçando as ideias que levam à consideração da importância de uma dietoterapia adequada na condução de uma qualidade de vida do portador da Síndrome de Noonan, o que dará melhores condições na redução dos sintomas a partir de uma dieta adequada. A pesquisa em andamento é de caráter descritivo, onde é utilizada uma junção de literaturas científicas que abordam a relação entre a Nutrição e a Síndrome de Noonan, no sentido de apontar teoria sobre dietoterapia ideal para a enfermidade citada.

Os artigos foram obtidos através de portais virtuais tais como o *Pubmed*, *Scielo* e demais sites acadêmicos de grande credibilidade no meio acadêmico, visando buscar artigos que, combinados, revelam a Nutrição e a Síndrome de Noonan, incluindo qualquer outro artigo que sirva de complementação para o julgamento do tema. Foi utilizado um mínimo de quinze artigos e livros sobre o tema pesquisado, tendo em vista que se trata de uma temática ainda em crescimento em se tratando de novos estudos no meio científico.

Os dados foram processados de modo a formarem conjuntos de informações sequenciais que indicam a dietoterapia adequada para os casos de Noonan. Tais dados foram interpretados de forma a servirem de indicação dietoterápica para uso de profissionais da Nutrição e para amplo conhecimento do senso comum.

O local dessa pesquisa não se define fisicamente, embora seja executado na cidade do Recife, Pernambuco, levando-se em consideração seu caráter virtual, já que grande parte dos estudos utilizados para a confecção da pesquisa vem de sites acadêmicos, vindo a minoria de dados de bibliotecas e livros adquiridos.

O estudo teve seu início marcado no mês de fevereiro do corrente ano, tendo sua finalização prevista para os meses de novembro ou dezembro de 2021, quando se encerra a graduação, juntamente com sua apresentação ao corpo discente pertencente à Instituição de Ensino.

Não há uso de amostras nessa pesquisa especificamente falando, visando o trabalho apenas a exposição e análise de teorias nutricionais relacionadas à enfermidade estudada.

Como critério de inclusão, todos os artigos, revistas científicas e livros físicos que estejam relacionados à Síndrome de Noonan e o uso dietoterápico para esse fim.

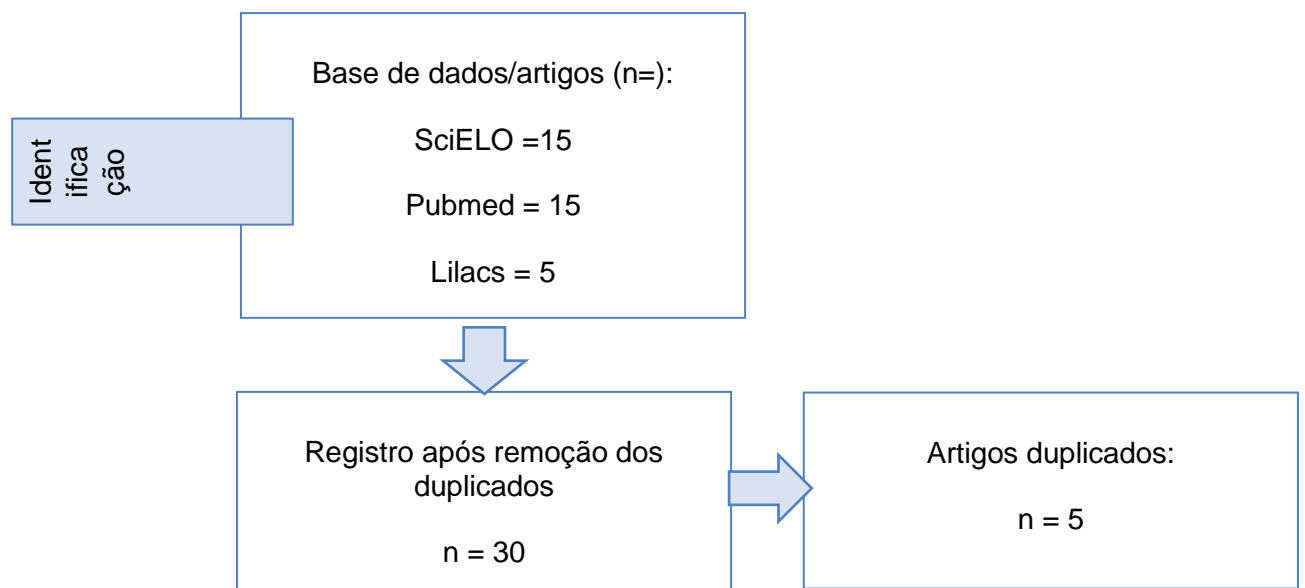
Como critérios de exclusão, foi descartado qualquer outra literatura que não abordasse a síndrome em questão ou ainda obras que abordam a Síndrome de Noonan-Like.

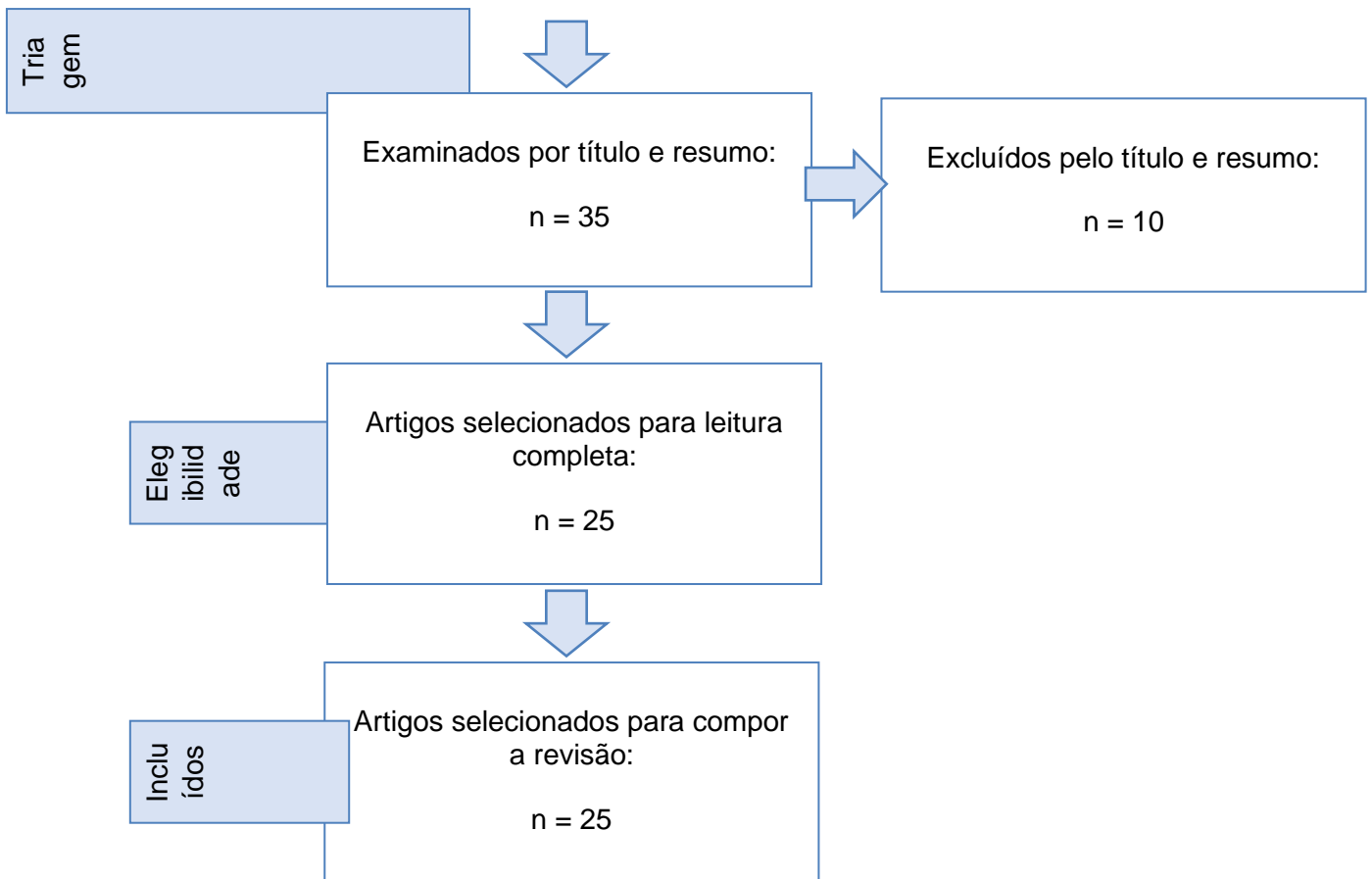
Os dados coletados são exclusivamente teóricos e foram processados de forma a apontarem as necessidades nutricionais minimamente indicadas no caso da Síndrome de Noonan.

Como esse pesquisa é apenas teórica e não envolve pesquisa de campo, com humanos ou uso de dados pessoais de enfermos com a Síndrome de Noonan, não se faz necessário cumprir ordem de conhecimento do projeto junto a um Comitê de Ética, sendo livre no sentido de exposição, desde que com os devidos créditos autorais.

A pesquisa aqui comentada não apresenta riscos, mas benefícios à classe acadêmica e à comunidade, já que apresenta o conhecimento de soluções dietoterápicas que possam minimizar o sofrimento de pacientes de Noonan quando da presença de sintomas não tratados.

Figura 1 – fluxograma da seleção de artigos período de março a Novembro de 2021.



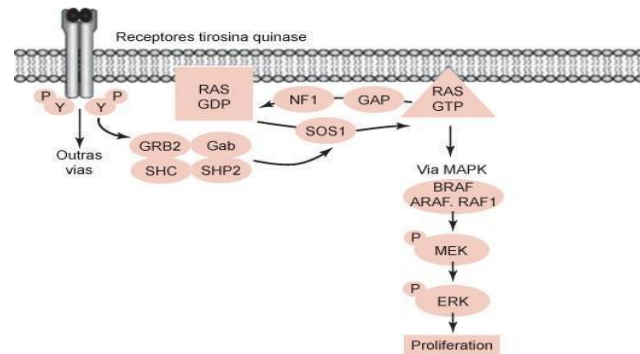


3. REFERENCIAL TEÓRICO

Em 2001, Tartaglia e colaboradores, perceberam o gene *PTPN11* como precursor pela SN. Nos pacientes analisados, cerca de 50% manifestaram alterações neste gene, provando que a síndrome apresenta heterogeneidade genética.

Consecutivamente, demonstrou-se que outros genes abrangem a mesma via de sinalização do gene *PTPN11*, a via RAS-MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), também estavam ligados na SN (Figura 1). Podemos reconhecer até o momento doze genes responsáveis pela a maioria dos casos (80%) com diagnóstico clínico da SN: *PTPN11*, *KRAS*, *SOS1*, *RAF1*, *NRAS*, *BRAF*, *SHOC2*, *MEK1*, *CBL*, *RIT1*, *SOS2* e *LZTR1* (MARTINELLI et al., 2010; TARTAGLIA et al., 2011; AOKI et al., 2013; TAJAN et al., 2014; YAMAMOTO et al., 2015).

Figura 2 – representação da via RAS-MARK adaptado de schubbert e cols (32)



Fonte: Malaquias et al., 2008

É considerada uma das síndromes mendelianas mais frequentes, sendo também subdiagnosticada em nosso meio (MALAQUIAS et al., 2008; GAMBOA & AGÜERO, 2014). A incidência varia de 1:1000 a 1:2500 nascidos vivos (MALAQUIAS et al., 2008; NORA et al., 1974; MENDEZ & OPITZ, 1985; FERREIRA et al., 2007; CASTRO et al., 2009; BRASIL et al., 2010; MOTA et al., 2010; MARIN et al., 2012; PAPADOPOULOU et al., 2012; HERNÁNDEZ et al., 2015). Está intimamente relacionada a graves malformações cardíacas, sendo a segunda causa mais prevalente, ficando somente atrás da trissomia 21 (PRENDIVILLE et al., 2014).

A face típica da SN é caracterizada por sua forma triangular, hipertelorismo ocular, ptose palpebral, fissura palpebral externa desviada para baixo, implantação baixa e rotação incompleta do pavilhão auricular, com espessamento da hélice auricular, micrognatia e pescoço curto ou alado (figura 2). As características faciais típicas da SN podem estar presentes desde o nascimento.

Figura 3 – Características clínicas de pacientes com síndrome de Noonan. A. Epicanto; B. Ptose palpebral; C. Pescoço alado e implantação baixa de cabelos; D. Espessamento de hélice auricular; E. Baixa implantação e rotação incompleta do pavilhão auricular.

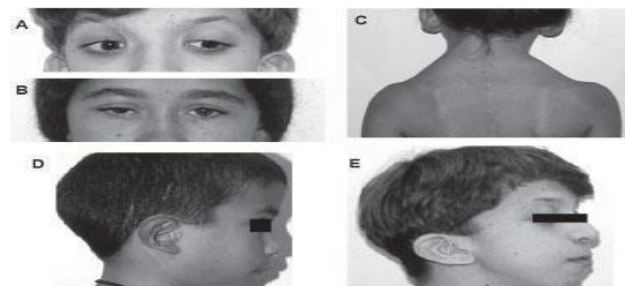


Figura 1. Características clínicas de pacientes com síndrome de Noonan: A) epicanto; B) ptose palpebral; C) pescoço alado e implantação baixa de cabelos; D) espessamento de hélice auricular; E) baixa implantação e rotação incompleta do pavilhão auricular.

Fonte: Malaquias et al., 2008

As características da SN em sua maioria são variadas, dentre as alterações sistêmicas podem ser destacadas: baixa estatura, dismorfismo facial que varia com a idade, alterações esqueléticas e ectodérmicas, estenose pulmonar, displasia linfática, déficit cognitivo, alterações de coagulação, criptorquidismo no sexo masculino e alterações cardíacas (TKACHENKO, 2016). Seu diagnóstico deve ser fundamentado nos achados clínicos, sendo assim uma tarefa difícil principalmente devido à grande variabilidade fenotípica, com alguns pacientes apresentando características faciais discretas e sem má formação cardíaca.

Achados clínicos característicos da SN, mostram que esses portadores apresentam grande comprometimento das funções fisiológicas, segundo Sharland et al. (1992) e Shah et al. (1999) descrevem em seus estudos que, pacientes com SN tem dificuldades na sucção, demorando muito tempo para se alimentar e com vômitos recorrentes, em virtude de refluxo gastroesofágico como resultado da dismotilidade intestinal. Mostram também pacientes com uma pseudo síndrome obstrutiva, com rotação do intestino necessitando de cirurgia para correção e, em alguns casos, o uso de sonda gástrica para alimentação. Outros achados que dificultam a alimentação de todos esses pacientes são os problemas odontológicos, como palato elevado, má oclusão dentária, dificuldades nas articulações da boca e micrognatia (GRIPP & LIN, 2006; ROMANO et al., 2010).

A falha no reconhecimento de problemas com a alimentação e com refluxo gastroesofágico nos pacientes com SN leva a um crescimento inadequado e a uma alimentação deficiente. Os pacientes devem ser investigados para que o tratamento seja instituído precocemente e então, se minimize os danos causados por esses problemas (SHAH et al., 1999).

3.1 Sobre o crescimento

A baixa estatura de início pós-natal é uma das características clínicas mais frequentemente observadas na SN, afetando cerca de 70% a 83% dos pacientes (FERREIRA et al., 2008; NOONAN, 2006). Durante a infância observa-se crescimento paralelo à curva de referência (RANKE et al., 1988) com escore de desvios padrão de altura em média de -3 (ROMANO et al., 1996; KIRK, 2001; MACFARLANE et al., 2001; LIMAL et al., 2006), observando-se atraso de um a dois anos na idade óssea.

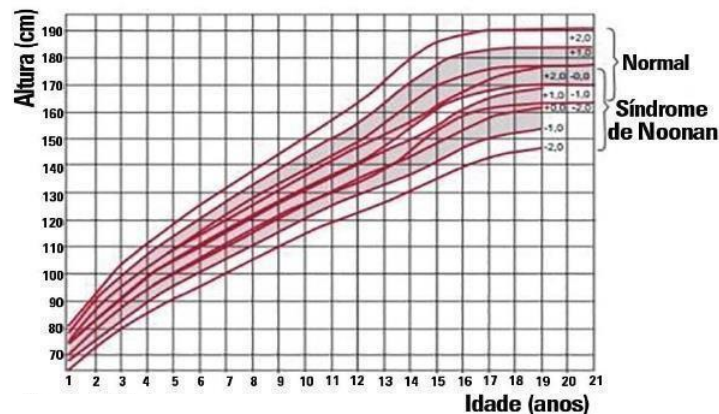
A intensidade da baixa estatura não é explicada pela presença de defeitos cardíacos ou pela dificuldade alimentar observada nestes pacientes na infância (NOONAN et al., 2003). Etiologia de baixa estatura na SN ainda não está esclarecida. A resposta aos testes de estímulo de secreção de GH é usualmente normal (FERREIRA et al., 2008).

A avaliação da secreção espontânea de GH em crianças com SN, por meio do ritmo de GH, mostra secreção diminuída em um estudo (NOORDAM et al., 2001) e normal com tendência a ser elevada em dois outros (AHMED et al., 1991; BINDER et al., 2005). Os níveis de IGF-1 estão abaixo do normal ou no limite inferior da normalidade na maioria dos pacientes. A presença de IGF-1 baixo e a secreção de GH normal ou elevado sugere que um grau de insensibilidade ao GH possa ter papel na baixa estatura característica dessa síndrome (LIMAL et al., 2006; BINDER et al., 2005; FERREIRA et al., 2005).

A puberdade ocorre espontaneamente, mas é frequentemente atrasada nos pacientes com SN (NOONAN, 2006). Noordam e colaboradores (2008), encontraram uma média de idade de início da puberdade de 13,8 anos para os meninos e 13,5 anos para as meninas, já no estudo de Ferreira e colaboradores (2007), observou-se o início da puberdade aos 13 anos nos meninos e 12 anos nas meninas. Nesta casuística a média de idade de início da puberdade foi adequada, diferente dos dados encontrados na literatura.

A deformidade torácica e a baixa estatura são estatisticamente significantes nesses pacientes (58% e 76% respectivamente). As crianças portadoras da síndrome são frequentemente encaminhadas aos endocrinologistas por causa da baixa estatura e atraso na puberdade. Portanto, a síndrome de Noonan é importante no diagnóstico diferencial de baixa estatura e tem implicações importantes na hormonioterapia (BRASIL et al., 2010). Durante a infância, observa-se crescimento paralelo à curva de referência (figura 3) com escore de desvio padrão de altura média de -3, observando-se atraso de um a dois anos na idade óssea (LIMAL et al., 2006).

Figura 4 - Gráfico de crescimento da altura por idade para crianças normais e para crianças com síndrome de Noonan.



Fonte: Malaquias et al., 2008

Um estudo feito em 2007, pela The US Food and Drug Administration (FDA) aprovou o tratamento da baixa estatura por SN com hormônio do crescimento, no entanto, seu uso ainda é controverso (NOORDAM et al., 2008). Um estudo com 370 crianças com SN mostrou uma média de ganho de 10,9 cm em homens e 9,2 cm em mulheres com o uso de GH (ROMANO et al., 2009).

3.2 Sobre a doença celíaca

A doença celíaca, também denominada enteropatia glúten-sensível, é caracterizada por intolerância à prolamina, peptídeo que compõe o glúten. Em sua etiopatogenia estão envolvidos fatores ambientais, genéticos e imunológicos, configurando um padrão de vilosidades intestinais caracterizado por atrofia total ou subtotal, resultando na diminuição da absorção de nutrientes (COSTA, 2003; SHAOUL & LERNER, 2007). A doença celíaca está associada a uma variedade de doenças desencadeadas por mecanismos autoimunes ou ligadas a antígenos do sistema HLA (antígeno leucocitário humano), importantes como coadjuvantes no seu diagnóstico (FERREIRA et al., 2007).

Dentre essas afecções, destacam-se o diabetes melito tipo I e os distúrbios autoimunes da tireoide, entre eles a tireoidite de Hashimoto (COSTA, 2003; BRANDT et al., 2004). É pouco usual a relação entre doença celíaca e síndrome de Noonan, Amoroso e colaboradores (2003) foram os primeiros a documentar essa associação ao descrever uma paciente de 26 anos com lúpus eritematoso sistêmico e tireoidite

de Hashimoto, além da síndrome de Noonan. No mesmo ano, Tagarro (2003) relatou o caso de uma criança diagnosticada com doença celíaca aos 20 meses e síndrome de Noonan aos quatro anos.

De maneira geral, o diagnóstico da doença celíaca é feito inicialmente por uma triagem, ocasião em que são dosados anticorpos, como antiendomísio e antitransglutaminase; contudo, a biópsia intestinal é o padrão-ouro no diagnóstico da doença (BARBIERI et al., 1970). De acordo com os critérios da *European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition* (ESPGAN) da década de 1970, revisados em 1990, o paciente com suspeita de doença celíaca pode ter o diagnóstico confirmado por biópsia única de intestino delgado, mostrando atrofia vilositária com hiperplasia das criptas e aumento dos linfócitos intraepiteliais. Paralelamente, a ESPGAN adota ainda como critério a remissão dos sintomas após a instituição de dieta isenta de glúten, que pode ocorrer, usualmente, de semanas a meses.

A baixa estatura da paciente pode ser atribuída tanto à síndrome de Noonan como à doença celíaca, esta última em virtude das perdas intestinais (GUEIROS, 2005). Além de favorecer o retorno do crescimento, a dieta isenta de glúten parece exercer influência sobre os auto anticorpos da tireóide de Hashimoto. De acordo com Ventura et al. (1999), os anticorpos antitireoide tendem a desaparecer após a introdução da dieta, assim como os anticorpos presentes na doença celíaca. O anticorpo antimicrosomal mostrou-se não-reagente antes da isenção do glúten e após um ano e três meses do tratamento do hipotireoidismo.

Desse modo, é imprescindível o rápido diagnóstico da doença celíaca com a retirada do glúten da dieta, na tentativa de evitar o agravamento do quadro, bem como o desenvolvimento de outras doenças autoimunes, haja vista que celíacos não-tratados têm maior chance de apresentar outras doenças autoimunes (BRANDT et al., 2004). Um diagnóstico tardio, pode cursar com dismorfismos sutis, sendo predominante o retardo pondero-estatural. A associação entre doença celíaca e síndrome de Noonan é rara, sendo este o terceiro relato na literatura e o primeiro no Brasil.

Segundo a Kano (2015), é possível que os fatores genéticos por um aumento da sinalização da via RAS-MAPK confirmam aos pacientes um perfil mais magro por acometimento da gordura corpórea e da musculatura. Portanto, hipotetiza-se que a força muscular possa estar comprometida em função da mastigação, em que se exige

força de mordida para a incisão do alimento. Nessas condições, pode haver a utilização de mecanismos compensatórios para a execução dessa atividade muscular. Outro fato que pode prejudicar a mastigação é a possibilidade de poli cáries severas nesses pacientes (LEACHE et al., 2003).

3.3 Sobre anormalidades hematológicas e a saúde óssea

As alterações hematológicas também podem ocorrer e a mais frequente é o defeito na coagulação. Em mais de 55% dos pacientes observa-se história de equimoses espontâneas ou tendência a sangramento prolongado (NOONAN, 2006; VAN DER BURGT, 2007). Alterações linfáticas mais comumente observadas são o linfedema periférico, que está presente em menos de 20% dos casos (MILLER & MTULSKY, 1978; ALLANSON, 1987; NOONAN, 2006; VAN DER BURGT, 2007). O higroma cístico pode ser encontrado no período pré-natal e se manter como excesso de pele na região da nuca (VAN DER BURGT, 2007). Diversos tipos de câncer hematológico, como leucemia e linfoma, têm sido descritos em pacientes com SN, principalmente durante a infância e podem ser associados às mutações em genes que causam SN (TARTAGLIA & GELB, 2005). Outros achados clínicos também relacionados ao espectro de anormalidades hematológicas identificados em bebês com SN, são predispostos à leucemia mielomonocítica juvenil (JMML) (SCHUBBERT et al., 2006).

O acompanhamento da saúde óssea destes pacientes é recomendado através de exames bioquímicos específicos (GRIPP & LIN, 2006; STEVENSON et al., 2011). A avaliação nutricional é um instrumento diagnóstico que tem por objetivo verificar o crescimento e as proporções corporais em um indivíduo ou em uma população, medindo de diversas maneiras as condições nutricionais do sujeito, determinadas pelos processos de ingestão, absorção, utilização e excreção de macro e micronutrientes, visando estabelecer atitudes de intervenção (MELLO, 2002; DELGADO & BARBIERI, 2005; LEE & GALLAGHER, 2008).

O estado nutricional do indivíduo é o resultado do balanço entre a disponibilidade, o consumo, a absorção e as necessidades individuais de nutrientes. Deste modo, sua determinação deve envolver dados da história clínica, da alimentação, da prática de atividade física, do exame físico e da Introdução 10 análise de indicadores antropométricos e laboratoriais (BETTLER & ROBERTS, 2000; KOLETZKO et al.,).

3.4 Sobre o consumo alimentar

Há muitas transformações durante os primeiros anos de vida de uma criança, demandando atenção plena, contemplando todas as necessidades nutricionais em cada fase. Até os seis meses, o leite materno é a única fonte de alimento que atende a todos os requisitos sem ocasionar nenhum prejuízo, agindo como fonte de nutriente, fortalecendo o sistema imunológico da criança e a musculatura da face. A alimentação complementar, no devido momento em que for introduzida, deve seguir com a mesma cautela, respeitando a identidade cultural familiar e características nutricionais adequadas (BRASIL, 2013).

Na síndrome de Noonan achados clínicos dificultam a alimentação desses pacientes como os problemas odontológicos, como palato elevado, má oclusão dentária, dificuldades nas articulações da boca e micrognatia (GRIPP & LIN, 2006; ROMANO et al., 2010). Muitas são as dificuldades relacionadas à nutrição que pacientes com a SN apresentam desde o nascimento, é desafiador os avanços a serem conquistados, um dos desafios a serem alcançados, é a inclusão do método BLW para portadores da SN.

O método consiste em dar autonomia para a criança, propondo iniciar a alimentação complementar durante as refeições familiares, dispondo as opções de alimentos já manipulados nas proporções adequadas para que possa escolher qual comida e o momento em que irá ingeri-la. Dessa forma, a criança controlará suas práticas alimentares de acordo com sua saciedade e preferência (RAPLEY & MURKETT, 2008).

Agostoni et al. (2008) mencionam que, aos 6 meses, o desenvolvimento neurológico e motor permite que o lactente consiga sentar-se e controlar os músculos periféricos à boca, facilitando a ingestão de alimentos pastosos ou semilíquidos. Aos oito meses, a flexibilidade da língua auxilia na mastigação e na deglutição de 8 alimentos mais sólidos e em maior quantidade. Entre 9 e 12 meses, a criança já teria autonomia para alimentar-se sozinha da comida que a família consome. Fala ainda que caso não sejam introduzidos alimentos sólidos por volta de 10 meses, a criança pode ter problemas ao se alimentar por não ter sido exigida com maior intensidade a mastigação. Já é compreendido que essa escala de desenvolvimento motor não é comparativa para o portador da SN já que eles apresentam atraso no desenvolvimento

em diversos aspectos.

A fase da introdução de alimentos complementares, é um dos momentos determinantes para a formação de hábitos saudáveis, onde surgem a necessidade de investigar inúmeros e diferentes métodos onde possam ser aplicados para atender as necessidades nutricionais e energéticas de acordo com perfil do lactente. O método BLW vem conquistando seu espaço entre os pais e os nutricionistas como uma das melhores formas de introdução alimentar. O nutricionista juntamente com outros profissionais da saúde tem como responsabilidade, avaliar individualmente o paciente para depois decidir qual a melhor conduta dietoterápica que deverá ser aplicada.

O método apresenta inúmeras vantagens, porém o mesmo não deve ser aplicado em toda e qualquer criança, deve se verificar o tempo e a evolução física para poder ser aplicado, porém se esse método for aplicado no momento indevido ou precocemente, pode ocasionar inúmeros problemas de saúde como desnutrição energético-proteica, déficit de altura e deficiência de minerais. Dependendo do desenvolvimento da criança, sugere-se que pode ser aplicado os dois métodos, o BLW e o método convencional, até que a mesma consiga desenvolver sua autonomia de acordo com o seu desenvolvimento e dentro do seu tempo.

O padrão de consumo desses pacientes, são semelhantes com relação ao consumo de energia e macronutrientes em comparação com a população brasileira (FAO, 2015) e a referência utilizada – DRI (IOM, 2005). Este achado endossa os resultados encontrados por Tajan et al. (2014) nos camundongos com a mutação responsável pelo fenótipo da SNML, nos quais também não há uma menor ingesta alimentar explicando o fenótipo mais magro destes animais. Há, entretanto, um aumento no gasto energético nos camundongos, o qual parece estar desempenhando um papel importante na redução da adiposidade e resistência à obesidade induzida por dieta, associada, assim, com um melhor perfil metabólico geral.

Por indicação médica, alguns indivíduos com SN podem ter suas atividades físicas limitadas devido ao grau de acometimento de suas funções cardíacas. Além da baixa estatura, anomalias cardíacas representam um achado cardinal nas RASopatias. Os autores mostraram um fenótipo mais magro em camundongos mutantes, causada por uma adipogênese prejudicada, associada ao aumento do gasto energético e maior sinalização de insulina.

O fato da síndrome de Noonan apresentar acometimento de diversos órgãos e sistemas implica que os pacientes sejam avaliados e seguidos em diversas especialidades médicas. As exceções são dois estudos, Sharland et al. (1992) e Shah et al. (1999) que abordam as dificuldades na alimentação e características do trato gastrointestinal. É pertinente caracterizar o estado nutricional dos pacientes e estabelecer possíveis associações que permitam não apenas a manutenção como também a melhora do estado nutricional, quando isso se fizer necessário, pois os pacientes com SN podem estar com o estado nutricional comprometido.

Muitas crianças e adultos com transtornos do desenvolvimento apresentam problemas alimentares que diminuem seriamente a capacidade de ingerir uma dieta adequada. Problemas alimentares são definidos como a incapacidade ou recusa em comer certos alimentos por causa de uma disfunção neuromotora, lesões obstrutivas como estenoses e fatores psicossociais. Outras causas de problemas alimentares nessa população incluem dificuldades motoras orais, disfagia, problemas de posicionamento, conflito no relacionamento entre pais e filhos, questões sensoriais e resistência tátil devido à intubação prévia. As consequências nutricionais dos problemas alimentares incluem ganho de massa corporal inadequada, baixo ganho de estatura, imunodepressão, anemia, deficiência de vitaminas e minerais e cáries dentárias.

Estima-se que os problemas alimentares são encontrados em 40% a 70% das crianças com necessidade de cuidados especiais e em 80% das crianças com atrasos no desenvolvimento. Os problemas alimentares são classificados como: problema motor oral, problema de posicionamento, problema comportamental e problema na autoalimentação. Problemas motores-orais incluem a dificuldade com a amamentação, sucção, deglutição e mastigação. Eles também incluem a integração sensorial motora e problemas na autoalimentação, e são descritos como exagero de mecanismos neuro motores normais que perturbam o ritmo e a organização da função motora oral e interferem no processo de alimentação.

A capacidade de auto alimentação pode ser atrasada na criança com distúrbios do desenvolvimento e requer treinamento por meio de especialista em alimentação. A avaliação de alimentação é mais completa com a observação real por uma equipe composta por um fonoaudiólogo, um dentista, um fisioterapeuta, um terapeuta ocupacional e um nutricionista.

3.5 Sobre a importância do acompanhamento nutricional na primeira infância

A academia de Nutrição e Dietética confirma que serviços de nutrição prestados por nutricionistas são componentes essenciais do atendimento integral para lactentes, crianças e adultos com deficiência intelectual e de desenvolvimento. Serviços de nutrição devem ser fornecidos durante o ciclo de vida. Programas educacionais e vocacionais devem fornecer dietoterapia de modo interdisciplinar, centrada na família, com base na comunidade e culturalmente competente.

Muitas crianças e adultos com transtornos do desenvolvimento apresentam problemas alimentares que diminuem seriamente a capacidade de ingerir uma dieta adequada. Problemas alimentares são definidos como a incapacidade ou recusa em comer certos alimentos por causa de uma disfunção neuromotora, lesões obstrutivas como estenoses e fatores psicossociais. Outras causas de problemas alimentares nessa população incluem dificuldades motoras orais, disfagia, problemas de posicionamento, conflito no relacionamento entre pais e filhos, questões sensoriais e resistência tátil devido à intubação prévia.

As consequências nutricionais dos problemas alimentares incluem ganho de massa corporal inadequada, baixo ganho de estatura, imunodepressão, anemia, deficiência de vitaminas e minerais, cáries dentárias e problemas psicossociais. Os problemas alimentares devem ser avaliados com o entendimento do desenvolvimento normal alimentar e da composição anatômica da boca e faringe.

A capacidade de auto alimentação pode ser atrasada na criança com distúrbios do desenvolvimento e requer treinamento por meio de especialista em alimentação. A avaliação da alimentação é mais completa com a observação real por uma equipe composta por um fonoaudiólogo, um dentista, um fisioterapeuta, um terapeuta ocupacional e um nutricionista. Uma excelente forma de avaliação alimentar interdisciplinar é a ferramenta no desenvolvimento alimentar. Na maioria das vezes, o equipamento de alimentação adaptável é necessário. Segundo Mahan e Raymond (2018), o nutricionista tem um papel importante na terapia em curso e no planejamento para cada criança.

Essas responsabilidades incluem a coleta de dados objetivos de ingestão de alimentos da família, avaliação de adequação da ingestão da criança e o trabalho com a família para incorporar maneiras apropriadas de monitorar o padrão e consumo de

alimentos restritos. A criança com um distúrbio muitas vezes apresenta muitas preocupações, que podem incluir marcadores bioquímicos instáveis, falta de ganho de massa corporal, ganho excessivo de massa corporal, dificuldade em aderir à dieta e comportamentos que causam uma situação de alimentação adversa. Assim, o tratamento de uma criança com um distúrbio metabólico requer a entrada de toda a equipe de saúde.

O nutricionista utiliza habilidades e conhecimentos de alimentos como fontes de nutrientes, relações de parentesco, crescimento, desenvolvimento e entrevistas a fim de obter as informações necessárias para avaliação e planejamento da criança com transtornos. Esse profissional atua como um membro efetivo da equipe interdisciplinar, fazendo o que familiariza-se com os antecedentes e estado atual da criança, identificar a ingestão adequada de nutrientes para o crescimento, atividade e equilíbrio bioquímico, identificar os estágios de desenvolvimento do comportamento alimentar.

Desenvolver um plano de gestão dietética adequado com base no crescimento, concentrações bioquímicas, necessidades nutricionais, progresso do desenvolvimento e diagnóstico nutricional, Trabalhar com a família para estabelecer um método para lidar eficazmente com comportamentos alimentares negativos, se necessário, Entrar em contato com a família após receber os resultados laboratoriais e calcular os registros de alimentos para fazer as mudanças necessárias e apropriadas na prescrição de dieta, Apoiar as famílias nos seus esforços para uma gestão da dieta e do comportamento, Estar familiarizado com a literatura atual sobre o tratamento indicado.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No presente estudo abordamos sobre a Síndrome de Noonan (SN), buscamos através da literatura mostrar a importância de uma boa alimentação nos primeiros anos de vida dos portadores da doença.

A nutrição é a base para o desenvolvimento humano e, de acordo com Valente, por ser fundamental, merece atenção desde os primeiros estágios da vida intrauterina, prolongando-se por toda a infância e pelas diferentes fases do ciclo da vida. Dentro dessa afirmativa e baseadas em todo conhecimento adquirido durante a graduação

reafirmamos que a alimentação, bem como os nutrientes por ela adquiridos é de suma importância para o desenvolvimento humano e carências nutricionais, visto que uma ingestão inadequada pode gerar deficiência de macro e micronutrientes.

Sharland descreve que a grande parte dos pacientes afetados pela síndrome de Noonan, nasce com peso e comprimento normais, porém cerca da metade apresenta comprometimento, essa constatação nos leva a entender que a necessidade de obtenção de um diagnóstico precoce e correto, visando à melhoria da qualidade de vida dos portadores da síndrome. É imprescindível o tratamento adequado dos distúrbios identificados, bem como um acompanhamento multidisciplinar, para que, a maioria das crianças possam ter uma vida sem grandes limitações.

Sharland et al. (1992) e Shah et al. (1999) descrevem em seus estudos que pacientes com SN tem dificuldades na sucção, demorando muito tempo para se alimentar e com vômitos recorrentes, em virtude de refluxo gastroesofágico como resultado da dismotilidade intestinal, portanto concordamos que falha no reconhecimento de problemas com a alimentação e com refluxo gastroesofágico nos pacientes com SN leva a um crescimento inadequado e a uma alimentação deficiente, assim como também os pacientes devem ser investigados para que o tratamento seja instituído precocemente e então, se minimize os danos causados por esses problemas (SHAH et al., 1999).

Em contrapartida um estudo em 2007, pela The US Food and Drug Administration (FDA) aprovou o tratamento da baixa estatura por SN com hormônio do crescimento, no entanto, seu uso ainda é controverso (NOORDAM et al., 2008). Um estudo com 370 crianças com SN mostrou uma média de ganho de 10,9 cm em homens e 9,2 cm em mulheres com o uso de GH (ROMANO et al., 2009). Portanto, acreditamos que é relevante esse estudo para os carregadores da síndrome de Noonan, no entanto se faz necessário mais pesquisas sobre a relação do hormônio do crescimento com a SN, para que assim qualquer tipo de controvérsia seja esclarecida.

É pouco usual a relação entre doença celíaca e síndrome de Noonan, portanto pouco temos para opinar, Amoroso e colaboradores (2003) foram os primeiros a documentar essa associação ao descrever uma paciente de 26 anos com lúpus eritematoso sistêmico e tireoidite de Hashimoto, além da síndrome de Noonan. No mesmo ano, Tagarro (2003) relatou o caso de uma criança diagnosticada com doença celíaca aos 20 meses e síndrome de Noonan aos quatro anos. Observando esses dados podemos

relatar que não existe uma associação concreta e comprovada entre as duas patologias, pois são raros os casos, contudo em pacientes cuja associação é comprovada, a restrição ao glúten é recomendada.

Diversos tipos de câncer hematológico, como leucemia e linfoma, têm sido descritos em pacientes com SN, principalmente durante a infância e podem ser associados às mutações em genes que causam SN (TARTAGLIA & GELB, 2005). Essa afirmativa se torna bastante lógica, pois a síndrome de Noonan é uma doença que apresenta heterogeneidade genética. Em 2001, Tartaglia e colaboradores perceberam o gene PTPN11 como precursor pela SN. Nos pacientes analisados, cerca de 50% manifestaram alterações neste gene.

Na síndrome de Noonan achados clínicos dificultam a alimentação desses pacientes como os problemas odontológicos, como palato elevado, má oclusão dentária, dificuldades nas articulações da boca e micrognatia (GRIPP & LIN, 2006; ROMANO et al., 2010). Uma das formas para minimizar essas dificuldades que afetam os pacientes de SN desde o nascimento é a inclusão do método BLW para portadores da SN, porém ainda é desafiador os avanços a serem conquistados. O método consiste em dar autonomia para a criança, propondo iniciar a alimentação complementar durante as refeições familiares, dispondo as opções de alimentos já manipulados nas proporções adequadas para que possa escolher qual comida e o momento em que irá ingeri-la. Dessa forma, a criança controlará suas práticas alimentares de acordo com sua saciedade e preferência (RAPLEY & MURKETT, 2008). Desde forma o método BLW, seria interessante para os portadores da SN, para seu desenvolvimento motor além da autonomia que será adquirida por esses pacientes, tornados mais independentes.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento do estudo possibilitou uma análise de como a síndrome de noonan é caracterizada, causando uma infinidade de sintomas que podem comprometer a qualidade de vida dos portadores. Além disso, também abordamos a importância da necessidade de um diagnóstico precoce para que os portadores da síndrome venham receber o tratamento adequado e tendo um acompanhamento multidisciplinar com o objetivo de levar a essas crianças uma melhoria na qualidade de vida sem muitas

limitações. Portadores da síndrome de Noonan apresentam grandes comprometimentos das funções fisiológicas como a dificuldade na sucção, dismotilidade intestinal, e demorando muito tempo para se alimentarem. O refluxo gastroesofágico é umas das grandes causas do crescimento inadequado dessas crianças.

A pesquisa conseguiu mostrar uma revisão da literatura das quais foram apontadas as principais dificuldades dos portadores da síndrome de Noonan e seu estado nutricional na primeira infância. Um achado importante foram os problemas odontológicos que dificultam a mastigação desses pacientes e acarreta no crescimento inadequado devido a uma alimentação deficiente. Dada à importância do assunto, torna-se necessário desenvolver um plano dietético adequado com base no crescimento, nas necessidades nutricionais, e diagnóstico nutricional para que as consequências dos problemas alimentares evitam o ganho de massa corporal inadequado, baixo ganho de estatura, imunodepressão, e deficiência de vitaminas e minerais.

Nesse sentido, o trabalho revela que o profissional nutricionista utiliza seus conhecimentos como um membro da equipe interdisciplinar a fim de promover melhorias na qualidade de vida dessas crianças.

REFERÊNCIAS

AGARWAL, P.; PHILIP, R.; GUTCH, M.; GUPTA, K. K. The other side of Turner's: Noonan's syndrome. **Indian. J. Endocrinol. Metab.**, v. 17, p. 794-8, 2013.

AGOSTONI, C.; TAMAS, D.; FEWTRELL, M.; GOULET, O.; KOLACEK, S.; KOLETZKO, B.; MICHAELSEN, K. F.; MORENO, L.; PUNTIS, J.; RIGO, J.; SHAMIR, R.; SZAJEWSKA, H.; TURCK, D.; VAN GOUDOEVEER, J. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v. 46, p. 99-110, 2008.

AHMED ML, FOOT AB, EDGE JA, LAMKIN VA, SAVAGE MO, DUNGER DB. Noonan's syndrome: abnormalities of the growth hormone/IGF-I axis and the response to treatment with human biosynthetic growth hormone. **Acta Paediatr. Scand.**, v. 80, p. 446-50, 1991.

ALLANSON, J. E. Noonan syndrome. **J Med Genet.**, v. 24, p. 9-13, 1987.

AMOROSO, A.; GARZIA, P.; VADACCA, M.; GALLUZZO, S.; DEL PORTO, F.; MITTERHOFER, A. P.; AFELTRA, A. The unusual association of three autoimmune diseases in a patient with Noonan syndrome. **J. Adolesc. Health**, v. 32, p. 94-7, 2003.

AOKI, Y.; NIIHORI, T.; BANJO, T.; OKAMOTO, N.; MIZUNO, S.; KUROSAWA, K.; OGATA, T.; TAKADA, F.; YANO, M.; ANDO, T.; HOSHIKA, T.; BARNETT, C.; OHASHI, H.; KAWAME, H.; HASEGAWA, T.; OKUTANI, T.; NAGASHIMA, T.; HASEGAWA, S.; FUNAYAMA, R.; NAGASHIMA, T.; NAKAYAMA, K.; INOUE, S.; WATANABE, Y.; OGURA, T.; MATSUBARA, Y. Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome. **Am. J. Hum. Genet.**, v. 93, p. 173-80, 2013.

ARAÚJO, C. M. T.; SILVA, G. A. P. **Introdução da Alimentação Complementar e o Desenvolvimento Sensorio Motor Oral**. São Paulo: Nestlé; 2004. 16p.

BARBIERI, D.; CAMPOS, J. V.; SILVA, L. M.; GONZALES, C. H.; QUARENTEI, G.; BRITO, T. Et al. A biópsia peroral do intestino delgado na criança. III. Resultados globais. Classificação dos padrões histológicos. Correlação estero-histológica. Síndrome pós-biópsia. **Arq. Gastroenterol.**, v. 7, p. 141-50, 1970.

BETTLER, J.; ROBERTS, K. E.; Nutritional assessment of the critically ill child. **AACN Clin. Issues.**, v. 11, p. 498-506, 2000.

BINDER, G.; NEUER, K.; RANKE, M. B.; WITTEKINDT, N. E. PTPN11 mutations are associated with mild growth hormone resistance in individuals with Noonan syndrome. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 90, p. 5377-81, 2005.

BRANDT, K. G.; SILVA, G. A.; ANTUNES, M. M. Doença celíaca em um grupo de crianças e adolescentes portadores de diabetes mellitus tipo I. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, v. 48, p. 823-7, 2004.

BRASIL. Ministério da saúde. **Pesquisa de prevalência do aleitamento materno nas capitais e no Distrito federal**: relatório. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde da Criança**: Acompanhamento do crescimento e desenvolvimento infantil. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde da criança**: nutrição infantil: aleitamento materno e alimentação complementar / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Dez Passos para uma Alimentação Saudável**: Guia alimentar para crianças menores de 2 anos. Um guia para o profissional da saúde na atenção básica. Ministério da Saúde/OPAS. Brasília. 2013.

BRASIL, A. S.; MALAQUIAS, A. C.; WANDERLEY, L. T.; KIM, C. A.; KRIEGER, J. E.; JORGE, A. A.; PEREIRA, A. C.; BEROTLA, D. R. Co-occurring PTPN11 and SOS1 gene mutations in Noonan syndrome: does this predict a more severe phenotype? **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, v. 54, p. 717-22, 2010.

COSTA, C. D. Condições associadas à doença celíaca. **J. Bras. Med.**, v. 85, p. 41-3, 2003.

DELGADO, A. F.; BARBIERI, C. P. **Avaliação nutricional e metabólica**. In: TELLES JR, M.; LEITE, H. P. Terapia nutricional no paciente pediátrico grave. São Paulo: Atheneu, 2005, 479p.

FAO – Food and Agriculture Organization of the United Nations – Statistics Division. 2015. Disponível em: > <http://faostat3.fao.org/faostat-gateway/go/to/home/E><. Acessado em: 20 de maio de 2021.

FERRAZ, I. S. **Nutrição no primeiro e segundo ano de vida**. In: Monteiro, J. P.; Camelo Junior, J. S. Caminhos da nutrição e terapia nutricional: da Concepção à Adolescência. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007, 652p.

FERREIRA, L. V.; SOUZA, S. A.; ARNHOLD, I. J.; MENDONÇA, B. B.; JORGE, A. A. PTPN11 (protein tyrosine phosphatase, nonreceptor type 11) mutations and response to growth hormone therapy in children with Noonan syndrome. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 90, p. 5156-60, 2005.

FERREIRA, L. V.; SOUZA, S. A. L.; MONTENEGRO, L. R.; ARNHOLD, I. J. P.; PASQUALINI, T.; HEINRICH, J. J.; KESELMAN, A. C.; MENDONÇA, B. B.; JORGE, A. A. L. Phenotype variability in Noonan syndrome patients with and without PTPN11 mutation. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, v. 51, p. 450-6, 2007.

FERREIRA, L. V.; SOUZA, S. C.; MONTENEGRO, L. R.; MALAQUIAS, A. C.; ARNHOLD, I. J.; MENDONÇA, B. B.; JORGE, A. A. L. Analysis of PTPN11 gene in idiopathic short stature children and Noonan syndrome patients. **Clin. Endocrinol. (Oxf)**, v. 69, p. 426-31, 2008.

GRIPP, K.; LIN, A. E. **Costello syndrome** In: PAGON, R. A.; BIRD, T. D.; DOLAN, C. R.; STEPHENS, K.; editor. Gene Reviews [Internet]. Seattle: University of Washington, 2006.

GUEIROS, A. C. **Doença celíaca como causa de baixa estatura em crianças e adolescentes**. Dissertação (mestrado) Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2005.

HERNÁNDEZ, M. R.; RODRÍGUEZ, E. D. R.; SILVA, R. E. S. Síndrome de Noonan: Presentación de un caso. **Medisur.**, v. 13, p. 318-20, 2015.

IOM – Institute of Medicine. Dietary references intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. Washington: National Academic Press, 2005.

KANNO, F. M. S. **Caracterização do estado nutricional de pacientes com síndrome de Noonan e síndromes Noonan-like**. 2015. Disponível em: <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5141/tde-24022016-120316/publico/FernandaMarchettodaSilvaKannoVersaoCorrigida.pdf>>. Acesso em: maio, 2021.

KIRK, J. M.; BETTS, P. R.; BUTLER, G. E.; DONALDSON, M. D.; DUNGER, D. B.; JOHNSTON, D. I.; KELNAR, C. J.; PRICE, D. A.; WILTON, P. Short stature in Noonan syndrome: response to growth hormone therapy. **Arch. Dis. Child.**, v. 84, p. 440-3, 2001.

KOLETZKO, B.; GOULET, O.; HUNT, J.; KROHN, K.; SHAMIR, R. P.; Parenteral Nutrition Guidelines Working Group; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN); European Society of Paediatric Research (ESPR). Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v. 41, p. 1-87, 2005.

LEACHE, E. B.; ONTIVEROS, D. S.; EDO, M. M. Análisis etiopatogénico de la caries en tres pacientes con Síndrome de Noonan. **Med. oral.**, v. 8, p. 136-42, 2003.

LEE, S. Y.; GALLAGHER, D. Assessment methods in human body composition. **Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.**, v. 11, p. 566-72, 2008.

LEE BH, KIM JM, JIN HY, KIM GH, CHOI JH, YOO HW. Spectrum of mutations in Noonan syndrome and their correlation with phenotypes. **J. Pediatr.**, v. 159, p. 1029-35, 2011.

LIMAL, J. M.; PARFAIT, B.; CABROL, S.; BONNET, D.; LEHEUP, B.; LYONNET, S.; VIDAUD, M.; LE BOUC, Y. Noonan syndrome: relationships between genotype, growth, and growth factors. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 91, p. 300-6, 2006.

- MACFARLANE, C. E.; BROWN, D. C.; JOHNSTON, L. B.; PATTON, M. A.; DUNGER, D. B.; SAVAGE, M. O.; MCKENNA, W. J.; KELNAR, C. J. Growth hormone therapy and growth in children with Noonan's syndrome: results of 3 years' follow-up. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 86, p. 1953-6, 2001.
- MAHA, L. K.; RAYMOND, J. L. **Krause**: alimentos, nutrição e dietoterapia. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018, 1160p.
- MALAQUIAS, A. C.; FERREIRA, L. V.; SOUZA, S. C.; ARNHOLD, I. J. P.; MENDONÇA, B. B.; JORGE, A. A. L. Síndrome de Noonan: do fenótipo à terapêutica com hormônio de crescimento. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, V. 52, P. 800-8, 2008.
- MARIN, L. R.; DA SILVA, F. T.; DE SÁ, L. C.; BRASIL, A. S.; PEREIRA, A.; FURQUIM, I. M.; KIM, C. A.; BERTOLA, D. R. Ocular manifestations of Noonan syndrome. **Ophthalmic. Genet.**, v. 33, p. 1-5, 2012.
- MARTINELLI, S.; DE LUCCA, A.; STELLACCI, E.; ROSSI, C.; CHECQUOLO, S.; LEPRI, F.; CAPUTO, V.; SILVANO, M.; BUSCHERINI, F.; CONSOLI, F.; FERRARA, G.; DIGILIO, M. C.; CAVALIERE, M. L.; VAN HAGEN, J. M.; ZAMPINO, G.; VAN DER BURGT, I.; FERRERO, G. B.; MAZZANTI, L.; SCREPANTI, I.; YNTEMA, H. G.; NILLESEN, W. M.; SAVARIRAYAN, R.; ZENKER, M.; DALLAPICCOLA, B.; GELB, B. D.; TARTAGLIA, M. Heterozygous germline mutations in the CBL tumor-suppressor gene cause a Noonan syndrome-like phenotype. **Am. J. Hum. Genet.**, v. 87, p. 250-7, 2010.
- MELLO, E. D. O que significa a avaliação do estado nutricional. **J. Pediatr.**, v. 78, p. 357-8, 2002.
- MENDEZ, H.M.; OPITZ, J.M. Noonan syndrome: a review. **Am. J. Med. Genet.**, v. 21, p. 493-506, 1985.
- MILLER, M.; MTULSKY, A. C. Noonan syndrome in an adult family presenting with chronic lymphedema. **Am. J. Med.**, v. 65, p. 379-83, 1978.
- MOTA, E. R.; BERTOLA, D. R.; KIM, C. A.; Teixeira MCTV. Alterações comportamentais na Síndrome de Noonan: dados preliminares brasileiros. **Rev. Lat. Psic.**, v. 42, p. 87-95, 2010.
- NOONAN, J. A.; RAAIJMAKERS, R.; HALL, B. D. Adult height in Noonan syndrome. **Am. J. Med. Genet.**, v. 123, p. 68-71, 2003.
- NOONAN, J. A. Noonan syndrome and related disorders: alterations in growth and puberty. **Rev. Endocr. Metab. Disord.**, v. 7, p. 251-5, 2006.
- NOORDAM, C.; VAN DER BURGT, I.; SWEEP, C. G.; DELEMARRE-VAN DE WAAL, H. A.; SENGERS, R. C.; OTTEN, B. J. Growth hormone (GH) secretion in children with Noonan syndrome: frequently abnormal without consequences for growth or response to GH treatment. **Clin. Endocrinol. (Oxf)**, v. 54, p. 53-9, 2001.
- NOORDAM, C.; PEER, P. G.; FRANCOIS, I.; DE SCHEPPER, J.; VAN DEN

BURGT, I.; OTTEN, B. J. Long-term GH treatment and final height in children with Noonan syndrome with and without mutations in PTPN11. **Eur. J. Endocrinol.**, v. 159, p. 203-8, 2008.

NORA, J. J.; NORA, A. H.; SINHA, A. K.; SPANGLER, R. D.; LUBS, H. A. The Ullrich-Noonan syndrome (Turner phenotype). **Am. J. Dis. Child.**, v. 127, p. 48-55, 1974.

PAPADOPOULOU, A.; ISSAKIDIS, M.; GOLE, E.; KOSMA, K.; FRYSSIRA, H.; FRETZAYAS, A.; NICOLAIDOU, O.; KITSIOU-TZELI, S. Phenotypic spectrum of 80 Greek patients referred as Noonan syndrome and PTPN11 mutation analysis: the value of initial clinical assessment. **Eur. J. Pediatr.**, v. 171, p. 51-8, 2012.

CASTRO, L. P.; SÁNCHEZ, J. J. M.; NARANJO, R. M.; DÍAZI, A. A.; GARCÍA, M. S.; SIMÓN, M. S. Síndrome de Noonan: Presentación de dos casos. **Rev. Cubana Oftalmol.**, v. 22, p. 1-6, 2009.

PRENDIVILLE, T. W.; GAUVREAU, K.; TWOROG-DUBE, E.; PATKIN, L.; KUCHERLAPATI, R. S.; ROBERTS, A. E.; LACRO, R. V. Cardiovascular disease in Noonan syndrome. **Arch. Dis. Child.**, v. 99, p. 629-34, 2014.

RANKE, M. B.; HEIDEMANN, P.; KNUPFER, C.; ENDERS, H.; SCHMALTZ, A. A.; BIERICH, J.R. Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases. **Eur. J. Pediatr.**, v. 148, p. 220-7, 1988.

RAPLEY, G.; MURKETT, T. **Baby-led Weaning: Helping your baby to love good food.** 1. ed. London: Vermilion, 2008. 192p.

GAMBOA, V. R.; AGÜERO, L. S. Síndrome de Noonan. **Med. Leg. (Costa Rica)**, v. 31, p. 129-33, 2014.

RODRIGUES, E. R.; SANTIAGO, M. N.; REZENDE, A. L. P.; ELEUTÉRIO, J. C. M.; SANTOS, R. A.; PROCÓPIO, W. A. S. Síndrome de Noonan. **Res. Pedia.**, v. 7, p. 25-8, 2017.

ROMANO, A. A.; BLETHEN, S. L.; DANA, K.; NOTO, R. A. Growth hormone treatment in Noonan syndrome: the National Cooperative Growth Study experience. **J. Pediatr.**, v. 128, p. 18-21, 1996.

ROMANO, A. A.; DANA, K.; BAKKER, B.; DAVIS, D. A.; HUNOLD, J. J.; JACOBS, J.; LIPPE, B. Growth response, near-adult height, and patterns of growth and puberty in patients with Noonan syndrome treated with growth hormone. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 94, p. 2338-44, 2009.

ROMANO, A. A.; ALLANSON, J. E.; DAHLGREN, J.; GELB, B. D.; HALL, B.; PIERPONT, M. E.; ROBERTS, A. E.; ROBINSON, W.; TAKEMOTO, C. M.; NOONAN, J. A. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. **Pediatrics**, v. 126, p. 746-59, 2010.

SCHUBBERT, S.; ZENKER, M.; ROWE, S. L.; KLEIN, C.; BOLLAG, G. Germline

KRAS mutations cause Noonan syndrome. **Nat. Genet.**, v. 38, p. 331-6, 2006.

SHAH, N.; RODRIGUEZ M.; ST LOUIS, D.; LINDLEY, K.; MILLA, P. J. Feeding difficulties and foregut dysmotility in Noonan's syndrome. **Arch. Dis. Child.**, v. 81, p. 28-31, 1999.

SHAOUL, R.; LERNER, A. Associated autoantibodies in celiac disease. **Autoimmun. Rev.**, v. 6, p. 559-65, 2007.

SHARLAND, M.; BURCH, M.; MCKENNA, W. M.; PATON, M. A. A clinical study of Noonan syndrome. **Arch. Dis. Child.**, v. 67, p. 178-83, 1992.

SPINELLI, E. G. N.; GOULART, R. M. M.; SANTOS, A. L. P.; GUMIERO, L. D. C. Consumo alimentar de crianças de 6 a 18 meses em creches. **Rev. Nutr.**, v. 16, p. 409-14, 2003.

STEVENSON, D. A.; SCHWARZ, E. L.; CAREY, J. C.; VISKOCHIL, D. H.; HANSON, H.; BAUER, S.; CINDY-WENG, H. Y.; GREENE, T.; REINKER, K.; SWENSEN, J.; CHAN, R. J.; YANG F. C.; SENBANJO, L. YANG, Z.; MAO, R.; PASQUALI, M. Bone resorption in syndromes of the RAS/MAPK pathway. **Clin. Genet.**, v. 80, p. 566-73, 2011.

SUNGURTEKIN, H.; SUGURTEKIN, U.; ONER, O.; OKKE, D. Nutritional assessment in critically ill patients. **Nutr. Clin. Pract.**, v. 23, p. 635-41, 2008.

TAGARRO, A. Celiac disease and Noonan syndrome. *Pediatrics*, v. 23, p. 28-32, 2003.

TAJAN, M.; BATUT, A.; CADOUAL, T.; DELERUYELLE, S.; LE GONIDEC, S.; SAINT LAURENT, C.; VOMSCHEID, M.; WANECQ, E.; TREGUER, K.; DE ROCCA SERRA-NÉDÉLEC, A.; VINEL, C.; MARQUES, M. A.; POZZO, J.; KUNDUZONA, O.; SALLES, J. P.; TAUBER, M.; RAYNAL, P.; CAVÉ, H.; EDOUARD, T.; VALET, P.; YART, A.; LEOPARD syndrome-associated SHP2 mutation confers leanness and protection from diet-induced obesity. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.**, v. 111, p. E4494-503, 2014.

TARTAGLIA, M.; MEHLER, E. L.; GOLDBERG, R.; ZAMPINO, G.; BRUNNER, H. G.; KREMER, H.; VAN DER BURGT, I.; CROSBY, A. H.; ION, A.; JEFFERY, S.; KALIDAS, K.; PATTON, M. A.; KUCHERLAPATI, R. S.; GELB, B. D. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. **Nat. Genet.**, v. 29, p. 465-8, 2001.

TARTAGLIA, M.; GELB, B. D. Germ-line and somatic PTPN11 mutations in human disease. **Eur. J. Med. Genet.**, v. 48, p. 81-96, 2005.

TARTAGLIA, M.; GELB, B. D.; ZENKER, M. Noonan syndrome and clinically related disorders. **Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 25, p. 161-79, 2011.

TKACHENKO, N. Síndrome de Noonan. **Nascer crescer**, v. 25, p. 7, 2016.

VAN DER BURGT, I. Noonan syndrome. **Orphanet. J. Rare Dis.**, v. 4, 2007.

VENTURA, A.; MAGAZZÙ, G.; GRECO, L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. **Gastroenterology**, v. 117, p. 297-303, 1999.

YAMAMOTO, G. L.; AGUENA, M.; GOS, M.; HUNG, C.; PILCH, J.; FAHIMINIYA, S.; ABRAMOWICZ, A.; CRISTIAN, I.; BUSCARILLI, M.; NASLAVSKY, M. S.; MALAQUIAS, A. C.; ZATZ, M.; BODAMER, O.; MAJEWSKI, J.; JORGE, A. A.; PEREIRA, A. C.; KIM, C. A.; PASSOS-BUENO, M. R.; BERTOLA, D. R. Rare variants in SOS2 and LZTR1 are associated with Noonan syndrome. **J. Med. Genet.**, v. 52, p. 413-21, 2015.