FERNANDA MARCHETTO DA SILVA KANNO

Caracterização do estado nutricional de pacientes com síndrome de Noonan e síndromes Noonan-like

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Pediatria

Orientadora: Drª Debora Romeo Bertola

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

São Paulo

2015

FERNANDA MARCHETTO DA SILVA KANNO

Caracterização do estado nutricional de pacientes com síndrome de Noonan e síndromes Noonan-like

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Pediatria

Orientadora: Drª Debora Romeo Bertola

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

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Kanno, Fernanda Marchetto da Silva

Caracterização do estado nutricional de pacientes com síndrome de Noonan e síndromes Noonan-like / Fernanda Marchetto da Silva Kanno. -- São Paulo, 2015.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Pediatria.

Orientadora: Débora Romeo Bertola.

AGRADECIMENTOS

Ao MEC pela bolsa de estudos.

À Profª Drª Debora Romeo Bertola, pela ótima orientação, transmitindo não somente conhecimento, mas dedicação e entusiasmo pelo seu trabalho e carinho aos pacientes deste estudo.

Aos médicos da equipe da Genética, por me mostrarem o quanto este mundo da genética é fascinante.

Ao Prof Dr Ulysses Doria por ter me ensinado o que sei em estatística e por sempre me desafiar a aprender mais.

À Profª Drª Sonia Tucunduva Philippi, minha amiga querida, e ao Prof Dr Artur Figueiredo Delgado e Prof Dr Ary Lopes Cardoso, meus colegas de trabalho, pelas contribuições valiosas na qualificação desta dissertação.

Às nutricionistas do Instituto da Criança pelo aprendizado e companheirismo desde que entrei aqui. Tenho muito orgulho de fazer parte de uma equipe que sempre busca o melhor para os pacientes. #teamnutrição

A Monica, secretaria da pós-graduação, pela disponibilidade e orientação sempre que foi necessário.

Aos meus pais, Nilbe e Odair, pelo apoio, incentivo e amor incondicional.

Ao Fabio, meu amor da vida, por ter percorrido comigo todo esse caminho até aqui. Incentivou, apoiou e esteve comigo nos momentos de alegria e angústia que esse grande projeto proporcionou.

A Carolina, minha filha, que nasceu durante a pós-graduação e que é a alegria da nossa vida. Obrigada por aguentar firme os longos dias na creche na conclusão deste trabalho.

A Maria Podnoviskaia, minha querida amiga, que revisou o inglês no artigo e também que sempre tem sábias palavras a me dizer.

A todos os amigos e familiares que entenderam minha ausência física e, às vezes presente, durante estes anos. Sou muito feliz por ter vocês por perto.

Lista de abreviações, símbolos e siglas

SN	síndrome de Noonan
SRSN	síndromes relacionadas à síndrome de Noonan
CFC	síndrome Cardio-Facio-Cutânea
SC	síndrome de Costello
SNML	síndrome de Noonan com manchas lentiginosas ou síndrome de LEOPARD
SRSN-PCA	síndrome relacionada à Noonan com perda de cabelos anágenos
NF1	neurofibromatose 1
SNNF	síndrome de Noonan-neurofibromatose
RAS-MAPK	*mitogen-actived protein kinase*
P	peso
E	estatura
IMC	índice de massa corpórea
CB	circunferência do braço
DCT	dobra cutânea tricipital
CMB	circunferência muscular do braço
AMB	área muscular do braço
AGB	área gordurosa do braço
♂	gênero masculino
cm	centímetro
m	metro
g	grama
kg	kilo
dp	desvio padrão
π	pi (3,14)

Lista de tabelas

Tabela 1 - Anormalidades fenotípicas associadas à SN 2

Tabela 2 - Critérios diagnósticos para síndrome de Noonan 3

Tabela 3 - Genes causadores e principais características clínicas das SRSN 6

Tabela 4 – Distribuição de genes e doenças na SN e nas SRSN 14

Tabela 5 – Achados clínicos na SN e nas SRSN 15

Tabela 6 – Parâmetros para classificação do estado nutricional de crianças de 2 a 19 anos, segundo escore-Z 19

Tabela 7 – Parâmetros para classificação da estatura, segundo escore-Z 19

Tabela 8 – Classificação do estado nutricional de acordo com o IMC 19

Tabela 9 - Classificação do estado nutricional de acordo com a AMB 20

Tabela 10 - Classificação do estado nutricional de acordo com a AGB 20

Tabela 11 – Classificação do nível de atividade física, segundo IPAQ (2004) 21

Tabela 12 - Parâmetros de crescimento em pacientes com SN e SRSN 22

Tabela 13 – Classificação do estado nutricional de acordo com IMC e idade em pacientes com SN e SRSN 23

Tabela 14 – Parâmetros de composição corporal em pacientes com SN e SRSN 23

Tabela 15 - Classificação do estado nutricional de pacientes com SN e SRSN de acordo com a AGB 24

Tabela 16 - Classificação do estado nutricional de pacientes com SN e SRSN de acordo com a AMB 24

Tabela 17 – Distribuição e frequência de baixa estatura (< -2 dp) nos indivíduos estudados apresentando mutação nos diferentes genes (n=37) 25

Tabela 18 – Média de peso para idade (escore-Z) de indivíduos menores de 10 anos com SN e SRSN observada em diferentes genes (n=23) 25

Tabela 19 – Composição corporal dos indivíduos classificados de acordo com os diferentes genes envolvidos nas RASopatias 27

Tabela 20 - Classificação do nível de atividade física de pacientes com SN e SRSN maiores de 15 anos 28

Tabela 21 – Distribuição de baixa estatura em indivíduos com SN e SRSN observada em diferentes estudos 32

Tabela 22 – Médias da estatura final de indivíduos do gênero masculino e feminino com SN e SRSN observada em diferentes países 3

Lista de figuras

Figura 1 – Via de sinalização RAS-MAPK dos genes envolvidos na SN 5

Figura 2 - Distribuição do IMC dos indivíduos classificados de acordo com os diferentes genes envolvidos nas RASopatias (escore-Z) 26

Figura 3 - Distribuição de macronutrientes nos diferentes grupos de indivíduos classificados pelo gene responsável pelo fenotipo de acordo com o consumo diário de energia e mutação, ajustado para idade e comparado com a referência (IOM, 2005) e com a população brasileira (FAO, 2015) 28

ANEXOS

ANEXO 1 - Aprovação do Comitê de ética

ANEXO 2 - Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE)

ANEXO 3 - Impresso de evolução do Ambulatório de Nutrição do ICr-HCFMUSP

ANEXO 4 - Roteiro de preenchimento do impresso de evolução

ANEXO 5 – IPAQ

RESUMO

Kanno FMS. *Caracterização do estado nutricional de pacientes com síndrome de Noonan e síndromes Noonan-like* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

INTRODUÇÃO: as RASopatias, que englobam a síndrome de Noonan e as síndromes relacionadas à síndrome de Noonan (Noonan-like), são doenças monogênicas de herança autossômica dominante causadas por mutações em genes pertencentes a mesma via de sinalização (RAS-MAPK). Caracterizam-se por um envolvimento multissistêmico, no qual a baixa estatura é um sinal cardinal. Os aspectos nutricionais são mais estudados nas síndromes relacionadas à síndrome de Noonan, nas quais uma dificuldade alimentar nos primeiros meses de vida é mais frequente e acentuada, requerendo uma intervenção terapêutica.

OBJETIVOS: avaliar o estado nutricional de indivíduos com RASopatias, o consumo de energia e macronutrientes de acordo com a idade e gênero, comparar os dados antropométricos e o consumo alimentar com os dados populacionais e estabelecer uma associação entre o genótipo e o fenótipo dos indivíduos.

MÉTODOS: o estado nutricional de 62 indivíduos com Rasopatias, confirmado por estudo molecular, com mediana de idade de 12 anos, foi avaliado a partir da realização de medidas antropométricas (peso, estatura, circunferência do braço e prega tricipital), da análise do consumo alimentar habitual e do nível de atividade física.

RESULTADOS: Observou-se um déficit de crescimento de origem pós-natal em 48% dos indivíduos e, na classificação pelo índice de massa corpórea, aproximadamente 80% deles foram classificados como eutróficos ou com baixo peso/ magreza acentuada. Os parâmetros de composição corporal mostraram um comprometimento na circunferência muscular do braço e, nas classificações pela área gordurosa do braço e área muscular do braço, 43,5% apresentavam baixa reserva de gordura e 69% eram desnutridos ou abaixo da média, respectivamente. Ao associar o genótipo ao fenótipo dos indivíduos estudados, os genes *SHOC2*, *RAF1* e *KRAS* eram os que apresentavam os valores médios mais baixos de estatura e os indivíduos com mutações no gene *SHOC2*, os menores valores de mediana de índice de massa corpórea Já os indivíduos com mutações no gene *BRAF* tiveram os maiores valores desta mediana. Houve uma diferença estatisticamente significante no escore-Z da dobra cutânea tricipital e na área gordurosa do braço entre *BRAF* e *SHOC2* e no escore-Z da dobra cutânea tricipital entre *RAF1* e *SHOC2*. O consumo energético e de macronutrientes dos indivíduos foi semelhante à referência de ingestão diária e ao da população brasileira e no nível de atividade física, 65,4% eram sedentários e irregularmente ativos. Encontrou-se somente um indivíduo com dificuldade importante na alimentação, necessitando de gastrostomia.

CONCLUSÕES: A baixa estatura é frequente e mais pronunciada nos indivíduos com mutação nos genes *SHOC2*, *RAF1* e *KRAS*. Diferindo da tendência da população mundial a apresentar uma alta prevalência de obesidade, a grande maioria dos indivíduos com RASopatias apresenta-se

eutrófica ou com baixo peso/magreza. Na composição corpórea, há um acometimento do tecido muscular em todos os indivíduos estudados. A diminuição destas medidas não é explicada por uma baixa ingesta alimentar e nem por um aumento nas atividades físicas do grupo. É possível que os fatores genéticos, por um aumento da sinalização da via RAS-MAPK, confiram um perfil mais magro a estes indivíduos, por acometimento não apenas da gordura, mas especialmente da musculatura.

Descritores: Síndrome de Noonan; Avaliação nutricional; Composição corporal; Consumo de alimentos; Proteínas Ras/genética; Proteínas Ras/metabolismo; RASopatias

ABSTRACT

Kanno FMS. *Characterization of the nutritional status of patients with Noonan syndrome and Noonan-like syndromes*. [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2015.

INTRODUCTION: RASopathies that include Noonan syndrome and Noonan related disorders (Noonan-like) are monogenic conditions with autosomal dominant inheritance caused by mutations in genes belonging to the same signaling pathway (RAS-MAPK). They are characterized by a multisystemic involvement in which short stature is a cardinal feature. The nutritional aspects are more frequently described in Noonan related disorders, in which feeding difficulties in the first months of life are more frequent and severe, requiring therapeutic intervention.
OBJECTIVES: To evaluate the nutritional aspects of individuals with RASopathies, the energy and macronutrients consumption, according to age and sex; to compare the anthropometric data and dietary intake with population references and to establish a genotype-phenotype correlation.
METHODS: The nutritional status of 62 individuals with Rasopathies confirmed by DNA analysis, with a median age of 12 years was evaluated by performing anthropometric measurements (weight, height, arm circumference and triceps skinfold thickness), analysis of habitual food intake and physical activity level.
RESULTS: There was growth deficiency of postnatal origin in 48% of subjects and in the classification by body mass index, approximately 80% of them were classified as eutrophic or underweight/thinness. The parameters of body composition showed a decreased upper arm muscle circumference and in the classification by the upper arm fat area and upper arm muscle area, 43.5% had low fat reserves and 69% were malnourished or below average, respectively. Genotype-phenotype correlation showed that individuals with mutations in *SHOC2*, *RAF1* and *KRAS* were those presenting the lowest mean values of stature and individuals with mutations in *SHOC2*, the lower median values of bone mass index. On the other hand, individuals with mutations in the *BRAF* had the highest median values. There was a statistically significant difference of the triceps skinfold thickness and upper arm fat area between Z-scores between *BRAF* and *SHOC2* and of the triceps skinfold thickness Z-score between *RAF1* and *SHOC2*. The energy and macronutrient intake of the subjects were similar to the dietary intake reference and the Brazilian population and in the level of physical activity, 65.4% were sedentary and irregularly active. It was found only one individual with significant difficulty in feeding, requiring gastrostomy.
CONCLUSIONS: Short stature is common and more pronounced in individuals with mutations in *SHOC2*, *RAF1* and *KRAS*. Opposed to the trend of the world's population of an increased prevalence of obesity, the majority of individuals with RASopathies present as eutrophic or underweight/ thinness. In body composition, there is an involvement of muscle tissue in all studied subjects. The decrease of these measures in the group is explained neither by a lower food intake nor by an increase in physical activity. It is possible that genetic factors, leading to hyperactivation of the RAS/ MAPK

signaling, confer a slimmer profile to these individuals, mostly by the muscle involvement and not only by a decrease in fat reserve.

Key-words: Noonan syndrome; nutritional assessment; body composition; food intake; RASopathies

ÍNDICE

Lista de abreviações, símbolos e siglas
Lista de tabelas
Lista de figuras
Resumo
Abstract
1 INTRODUÇÃO
1.1 Síndrome de Noonan e síndromes relacionadas à Noonan - Aspectos clínicos gerais e moleculares 1
1.2 Crescimento na SN 7
1.3 Avaliação nutricional 9
1.4 Consumo alimentar 11
2 OBJETIVOS
2.1 Geral 13
2.2 Específicos 13
3. METODOLOGIA
3.1 Considerações éticas 14
3.2 População 14
3.3 Critérios de inclusão 15
3.4 Critérios de exclusão 15
3.5 Local do estudo 15
3.6 Instrumento de coleta de dados 16
3.7 Avaliação do consumo alimentar 16
3.8 Avaliação nutricional antropométrica 17
3.9 Avaliação do nível de atividade física 20
3.10 Análise estatística 21
4. RESULTADOS
4.1 Antropometria e composição corporal 22
4.2 Influência do genótipo na antropometria e composição corporal 24
4.3 Análise da ingestão alimentar 27
4.4 Nível de atividade física 28
4.5 Achados gastrointestinais 29
5. DISCUSSÃO
5.1 Crescimento e antropometria na SN e nas SRSN 30

5.2 Ingestão alimentar e alterações gastrointestinais 37
5.3 Nível de atividade física e alterações cardíacas 38
5.4 Relação genótipo-fenótipo 38
5.5 A via RAS-MAPK e o acometimento muscular 39
6. CONCLUSÕES 41
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 43

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ªed. São Paulo. Divisão de Biblioteca e Documentação: 2011.

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

1. Introdução

1.1 Síndrome de Noonan e síndromes Noonan-like - Aspectos clínicos e moleculares

A síndrome de Noonan (SN; OMIM 163950) foi descrita por Noonan & Ehmke em 1963 e possui incidência estimada entre 1:1000 e 1:2500 nascidos vivos (Nora et al, 1974). Caracteriza-se por um envolvimento multissistêmico com um largo espectro de sintomas clínicos, como pode ser observado na Tabela 1. É considerada a segunda síndrome genética malformativa mais comumente associada a anormalidades cardíacas, atrás da síndrome de Down. A SN é uma doença de herança autossômica dominante, de expressividade bastante variável, inter e intrafamilial e penetrância completa. A maioria dos casos é esporádica (Bertola et al., 1999; Romano et al., 2010; Tartaglia et al., 2011; Gos et al., 2012; Agarwal et al., 2013; Roberts et al., 2013).

Tabela 1 - Anormalidades fenotípicas associadas à SN. (adaptado de Allanson, 1987 e Mendez e Opitz, 1985)

Características	Sinais (%)
Crescimento	Baixa estatura de início pós-natal (53-60%) Idade óssea atrasada (20%) *Failure to thrive* na infância (40%)
Cabeça e pescoço	Face triangular progressiva com a idade (90%); Anormalidades oculares: ptose palpebral, hipertelorismo ocular (95%), epicanto, fissuras palpebrais voltadas para baixo, estrabismo, proptose e miopia Anormalidades do pavilhão auricular (44-90%): baixa implantação, má rotação e espessamento da hélice; Filtro nasal alargado (95%) Vermelidão da borda labial (95%) Excesso de pele na parte posterior do pescoço (55%) Palato ogival (34-45%) Micrognatia (22-25%) Má oclusão dentária (35%) Baixa implantação de cabelos posteriormente (32-55%) Anormalidades cervicais (94%): pescoço curto ou alado
Cardiovascular	Cardiopatias congênitas (53%): estenose valvar pulmonar (50%), miocardiopatia hipertrófica (10%), comunicação interatrial (10%), defeito do septo atrial (10%), hipertrofia do septo (10%), defeito no septo ventricular (5%), *ductus srteriosus* (3%) e outros (comunicação interventricular, estenose da artéria pulmonar, defeito do septo atrioventricular, estenose aórtica, e anormalidades da valva mitral, coarctação da aorta, anormalidades das coronárias) Eletrocardiograma com desvio de eixo superior do eixo do QRS e padrão negativo nas derivações precordiais à esquerda
Tórax	Anormalidades torácicas (53%-70%): *pectus carinatum* superiormente e/ ou *pectus excavatum* inferiormente, toráx alargado
Genitourinário	Criptorquidia (60-69%) Anormalidades no pênis (22%) Atraso puberal
Anormalidades esqueléticas	Anormalidades da coluna vertebral (25-28%) Cúbito valgo (25-50%) Anormalidades nos membros (25%)
Neurológicos	Atraso do desenvolvimento motor (26%) Dificuldade de aprendizado (15%) Atraso de linguagem (20%) Retardo mental leve (24%)
Hematológicas	Defeitos na coagulação (20%), incluindo deficiência de fator XI ou XII, doença de von Willebrand, disfunção plaquetária e leucemia (em especial leucemia mielomonocítica juvenil)
Outros	Displasia linfatica (20%), esplenomegalia, surdez Anomalidades da pele e anexos (27%)

A suspeita clínica baseia-se em um conjunto de sinais apresentados pelo paciente, embora não haja um sinal que seja patognomônico da síndrome. Critérios clínicos foram estabelecidos, sendo o mais empregado o de van der Burgt et al (1994) (Tabela 2). O paciente é considerado afetado pela doença se apresentar um critério facial maior (face típica), associado a mais uma característica maior ou duas menores ou, se apresentar uma característica facial menor (face sugestiva) e mais duas características maiores ou três menores.

Tabela 2: Critérios diagnósticos para síndrome de Noonan (adaptado de van der Burgt et al, 1994)

Características clínicas	A= maiores	B= menores
1. Faciais	Típica	Sugestiva
2. Cardíacas	Estenose valvar pulmonar e/ ou eco cardiograma típico	Outro defeito cardíaco
3. Altura	< percentil 3	< percentil 10
4. Torácicas	*Pectuscarinatum* e/ou *excavatum*	Tórax alargado
5. História familiar	Parente de 1º grau com diagnóstico definitivo	Parente de 1º grau com diagnóstico sugestivo
6. Outros Retardo mental Displasia linfática Criptorquidia (♂)	Todas	Qualquer um das três características

Face típica: face triangular, fenda palpebral com inclinação inferior, hipertelorismo ocular, proptose palpebral, pavilhão auricular malformado e de implantação baixa, micrognatia, pescoço alado.
Diagnóstico Definitivo: 1A + um de 2A a 6A ou dois de 2B a 6B// 1B + dois de 2A a 6A ou três de 2B a 6B

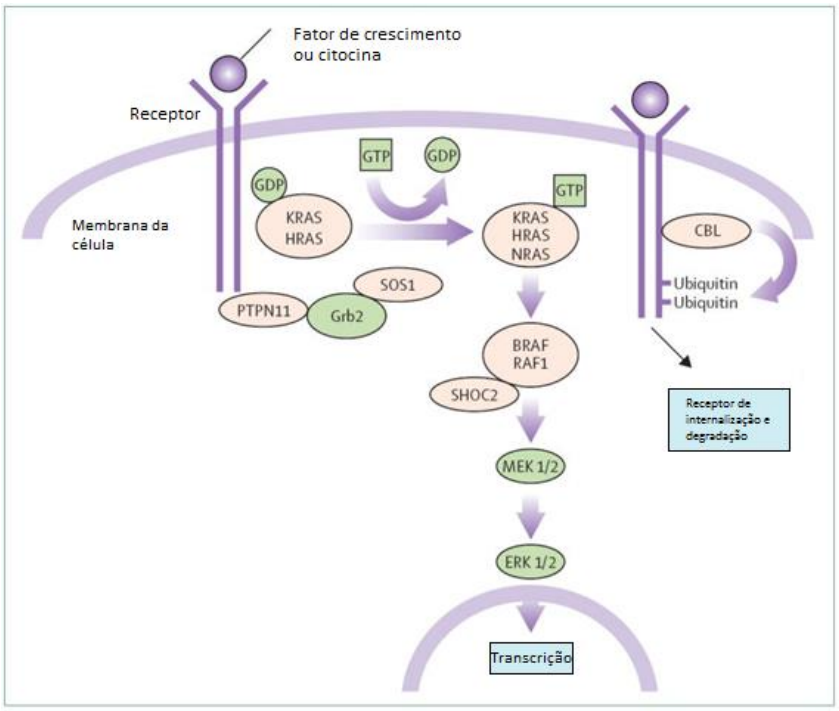
Como a SN apresenta uma grande variabilidade clínica, a descoberta dos genes envolvidos permite a confirmação do diagnóstico clínico, principalmente nos casos mais leves. Além disso, permite definir com precisão se um dos genitores também possui a doença, o que auxiliará no estabelecimento do risco de recorrência para futuros filhos do casal, oferecendo informação adequada para um futuro planejamento familiar (Sharland et al., 1992; Agarwal et al., 2013).

Em 2001, Tartaglia et al. identificaram o gene *PTPN11* como o responsável pela SN. Nos pacientes analisados, aproximadamente 50% apresentavam alteração neste gene, demonstrando que a síndrome apresenta heterogeneridade genética. Posteriormente, demonstrou-se que outros genes pertencentes à mesma via de sinalização do gene *PTPN11*, a via RAS-MAPK (*mitogen-actived protein kinase*), também estavam envolvidos na SN (Figura 1). Até o momento, são conhecidos doze genes responsáveis pela 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).

As mutações observadas nos diferentes genes são, na sua quase totalidade, mutações *missense*, às quais levam a um aumento da via de sinalização RAS-MAPK. O estudo molecular é realizado pelo sequenciamento tradicional de Sanger ou por uma nova metodologia, o sequenciamento de nova geração, seja por um painel de genes ou pelo exoma (Lepri et al., 2014)

Esta via de sinalização, RAS-MAPK, é responsável pela tradução do sinal da membrana externa da célula para o núcleo, em resposta à presença de um estímulo, como o fator de crescimento epidérmico, o fator de crescimento de fibroblastos, o fator de crescimento insulínico e citocinas. Estes fatores ligam-se ao receptor de membrana específico, sofrendo dimerização, fosforilação e, então, ativação. Esta via é importante para a regulação da proliferação celular, diferenciação, migração e apoptose durante o desenvolvimento embrionário, principalmente, e também pós-natal. Os distúrbios nesta via podem levar ao aumento da proliferação celular, associando-se, algumas vezes, a processos carcinogênicos (Agarwal et al., 2013; Rauen, 2013; Bezniakow et al., 2014).

Figura 1 – Via de sinalização RAS-MAPK dos genes envolvidos na SN (adaptado de Roberts et al., 2013)



Outras síndromes com características semelhantes às da SN, porém com algumas particularidades, são conhecidas e o envolvimento de genes na mesma via de sinalização da SN (RAS-MAPK) foi demonstrado. Juntas, são denominadas síndromes Noonan-like ou síndromes relacionadas à síndrome de Noonan (SRSN) ou RASopatias, englobando a síndrome cardio-facio-cutânea (CFC; OMIM 115150), a síndrome de Costello (SC; OMIM 218040), a síndrome de Noonan com manchas lentiginosas ou síndrome de LEOPARD (SNML; OMIM 151100), a síndrome relacionada à Noonan com perda de cabelos anágenos (SRSN-PCA; OMIM 607721), a neurofibromatose 1 (NF1; OMIM 162200), a síndrome de Legius (OMIM 611431) e a síndrome de Noonan-neurofibromatose (SNNF; OMIM 601321) (Schubbert et al., 2007; Cordeddu et al., 2009; Romano et al., 2010; Tartaglia et al., 2011; Rauen, 2013).

As características clínicas das SRSN, assim como sua etiologia genética, estão descritas na Tabela 3.

Tabela 3 - Genes causadores e principais características clínicas das SRSN (adaptado de Schubbert et al., 2007; Cordeddu et al., 2009)

Doença	Gene causador	Comentários
CFC	*BRAF, MAP2K1, MAP2K2, KRAS*	Caracterísitcas faciais semelhantes à SN, cardiopatia congênita, anormalidades ectodérmicas (cabelos e sobrancelhas esparsas, hiperqueratose folicular e palmo-plantar), baixa estatura, retardo mental, moderado a grave
SNML	*PTPN11, RAF1, BRAF*	Lentígines múltiplas, alterações eletrocardiográficas de condução, hipertelorismo ocular, estenose pulmonar, alterações de genitália, baixa estatura e surdez.
NF1	*NF1*	Manchas cutâneas hiperpigmentadas (café com leite, efélides), neurofibromas subcutâneos e plexiformes, alterações ósseas, nódulos de Lisch na íris, risco maior para tumores, dificuldade de aprendizado.
SC	*HRAS*	Deficiência intelectual, polidrâmnio na gestação, peso de nascimento elevado, seguido de dificuldade alimentar no período neonatal, cabelo encaracolados, face com traços grosseiros, lábios volumosos, papiloma nasal, hiperpigmentação cutânea difusa.
SRSN-PCA	*SHOC2*	Características faciais típicas da SN, baixa estatura, déficit cognitivo, comportamento hiperativo que se abranda com a idade, anomalias no cabelo (fios finos, escassos e com crescimento lento), anomalias cardíacas (displasia da válvula mitral e defeitos septais), voz hipernasal.

Não existe uma correlação genótipo-fenótipo precisa para a SN, doença que apresenta a maior heterogeneidade genética entre as RASopatias. Entretanto, pacientes com mutação no gene *PTPN11* apresentam maior frequência de estenose de valva pulmonar, comparados aos pacientes com *RAF1*, nos quais a miocardiopatia hipertrófica é mais frequente. Em ambos os grupos, a baixa estatura tem alta prevalência. Já os indivíduos com mutações no gene *SOS1* exibem alterações ectodérmicas em sua maioria e estenose de valva pulmonar, sendo menos comuns a baixa estatura e a deficiência intelectual. Mutações no gene *KRAS* causam com maior constância deficiência intelectual e um fenótipo mais próximo ao da síndrome CFC (Tartaglia et al., 2010).

1.2 Crescimento na SN

Uma das características clínicas cardinais na SN é a baixa estatura pós-natal, embora o mecanismo fisiopatológico da deficiência do crescimento ainda seja incerto (Jorge et al., 2009). Encontram-se disponíveis três curvas de crescimento padronizadas para pacientes com SN que permitem identificar indivíduos com déficit de crescimento grave e necessitam de atenção médica adicional. Duas delas foram desenvolvidas antes da identificação dos mecanismos moleculares envolvidos nestas síndromes (Witt et al., 1986; Ranke et al, 1988) e a outra, mais recente, elaborada após esta identificação molecular (Malaquias et al., 2012).

Enquanto a maioria dos pacientes afetados pela SN e SRSN nasce com peso e comprimento adequados, cerca de 50-70% têm comprometimento no ganho de peso e altura, aos três meses de idade (*failure to thrive*) (Sharland et al., 1992; Shah et al., 1999; Grebe e Clericuzio, 2000; Gripp e Lin, 2006; Roberts et al., 2006; Digilio et al., 2008; Romano et al., 2010). O *failure to thrive* é mais evidente nas síndromes de Costello e CFC, sendo necessária, algumas vezes, a utilização de sonda gástrica durante os primeiros meses de vida. O refluxo gastroesofágico pode estar presente, intensificando o déficit de crescimento e muitas vezes necessitando de tratamento cirúrgico (Gripp e Lin, 2006). Cada gene se manifesta de maneiras diferentes em relação aos sintomas gastrointestinais, como segue a seguir.

Ion et al. (2002) demonstram em seu estudo que a síndrome CFC apresenta grande parte dos pacientes com dificuldade em se alimentar (de moderada a grave), presença de dentes anormais, doença de Chron e refluxo gastroesofágico. McDaniel e Fujimoto (1997) publicaram relato de caso de paciente com síndrome CFC, que por vezes se confundia com os sintomas de SC, que apresentava hiperêmese devido má rotação intestinal e reforçaram que a dificuldade em se alimentar é devida a achados gastrointestinais como esplenomegalia, hepatomegalia, hérnia umbilical, hérnia inguinal e estenose de ânus. Ainda sobre CFC, Roberts et al. (2006) verificaram outros sintomas como constipação, dor, distensão abdominal e

intolerância a alguns alimentos como leite, peixe e ovo. Alguns pacientes, inclusive, podem apresentar dificuldade na sucção e demora em se alimentar associado a vômitos recorrentes ao atraso no desenvolvimento gastrointestinal.

Alguns autores relatam estas alterações também nos pacientes com a SC, além de episódios de hipoglicemia e mais raramente estenose de esôfago e dismotilidade gastrointestinal (Sharland et al., 1992; Shah et al., 1999; Grebe e Clericuzio, 2000; Gripp e Lin, 2006; Roberts et al., 2006; Digilio et al., 2008; Romano et al., 2010).

Sharland et al. (1992) e Shah et al. (1999) descrevem em seus estudos que os 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 e Lin, 2006; Romano et al., 2010).

A falha no reconhecimento de problemas com a alimentação e com refluxo gastroesofágico nos pacientes com SN e SRSN 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).

Um estudo experimental, em que um modelo de rato transportando um alelo mutado do gene *PTPN11* (T.468M), para explorar as consequências metabólicas na SNML revelou que, além de os sintomas observados e esperados anteriormente, esses animais exibiram reduzida adiposidade e melhor perfil metabólico, resultando em um fenótipo magro e resistente à obesidade. Em um estudo preliminar na França, deste mesmo

autor, sugeriu que tais modificações metabólicas poderiam ser encontradas em seres humanos onde a maioria deles apresentou um índice de massa corpórea (IMC) mais baixo do que a média, correlacionando-se com a adiposidade reduzida. Assim, esta condição pode ser associada a um benefício metabólico e destaca um papel fundamental da proteína SHP2 na regulação da homeostase energética do corpo inteiro (Tajan et al., 2014).

O sistema músculo-esquelético também é afetado nas síndromes que utilizam a via RAS-MAPK, já que a mesma traduz o sinal dos genes para as proteínas que expressam as células ósseas, sugerindo que a ativação desta via regula o desenvolvimento e homeostase destas células, tendo impacto ósseo sobre os processos celulares (Stevenson et al., 2011).

Stevenson et al (2011) encontrou numa amostra de pacientes com NF1 marcadores de reabsorção óssea elevados. Como esta síndrome também utiliza a via RAS-MAPK de sinalização, há a possibilidade de que outros pacientes como os com SN e SRSN, tenham aumento na reabsorção óssea, podendo ocasionar osteoporose. O acompanhamento da saúde óssea destes pacientes é recomendado através de exames bioquímicos específicos (Gripp e Lin, 2006; Stevenson et al., 2011).

1.3 Avaliação nutricional

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 e Barbieri, 2005; Lee e 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

análise de indicadores antropométricos e laboratoriais (Bettler e Roberts, 2000; Koletzko et al., 2005; Sungurtekin et al., 2008).

Para a escolha dos métodos de avaliação nutricional devem ser considerados os custos para sua utilização, a habilidade na sua aplicação, o tempo de execução e os possíveis riscos para a saúde (Heyward e Stolarczyk, 2000; Correia, 2001).

A antropometria, medida ou um conjunto de medidas em determinado indivíduo e/ ou população, compara os resultados obtidos com valores de referência, sendo um dos instrumentos mais utilizados para avaliar a condição nutricional da população de todas as faixas etárias. As principais medidas utilizadas são peso, estatura (ou comprimento), perímetro cefálico (para crianças), circunferência do braço e dobra cutânea tricipital (Zemel et al, 1997; Leone, 1998).

A partir da aferição do peso e da estatura (ou comprimento) podem ser calculados os três índices antropométricos mais frequentemente empregados e preconizados pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2009; 2010) para crianças de 0 a 19 anos: peso para idade (P/I), estatura para idade (E/I), peso para estatura (P/E) e índice de massa corpórea por idade (IMC/I). Com base nesses índices, os indivíduos são classificados da seguinte maneira: são consideradas desnutridas todas as crianças cujos P/I, E/I, P/E estiverem abaixo de -2 escore-Z do percentil 50 do padrão de referência, considerando-se desnutridas graves as classificadas abaixo do -3 escore-Z. São classificadas como eutróficas, as crianças cujos P/I, E/I, P/E estiverem entre -2 escore-Z e +1 escore-Z do percentil 50 do padrão de referência e obesas aquelas que estiverem acima do +1 escore-Z para P/I, E/I, P/E e em obesidade grave acima do +3 escore-Z. No entanto, se o indivíduo tem baixa estatura, classificada pelo E/I abaixo de -2 escore-Z, uma observação deve ser feita junto à classificação do seu estado nutricional.

Em adultos, a classificação do estado nutricional relaciona peso e estatura através do IMC. Apesar de ser um bom indicador, o IMC não se relaciona totalmente com a gordura corporal, então é importante a

combinação do mesmo com medidas que avaliam a distribuição de gordura (Gallagher et al., 1996; Molarius et al, 1999; WHO, 2000).

As medidas de circunferência do braço (CB), dobra cutânea tricipital (DCT) e área muscular do braço (AMB) também são úteis para avaliar a condição nutricional dos indivíduos, especialmente as alterações de composição corporal. A quantidade de gordura subcutânea e de massa muscular são indicadores, respectivamente, de reservas calóricas e proteicas (Frisancho, 1990; Ruiz-Santana et al., 2011). Os padrões mais utilizados de CB e DCT são os publicados por Frisancho (1990).

A CB é o parâmetro nutricional antropométrico recomendado para estimativa dos estoques de músculo e gordura do corpo, representado pelo tecido ósseo, muscular e gorduroso do braço, sendo possível, a partir dela, derivar a circunferência muscular do braço (CMB), a área muscular do braço (AMB) e a área gordurosa do braço (AGB) por intermédio de relações matemáticas que também consideram a DCT. Os resultados apresentados nas fórmulas indicam normalidade ou alterações nas reservas de massa proteica e massa gordurosa. A medida da DCT é um indicador sensível das reservas de energia do organismo e se correlaciona satisfatoriamente com a gordura corporal total, podendo ser utilizada como parâmetro de estado nutricional uma vez que existirem valores de referência para sua medida (Frisancho, 1990; Mascarenhas et al., 1998).

1.4 Consumo alimentar

Os hábitos alimentares estão relacionados aos aspectos culturais, antropológicos, socioeconômicos e psicológicos que envolvem o ambiente das pessoas, tendo papel decisivo no planejamento alimentar (Fisberg et al., 2009).

O conhecimento da ingestão alimentar de uma população é de grande importância para o direcionamento de políticas, ações e planejamento de programas de intervenção de forma coesa, de acordo com as necessidades encontradas. Também visa verificar as relações entre o estado nutricional e a saúde da população (Serra-Majem et al., 1995; Slatter et al., 2007).

A avaliação do consumo alimentar de indivíduos e populações pode ser realizada por diversos métodos que diferem na forma de coletar informações e no período de tempo necessário para a coleta. Os métodos mais utilizados são o questionário de frequência alimentar, o recordatório de 24 horas, o diário ou registro alimentar e a história alimentar (Fisberg et al, 2009). Ao escolher o método para avaliar a ingestão alimentar, deve-se propor a técnica que não interfira nos hábitos dietéticos e que os dados possam ser representativos da dieta habitual. Fatores que influenciam a escolha do método são a idade, a escolaridade e a capacidade de resposta do indivíduo (Cavalcante et al., 2004).

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. Este fato, aliado à alta frequência da doença na população, pode explicar o elevado índice de pacientes, aproximadamente 100 indivíduos com SN e SRSN em seguimento no Ambulatório de Genética do Instituto da Criança. Este fato incentivou o estudo em maiores detalhes de seus aspectos clínicos e moleculares e desde a década de 90, uma linha de pesquisa sobre a SN foi iniciada no serviço de Genética gerando publicações como resultado de Dissertações de Mestrado e Teses de Doutorado.

Apesar da importância do tema, os estudos têm-se centrado principalmente no padrão de crescimento e não nas características nutricionais (clínicas, antropométricas e de consumo alimentar) dos pacientes com SN e SRSN. 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 e SRSN podem estar com o estado nutricional comprometido.

2. Objetivos

2.1 Geral

Avaliar o estado nutricional de pacientes com diagnóstico molecular confirmado de síndrome de Noonan e síndromes relacionadas à síndrome de Noonan do Ambulatório de Genética do Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

2.2 Específicos

a) Avaliar peso, estatura, IMC, circunferência do braço e dobra cutânea tricipital de acordo com idade e gênero;
b) Comparar os dados antropométricos e o estado nutricional com a população normal e entre os grupos de indivíduos com RASopatias com mutação nos diferentes genes;
c) Avaliar o consumo de energia e macronutrientes de acordo com idade e gênero e nos grupos de indivíduos com RASopatias com mutação nos diferentes genes.

3.1 Considerações éticas

Este estudo foi conduzido de acordo com os princípios éticos desta Instituição, aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CAPPesq), com protocolo de número 0668/11 (ANEXO 1). Os pacientes e/ ou familiares que aceitaram participar do estudo foram informados sobre os objetivos do mesmo e somente foram entrevistados após assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) (ANEXO 2).

3.2 População

Este é um estudo descritivo do tipo transversal, com amostra de conveniência incluindo 62 indivíduos (gênero masculino n= 34, gênero feminino n = 28), avaliados de abril de 2012 a agosto de 2013. A faixa etária variou de 2 a 56 anos, com idade mediana de 12 anos. Todas as mutações observadas foram anteriormente descritas e associadas com SN e/ ou SRSN. A classificação das diferentes RASopatias, assim como os genes responsáveis por estas condições, estão representados na Tabela 4 e as características clínicas principais, na Tabela 5.

Tabela 4 – Distribuição de genes e doenças na SN e nas SRSN (n = 62)

Doença *Gene envolvido*	**% (Frequência)**
SN	**75.8 (47/62)**
PTPN11	74.4 (35/47)
SOS1	12.8 (6/47)
KRAS	6.4 (3/47)
RAF1	6.4 (3/47)
SRSN-PCA	**6.4 (4/62)**
SHOC2	100.0 (4/4)
SNML	**4.9 (3/62)**
PTPN11	100.0 (3/3)
CFC	**12.9 (8/62)**
BRAF	87.5 (7/8)
KRAS	12.5 (1/8)

n: número de indivíduos; SN: síndrome de Noonan; SRSN-PCA: síndrome de Noonan-like com perda de cabelos anágenos; SL: síndrome de Noonan com manchas lentiginosas/ síndrome de LEOPARD; CFC: síndrome Cardio-Facio-Cutânea

Tabela 5 – Achados clínicos na SN e nas SRSN (n = 62)

Achados clínicos	% (Frequência)
Faces típicas	**100.0 (62/62)**
Doença cardíaca	**83.9 (52/62)**
EP	51.9 (27/52)
HVE	21.2 (11/52)
DSA/ DSV	7.7 (4/52)
PVM	7.7 (4/52)
EP/ EA	3.9 (2/52)
DSAV	3.8 (2/52)
Anomalia de Ebstein	1.9 (1/52)
Trilogia de Fallot	1.9 (1/52)
Pescoço curto ou alado	**83.9 (52/62)**
Deformidade esternal	**48.4 (30/62)**
Criptorquidia	**45.5 (15/33)**
Achados hematológicos	**40.3 (25/62)**
Defeitos de coagulação	84.0 (21/25)
Anomalia plaquetária	16.0 (4/25)

EP: Estenose pulmonar; EP/ EA: Estenose pulmonar/ Estenose aórtica; HVE: Hipertrofia ventricular esquerda; DSA/ DSV: Defeito do septo atrial/ Defeito do septo ventricular; PVM: Prolapso da válvula mitral; DSAV: Defeito do septo atrioventricular

3.3 Critérios de inclusão

Indivíduos com diagnóstico molecular confirmado de SN ou SRSN.

3.4 Critérios de exclusão

Indivíduos com quadros de transtornos alimentares, como anorexia e bulimia nervosa.

3.5 Local do estudo

Este estudo foi realizado no ambulatório de Genética Clínica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr-HCFMUSP).

O ICr é um hospital universitário público pediátrico terciário que atende crianças e adolescentes de 0 a 18 anos através de equipes multidisciplinares. A Unidade de Genética Clínica é composta por médicos assistentes especializados em Genética Médica, a qual atende crianças e famílias afetadas por uma doença genética, particularmente aquelas que cursam com múltiplas malformações. Após o atendimento médico, os

pacientes podem ser encaminhados individualmente para a nutricionista, que avalia os hábitos alimentares, orienta quanto à dieta adequada para a idade e/ ou patologia, esclarece dúvidas e acompanha o estado nutricional. A nutricionista atende em sala própria, em condições de privacidade. O retorno é agendado juntamente com o retorno médico ou conforme necessidade do paciente.

3.6 Instrumento de coleta de dados

Os dados foram coletados através de informações de prontuário (classificação da RASopatia, anomalias apresentadas, dados antropométricos ao nascimento, resultado do estudo molecular) e também através de uma entrevista onde foi realizada a avaliação nutricional, o registro do hábito alimentar e informações sobre o funcionamento do trato gastrointestinal.

3.7 Avaliação do consumo alimentar

Para a avaliação do consumo alimentar foi utilizado o impresso de evolução do Ambulatório de Nutrição elaborado pela Divisão de Nutrição do ICr - HCFMUSP adaptado para esta pesquisa (ANEXO 3).

A avaliação do consumo alimentar foi classificada de acordo com o roteiro de preenchimento do impresso de evolução (ANEXO 4). Neste roteiro está especificado o diagnóstico do estado nutricional, como adequado (“1”) e inadequado (“2”), de acordo com padrão, composição, variação, administração e disciplina para cada faixa etária, guiando a orientação nutricional através deste instrumento. Este impresso foi adaptado com codificação das variáveis (códigos entre colchetes) para facilitar a tabulação dos dados.

O consumo alimentar, coletado através do hábito alimentar, foi calculado com o software Virtual Nutri Plus (2012) com o intuito de analisar a distribuição de energia e macronutrientes dos indivíduos estudados que, então, foram comparados com as recomendações para população normal (DRI - *Dietary Reference Intake*) (IOM, 2005).

3.8 Avaliação nutricional antropométrica

A coleta de dados antropométricos foi realizada durante a consulta com a nutricionista, sempre pela autora da pesquisa. Contemplou peso, estatura, circunferência do braço e dobra cutânea tricipital, e seguiu a padronização adotada por Frisancho (1990).

O peso foi aferido em balança com escala de precisão, devidamente calibrada antes da pesagem. Quando possível, os indivíduos foram pesados em pé, de costas para a escala da balança (balança em plataforma, com display digital capacidade de 2 kg a 180 kg, precisão em 100g, marca Filizola modelo Personal), com afastamento lateral dos pés, em posição anatômica com o peso igualmente distribuído entre ambos os pés.

A estatura foi obtida com o uso de um estadiômetro de alumínio com escala de precisão de 0,1 cm (Estadiômetro com capacidade de 0,4 a 2,2 m com resolução em milímetros, marca Sanny). O indivíduo foi mantido em pé, descalçado, com os calcanhares juntos, peso distribuído entre ambos os pés, costas retas, os braços estendidos junto ao corpo, olhando a frente sem levantar ou abaixar a cabeça. A extremidade superior da orelha e o canto externo do olho foram mantidos em paralelo com o solo ("plano de Frankfort").

Com os dados de peso e estatura, foram obtidos os índices peso para idade (P/I), estatura para idade (E/I) e o índice de massa corpórea para idade (IMC/I), este calculado pela fórmula: $IMC/I = P/ E^2$.

A circunferência do braço (CB) foi avaliada com o auxílio de fita métrica com graduação oficial de 0,5 cm de largura, flexível e inelástica. O indivíduo foi mantido com o braço flexionado em direção ao tórax formando um ângulo de 90^0 para determinação do ponto médio da distância entre o acrômio e o olécrano. A circunferência, então, foi medida, exatamente neste ponto, com o braço estendido ao longo do corpo.

Para a obtenção da dobra cutânea tricipital (DCT) utilizou-se adipômetro (Lange Skinfold Caliper – Cambridge Scientific Industries, Cambridge, Md; escala de 0 a 60 mm e resolução de 1mm) com pressão constante de 10g/ mm^2 na superfície de contato. A medida foi realizada na

face posterior do braço, paralelamente ao eixo longitudinal, no ponto médio da distância entre o acrômio e o olecrano, destacando-se com o polegar e o dedo indicador esquerdo à gordura subcutânea sobre o tríceps (a 1 cm do ponto marcado). Foram efetuadas 3 medidas consecutivas, sendo considerado o valor médio das leituras.

Com os valores de CB e DCT, foram obtidas a circunferência muscular do braço (CMB), a área muscular do braço (AMB) e a área gordurosa do braço (AGB), através das seguintes fórmulas matemáticas, onde $\pi = 3,14$:

$CBM\ (cm) = CB - (DCT \times \pi) \times 100$

$AMB\ (cm^2) = CMB^2 / 4\pi$

$AGB = (CB^2 / 4\pi) - AMB$

Os dados antropométricos foram analisados de acordo com os seguintes critérios:

a) Peso e estatura (dos 2 aos 19 anos): classificação por escore-Z do IMC de acordo com WHO (2009, 2010) (Tabela 6);

Tabela 6 – Parâmetros para classificação do estado nutricional de crianças de 2 a 19 anos, segundo escore-Z do IMC

Escore Z	Classificação
≥ -1 e ≤ +1	Eutrofia
≥ -2 e < -1	Eutrofia
> +1 e ≤ +2	Risco de sobrepeso (0-5 anos) Sobrepeso (5-19 anos)
≥ -3 e < -2	Magreza
> +2 e ≤ +3	Sobrepeso (0-5 anos) Obesidade (5-19 anos)
< -3	Magreza acentuada
> +3	Obesidade (0-5 anos) Obesidade grave (5-19 anos)

*Notas: 1) A estatura dos adultos foi classificada de acordo com o escore-Z, ajustando-se a idade para 19 anos no momento da consulta, quando conveniente, uma vez que a partir dessa idade espera-se o interrompimento do crescimento; 2) Quando a estatura for adequada para idade, não é necessário especificar na classificação. Nos demais casos, classificar de acordo com o escore Z de E/I (Tabela 7).

Tabela 7 – Parâmetros para classificação da estatura, segundo escore-Z

Escore Z	Classificação
≥ -3 e < -2	Baixa estatura
< -3	Muito baixa estatura

b) Peso e estatura (> 19 anos): classificação por valor de IMC de acordo com WHO (2000) (Tabela 8);

Tabela 8 – Classificação do estado nutricional de acordo com o IMC (WHO, 2000).

IMC (peso/ altura^2)	Classificação
< 18,5	Baixo peso
18,5 – 24,9	Peso normal (Eutrofia)
25 – 29,9	Pré-obesidade (Sobrepeso)
30,0 – 34,9	Obesidade I
35,0 – 39,9	Obesidade II
≥ 40,0	Obesidade grave

IMC: índice de massa corpórea

c) Circunferência do braço e dobra cutânea tricipital: classificação de acordo com a área muscular do braço (AMB) e área gordurosa do braço (AGB), baseado em Frisancho, 1990 (Tabelas 9 e 10). Foi também calculado o escore-Z, baseado nos estudos de Frisancho (1990), para as análises estatísticas.

Tabela 9 - Classificação do estado nutricional de acordo com a AMB

Categoria	Percentil	Estado nutricional AMB
I	0,0 – 5,0	Desnutrido
II	5,1 – 15,0	Abaixo da média
III	15,1 – 85,0	Média (eutrofia)
IV	85,1 – 95,0	Acima da média
V	95,1 – 100,0	Bem nutrido

AMB: área muscular do braço

Tabela 10 - Classificação do estado nutricional de acordo com a AGB

Categoria	Percentil	Estado nutricional AGB
I	0,0 – 5,0	Magro
II	5,1 – 15,0	Abaixo da média
III	15,1 – 75,0	Média (eutrofia)
IV	75,1 – 85,0	Acima da média
V	85,1 – 100,0	Excesso de gordura

AGB: área gordurosa do braço

3.9 Avaliação do nível de atividade física

O nível de atividade física foi classificado, para indivíduos maiores de 15 anos, de acordo com a metodologia proposta pelo Questionário Internacional de Atividade Física – (IPAQ 2004), disponível no ANEXO 5 na e Tabela 11.

Tabela 11 – Classificação do nível de atividade física, segundo IPAQ (2004).

Nível de atividade física	Condição da atividade física
Muito ativo	a) Vigorosa: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão; **OU** b) Vigorosa: ≥ 3 dias/sem e ≥ 20 minutos por sessão + MODERADA e/ ou CAMINHADA: ≥ 5 dias/ sem e ≥ 30 minutos por sessão
Ativo	a) VIGOROSA: ≥ 3 dias/sem e ≥ 20 minutos por sessão; **OU** b) MODERADA ou CAMINHADA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão **OU** c) Qualquer atividade somada: ≥ 5 dias/sem e ≥ 150 minutos/sem (caminhada + moderada + vigorosa).
Irregularmente ativo (aquele que realiza atividade física porém insuficiente para ser classificado como ativo pois não cumpre as recomendações quanto à freqüência ou duração. Para realizar essa classificação soma-se a freqüência e a duração dos diferentes tipos de atividades (caminhada + moderada + vigorosa)	a) irregularmente ativo A: aquele que atinge pelo menos um dos critérios da recomendação quanto à freqüência ou quanto à duração da atividade: Freqüência: 5 dias /semana <u>ou</u> Duração: 150 min / semana b) irregularmente ativo B: aquele que não atingiu nenhum dos critérios da recomendação quanto à freqüência nem quanto à duração.
Sedentário (aquele que não realizou nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana)	----

3.10 Análise estatística

Todos os dados foram registrados em banco de dados em um computador e analisados usando o software estatístico SPSS (versão 13.1.1). Todas as variáveis apresentaram distribuição normal e foram expressas em média e desvio padrão e comparadas com o teste t. Em todas as análises foi utilizado um nível de significância de 5%.

4. Resultados

4.1 Antropometria e composição corporal

Os dados antropométricos ao nascimento (peso e comprimento) foram obtidos em 56 e 45 indivíduos, respectivamente, através de dados do prontuário. O peso ao nascimento dos indivíduos nascidos a termo (n=51) variou de 2000 a 4200 g, com média de 3284 g (escore-Z = -0,07). O comprimento ao nascimento, também dos indivíduos nascidos a termo (n=42) variou de 43,0 a 52,0 cm, com média de 48,4 cm (escore-Z = -0,57).

Os dados antropométricos (peso, estatura e IMC) do grupo de indivíduos com RASopatias obtidos neste estudo encontram-se na Tabela 12, onde se observa um déficit de crescimento presente em 30/ 62 indivíduos e, em 10 deles, a baixa estatura é classificada como acentuada (menor que 3 dp). A estatura final foi obtida em 21 pacientes, sendo a média de 160,7 cm para o gênero masculino (n=12), com variação de 152,0 a 180,0 cm e 148,1 cm para o gênero feminino (n=9), com variação de 141,5 a 161,5 cm.

Tabela 12 – Parâmetros de crescimento em pacientes com SN e SRSN

Medida	n	Média ± DP	Variação
Estatura para idade (escore-Z)[a]	62	-2,44 ± 1,07	-4,70 a -0,40
Baixa estatura (escore-Z)	20	-2,51 ± 1,07	-3,00 a 2,08
Muito baixa estatura (escore-Z)	10	-3,92 ± 1,13	-4,70 a -3,09
Peso para idade (escore-Z)[b]	23	-1,60 ± 1,18	-4,39 a 1,67
IMC para idade (escore-Z)[c]	41	-0,30 ± 1,53	-4,09 a 3,22

[a]Estatura dos adultos ajustada para idade de 19 anos no momento da consulta; [b]Pacientes menores de 13 anos; [b]Pacientes até 19 anos; SN: Síndrome de Noonan; SRSN: Síndromes relacionadas à síndrome de Noonan; n: número de indivíduos; DP: desvio padrão

A partir dos dados do IMC, foi possível classificar o estado nutricional dos indivíduos do estudo dividindo-os pela idade, conforme a Tabela 13. Na categoria de indivíduos menores de 19 anos, 32/41 (78%) foram classificados como eutróficos ou com magreza acentuada e 3/41 (7%), como obesos. Nos adultos (> 19 anos), 18/21 (86%) foram classificados com baixo peso ou eutróficos e nenhum indivíduo foi classificado como obeso.

Tabela 13 – Classificação do estado nutricional de acordo com IMC e idade em pacientes com SN e SRSN

Medida	n	Média ± DP	Variação
Classificação do estado nutricional pelo IMC (escore-Z)[a]			
Magreza acentuada	2	-3,98 ± 1,44	-4,09 a -3,88
Magreza	0	---	---
Eutrofia	30	-0,72 ± 1,48	-1,93 a +0,72
Risco de sobrepeso (0-5 anos)	2	1,50 ± 2,69	+1,30 a +1,7
Sobrepeso (0-5 anos)	0	---	---
Sobrepeso (5-19 anos)	4	1,38 ±1,37	+1,00 a +1,60
Obesidade (0-5 anos)	1	3,22 ± 0,00	---
Obesidade (5-19 anos)	2	2,49 ± 1,64	+2,00 a +2,98
Obesidade grave	0	---	---
Classificação do estado nutricional pelo IMC (kg/ m^2)[b]			
Baixo peso	5	16,40 ± 1,25	14,90 a 17,40
Eutrofia	13	20,80 ± 1,42	19,00 a 24,10
Pré obesidade (Sobrepeso)	3	26,90 ± 1,40	25,30 a 27,90
Obesidade	0	---	---

[a]Pacientes menores de 19 anos; [b]Pacientes maiores de 19 anos; SN: Síndrome de Noonan; SRSN: Síndromes relacionadas à síndrome de Noonan; n: número de indivíduos; DP: desvio padrão

Os parâmetros de composição corporal (circunferência do braço, prega cutânea tricipital, circunferência muscular do braço, área muscular do braço e área gordurosa do braço) dos pacientes do estudo estão apresentados na Tabela 14. Embora todos os parâmetros analisados encontrarem-se abaixo da média, somente a circunferência muscular do braço tem média de valores de escore-Z -2,00.

Tabela 14 – Parâmetros de composição corporal em pacientes com SN e SRSN

Medida	n	Média ± DP	Variação
Circunferência do braço (escore-Z)	62	-1,23 ± 2,05	-4,91 a 1,08
Prega cutânea tricipital (escore-Z)	62	-0,29 ± 1,11	-2,19 a 3,67
Circunferência muscular do braço (escore-Z)	62	-2,00 ± 1,07	-3,84 a 5,43
Área gordurosa do braço (escore-Z)	62	-0,47 ± 0,99	-1,81 a 3,17
Área muscular do braço (escore-Z)	62	-1,15 ± 1,11	-2,96 a 4,90

SN: Síndrome de Noonan; SRSN: Síndromes relacionadas à síndrome de Noonan; n: número de indivíduos; DP: desvio padrão

A classificação do estado nutricional de acordo com a AGB e a AMB estão representadas nas Tabelas 15 e 16, respectivamente. Na classificação do estado nutricional pela AGB, 27/62 indivíduos (43,5%) apresentam baixa reserva de gordura e sete indivíduos (11,3%), excesso. Na classificação pela

AMB, 43/62 (69%) estão distribuídos nas categorias desnutridos ou abaixo da média e apenas um indivíduo (2%), na categoria de bem nutrido.

Tabela 15 - Classificação do estado nutricional de pacientes com SN e SRSN de acordo com a AGB

Estado nutricional (percentil)	n (%)
Magro (0,0 – 5,0)	19 (30,6)
Abaixo da média (5,1 – 15,0)	8 (12,9)
Média (eutrofia) (15,1 – 75,0)	28 (45,2)
Acima da média (75,1 – 85,0)	1 (1,6)
Excesso de gordura (85,1 – 100,0)	6 (9,7)

AGB: área gordurosa do braço; n: número de indivíduos

Tabela 16 - Classificação do estado nutricional de pacientes com SN e SRSN de acordo com a AMB

Estado nutricional (percentil)	n (%)
Desnutrido (0,0 – 5,0)	31 (50,0)
Abaixo da média (5,1 – 15,0)	12 (19,3)
Média (eutrofia) (15,1 – 85,0)	18 (29,1)
Acima da média (85,1 – 95,0)	0 (0,0)
Bem nutrido (95,1 – 100,0)	1 (1,6)

AMB: área muscular do braço; n: número de indivíduos

4.2 Influência do genótipo na antropometria e composição corporal

Na tentativa de se estabelecer uma associação entre o genótipo dos indivíduos estudados e seu fenótipo, foram analisados os dados antropométricos e os parâmetros de composição corporal nos grupos formados por indivíduos com mutações nos diferentes genes envolvidos nas RASopatias (*PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *KRAS*, *BRAF* e *SHOC2*).

A Tabela 17 mostra a distribuição média e frequência de baixa estatura (< -2 dp) entre os genes estudados na frequência de 37/62 (59%) indivíduos. Percebe-se que os genes *SHOC2*, *RAF1* e *KRAS* são os que apresentam os valores médios mais baixos de estatura.

Tabela 17 – Distribuição e frequência de baixa estatura (< -2 dp) nos indivíduos estudados apresentando mutação nos diferentes genes (n=37)

Gene	% (Frequência)	Média de baixa E/I (< -2 dp)
SHOC2	100,0 (4/4)	-4,38
RAF1	100,0 (3/3)	-3,79
KRAS	25,0 (1/4)	-3,36
SOS1	50,0 (3/6)	-2,86
PTPN11	57,9 (22/38)	-2,71
BRAF	57,1 (4/7)	-2,40

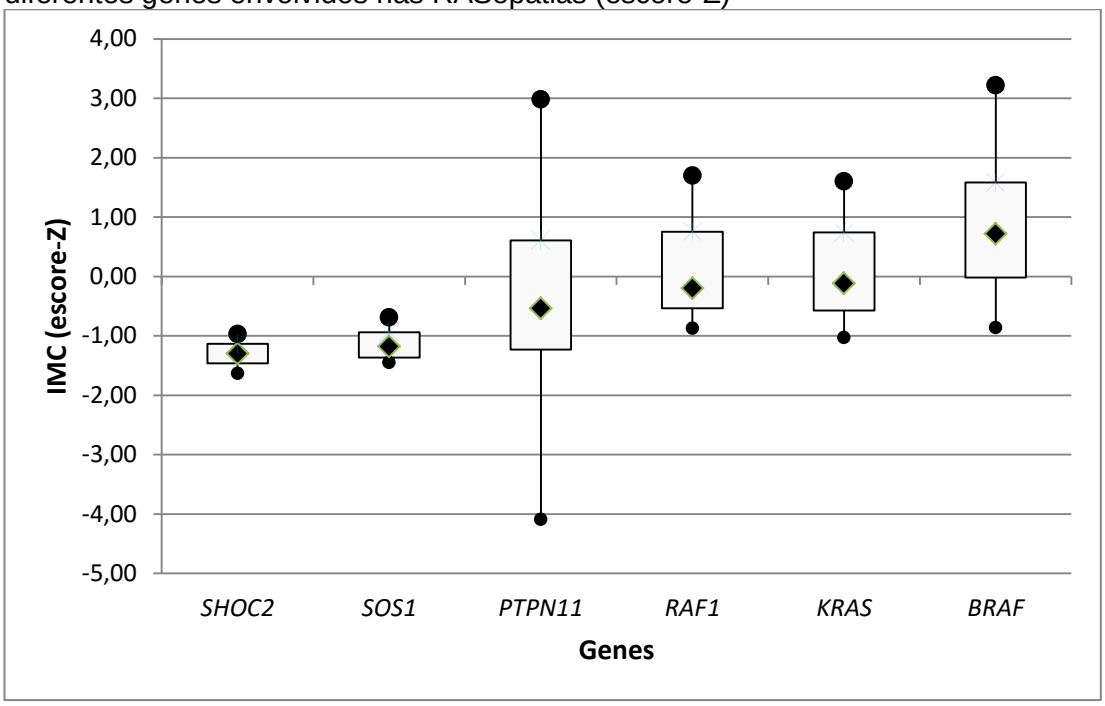
A Tabela 18 mostra a média de escore-Z de peso em 23 indivíduos, menores de 10 anos, nos diferentes genes estudados. Percebe-se que os genes *SHOC2*, *PTPN11* e *RAF* exibem os menores valores médios de peso.

Tabela 18 – Média de peso para idade (escore-Z) de indivíduos menores de 10 anos com SN e SRSN observada em diferentes genes (n=23)

Gene	n	Média escore-Z P/I
SHOC2	1	-4,4
PTPN11	10	-1,9
RAF1	2	-1,7
SOS1	3	-1,4
BRAF	4	-0,8
KRAS	3	-0,5

A Figura 2 mostra a distribuição do IMC e dos genes envolvidos nas RASopatias. É possível observar que os indivíduos com mutações no gene *BRAF* tiveram maiores valores de mediana de IMC (escore-Z = +0,72) e indivíduos com mutações no gene *SHOC2*, os menores valores (escore-Z = -1,30).

Figura 2. Distribuição do IMC dos indivíduos classificados de acordo com os diferentes genes envolvidos nas RASopatias (escore-Z)



IMC: Índice de massa corpórea; Pacientes menores de 19 anos (n=41)

Em relação à composição corporal (Tabela 19), uma diferença considerada estatisticamente significante foi obtida no escore-Z da dobra cutânea do tríceps (p = 0,0204) e na área gordurosa do braço (p = 0,038) entre *BRAF* e *SHOC2* e no escore-Z da dobra cutânea do tríceps entre *RAF1* e *SHOC2* (p = 0,0218).

Tabela 19 – Composição corporal dos indivíduos classificados de acordo com os diferentes genes envolvidos nas RASopatias

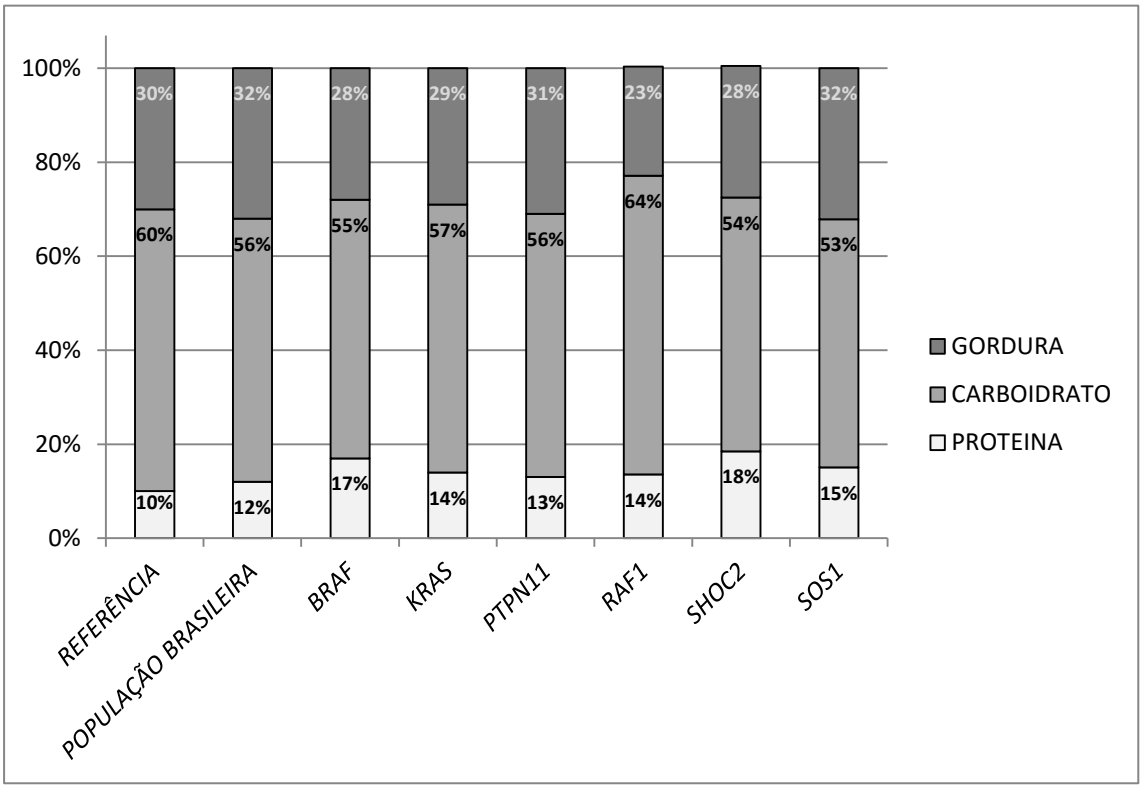
	CB (escore-Z)	**DCT (escore-Z)**	**CMB (escore-Z)**	**AGB (escore-Z)**	**AMB (escore-Z)**
	Média ± DP	**Média ± DP**	**Média ± DP**	**Média ± DP**	**Média ± DP**
SN + SRN (n=62)	-1,5 ± 1,14	-0,3 ± 1,11	-2,0 ± 1,07	-0,5 ± 0,99	-1,1 ± 1,11
BRAF (n=7)	-0,7 ± -1,93	0,1 ± 0,94	-2,1 ± 0,34	0,1 ± 0,90	-0,9 ± 0,70
KRAS (n=4)	-1,8 ± 1,16	-0,7 ± 0,50	-2,5 ± 0,50	-0,9 ± 0,47	-1,2 ± 0,66
PTPN11 (n=38)	-1,5 ± 1,08	-0,2 ± 1,27	-1,9 ± 1,28	-0,4 ± 1,12	-1,1 ± 1,17
RAF1 (n=3)	-1,0 ± 0,64	-0,1 ± 0,50	-2,1 ± 0,32	-0,3 ± 0,46	-1,2 ± 0,70
SHOC2 (n=4)	-2,4 ± 2,16	-1,3 ± 0,49	-2,4 ± 1,32	-1,3 ± 0,57	-1,3 ± 2,37
SOS1 (n=6)	-1,8 ± 0,41	-0,7 ± 0,44	-2,1 ± 0,18	-0,8 ± 0,29	-1,4 ± 0,32
BRAF vs. SHOC2 (p < 0,05)		0,020		0,038	
RAF1 vs. SHOC2 (p < 0,05)		0,021			

CB: circunferência do braço; DCT: dobra cutânea tricipital; CMB: circunferência muscular do braço; AGB: área gordurosa do braço; AMB: área muscular do braço; DP: desvio padrão; SN: síndrome de Noonan; SRN: síndromes relacionadas à síndrome de Noonan

4.3 Análise da ingestão alimentar

A ingestão diária de energia e macronutrientes da população do estudo foram comparadas com as recomendações nutricionais diárias (DRI) (IOM, 2005) e com dados de consumo da população brasileira (FAO, 2015). A média de adequação do consumo energético dos indivíduos, em relação à referência, ajustada para idade, peso, estatura e gênero, foi de 116,3% e a mediana de 162,5%, variando de 58,8% a 357,0%. Os resultados representados na Figura 3, mostram um padrão semelhante de consumo de macronutrientes em todos os grupos de indivíduos classificados pelo gene responsável pela RASopatia, quando comparado com a referência e com a população brasileira.

Figura 3 – Distribuição de macronutrientes nos diferentes grupos de indivíduos classificados pelo gene responsável pelo fenotipo de acordo com o consumo diário de energia e mutação, ajustado para idade e comparado com a referência (IOM, 2005) e com a população brasileira (FAO, 2015)



4.4 Nível de atividade física

O nível de atividade física, mensurado nos pacientes acima de 15 anos, mostrou que 65,4% dos pacientes são sedentários e irregularmente ativos (Tabela 20). Quatro dos pacientes sedentários reportaram limitação das suas atividades por indicação médica. Estes indivíduos apresentavam uma miocardiopatia hipertrófica obstrutiva (3) ou anomalia de Ebstein não abordada cirurgicamente.

Tabela 20 - Classificação do nível de atividade física de pacientes com SN e SRSN maiores de 15 anos (n=26)

Nível de atividade física	% (Frequência)
Muito ativo	3,8 (1/26)
Ativo	30,8 (8/26)
Irregularmente ativo	15,4 (4/26)
Sedentário	50,0 (13/26)

4.5 Achados gastrointestinais

No que diz respeito às manifestações gastrointestinais, apenas um paciente em nossa casuística necessitou do uso de gastrostomia (paciente com quadro clínico compatível com a sindrome CFC). Dentro do grupo, apenas quatro relataram episódios esporádicos de náuseas e vômitos. Malformações congênitas que necessitaram de intervenção cirúrgica foram encontradas em dois indivíduos, um com ânus imperfurado e um com má rotação intestinal.

5. Discussão

5.1 Crescimento e antropometria

As medidas antropométricas são métodos não invasivos, seguros e simples que podem ser usados como uma avaliação de primeira escolha para diagnosticar o estado nutricional dos indivíduos em nível populacional (Sigulem et al., 2000).

O prejuízo no crescimento é uma característica freqüente e importante nas RASopatias, que frequentemente requer atenção médica. Na SN, a síndrome mais comum dentre as RASopatias, a baixa estatura está presente em 50 a 60% dos indivíduos. Caracteriza-se por ser proporcionada e de origem pós-natal (Romano et al., 2010). Nossos dados estão de acordo com essas características, onde se observa comprimento ao nascimento dos recém-nascidos a termo dentro da normalidade (média de escore-Z = -0,57) e, na evolução, 48% (30/62) dos indivíduos estudados apresentaram baixa estatura para idade, sendo que destes, dez indivíduos (16,1%) foram classificados como apresentando muito baixa estatura (escore-Z menor que -3).

A avaliação dos parâmetros de crescimento por um longo período foi realizada por Shaw et al. (2007) em pacientes ingleses com SN. Neste estudo, os autores avaliaram 107 indivíduos, com média de idade de 25,3 anos e um intervalo de seguimento médio de 12,02 anos, observando um escore-Z da altura de -2,07 no início e -1,88 no seguimento, em 56 deles. Estes dados mostraram uma pequena recuperação na média da estatura ao longo dos anos, compatível com o atraso da idade óssea observada nos indivíduos com RASopatias, o que permite um crescimento por um tempo mais prolongado (Romano et al., 2010). Observa-se também no estudo de Shaw et al. (2007) uma ampla variação das medidas de altura, desde quase -7 até + 1 dp. Este achado também foi observado no presente estudo, com uma variação de -4,7 a -0,4 dp (Tabela 12). Parte da variação da estatura observada nos indivíduos com RASopatias pode ser explicada por fatores genéticos, uma vez que, embora não seja possível estabelecer uma associação precisa entre o genótipo dos indivíduos afetados por uma RASopatia e o seu fenótipo, estudos na literatura apontaram uma menor

prevalência de baixa estatura em indivíduos com SN que apresentavam mutações nos genes *SOS1* e *RIT1*, quando comparados principalmente com indivíduos com mutações no gene *PTPN11* (Tartaglia et al., 2011; Bertola et al., 2014) e uma maior prevalência, nas afetados por mutações nos genes *RAF1* e *SHOC2*.

No presente estudo, os dados são semelhantes aos da literatura, com uma alta prevalência de baixa estatura nos indivíduos com SN e com mutação nos genes *RAF1*, *SHOC2* e *PTPN11* (entre 68% e 100%) e uma menor prevalência nos indivíduos com mutação no gene *SOS1* e *KRAS* (entre 25% e 50%). Nos pacientes com CFC, cujo gene principal é o *BRAF*, a baixa estatura também é frequente, ao redor de 70% na literatura e neste trabalho, de 57,1% (Tabela 21). Entretanto, o fato deste achado clínico não ser uniforme em todos os indivíduos com a mesma mutação, sugere que, apesar da base genética da SN por si só ser importante para fazer com que os pacientes apresentem baixa estatura, outros genes e/ ou fatores ambientais e/ ou epigenéticos devem também influenciar na expressão desta característica.

Tabela 21 – Distribuição de baixa estatura em indivíduos com SN e SRSN observada em diferentes estudos

Autor	*PTPN11*	*SOS1*	*RAF1*	*BRAF*	*KRAS*	*SHOC2*
Tartaglia et al., 2002	n=51 76,5%					
Musante et al., 2003	n=30 45%					
Zenker et al., 2004	n= 28 82%					
Yoshida et al., 2004	n=14 71%					
Jongmans et al., 2005	n=56 73%					
Bertola et al., 2006	n=21 95%					
Niihori et al., 2006					n=19 79%	
Shubbert et al., 2006					n=6 66%	
Nava et al., 2007				n=13 62%	n=7 100%	
Pandit et al., 2007			n=10 100%			
Razzague et al., 2007			n=9 89%			
Zenker et al., 2007a	n=171 71%	n=53 36%				
Zenker et al., 2007b					n=12 58%	
Ko et al., 2008	n=16 56%	n=10 30%	n=3 66%			
Cordeddu et al., 2009						n=24 100%
Lee et al., 2011	n=25 73,9%	n=12 41,7%	n=4 100%	n=8 75%	n=3 50%	n=4 100%
Lepri et al., 2011		n= 39 29%				
Bertola et al., 2014	n=74 82%	n=14 57%	n=8 100%		n=9 67%	
Nosso estudo	**n=38 58%**	**n=6 50%**	**n=3 100%**	**n=7 57%**	**n=4 25%**	**n=4 100%**

A estatura final foi abordada em diversos trabalhos na literatura. Noonan et al. (2003) mostraram que uma porcentagem considerável dos 73 adultos com SN nos Estados Unidos, não tratados com hormônio de crescimento, apresentavam uma estatura final abaixo do percentil 3, sendo 38% dos indivíduos do sexo masculino e 54,5%, do sexo feminino. No presente estudo, dos 21 indivíduos analisados, 8/12 (66%) dos homens e 6/9

(66%) das mulheres encontravam-se abaixo do percentil 3, de acordo com a CDC (2000) A diferença observada entre os dados obtidos por Noonan et al. (2003) e os deste estudo não apresentam diferença estatisticamente significante (p=1,00 e p=0,715 para os gêneros masculino e feminino respectivamente).

A Tabela 22 mostra a distribuição das médias da estatura final dos indivíduos de estudos prévios segmentadas por gênero, em diferentes países. É possível observar que nos dados da literatura, a média da estatura final nos indivíduos do gênero masculino variou de 157,4 cm a 169,8 cm, com média geral de 163,9 cm, semelhante à média da nossa casuística, 160,7 cm. Para o gênero feminino, a média da estatura na literatura variou de 148,4 cm a 154,4 cm, com média geral de 151, 8cm. No nosso estudo, a média foi de 148,1 cm.

Tabela 22 – Médias da estatura final de indivíduos do gênero masculino e feminino com SN e SRSN observada em diferentes países

Autor (país)	**n**	**Estatura final dos homens**	**n**	**Estatura final das mulheres**
Witt et al., 1986 (EUA)	9	161,0 cm	19	150,5 cm
Ranke et al., 1988 (Alemanha)	20	162,5 cm	18	152,7 cm
Shaw et al., 2007 (Inglaterra)	18	169,8 cm	25	153,3 cm
Binder et al., 2012 (Alemanha)	24	169,2 cm	21	154,4 cm
Malaquias et al., 2012 (Brasil)	80	157,4 cm	57	148,4 cm
TOTAL (média)	**151**	**163,9 cm**	**140**	**151,8 cm**
Presente estudo	**12**	**160,7 cm**	**9**	**148,1 cm**

n: número de indivíduos

Ao nascimento, a média de peso nos recém-nascidos a termo no presente estudo também se encontrava dentro dos valores normais (escore-Z= -0,07) e posteriormente, o peso para idade nos pacientes menores de 10 anos e o IMC dos pacientes até 19 anos, representados pelo escore-Z, mostraram que a média do peso e do IMC destes indivíduos apresentavam um declínio, mas ainda dentro da faixa de normalidade (-1,6 e -0,3,

respectivamente). Houve também uma grande variação no escore (-4,39 a 1,67 e de -4,09 a 3,22, respectivamente), chamando a atenção para estes valores mínimos muito baixos (menores que -4 dp). Quando se observa o peso dos indivíduos adultos, a média é de 52,0 kg para o gênero masculino (n=12) e 47,2 kg para o gênero feminino (n=9), o que mostra um déficit não apenas na estatura, mas também no peso dos indivíduos afetados pelas RASopatias. No estudo de Binder et al. (2012), a média de peso foi de 71,2 kg para o gênero masculino e 54,6 kg, para o feminino, ambos dentro da normalidade de acordo com CDC (2000).

Analisando os dados de escore-Z do peso de pacientes menores de 10 anos categorizados pelo gene envolvido, notou-se que os indivíduos com mutação nos genes *SHOC2, PTPN11* e *RAF1* apresentaram o maior comprometimento de peso. Estes mesmos genes também mostraram uma alta prevalência de baixa estatura.

Na classificação do estado nutricional, levando-se em conta o IMC, observou-se que a maioria dos indivíduos encontravam-se na categoria eutrófica, apesar da análise separada da estatura e do peso mostrarem valores abaixo da normalidade, especialmente os da estatura (escore-Z <-2).

Nas últimas décadas, ocorreram mudanças em diversos setores da sociedade brasileira. A renda salarial média aumentou, o acesso à saúde, os serviços educacionais e o estilo de vida de uma grande parte da população melhoraram. Todos esses fatores influenciaram o modo como os brasileiros vivem, adoecem e morrem, com um impacto no sistema de saúde do Brasil. Avanços positivos no combate à pobreza e à desnutrição foram acompanhados por um aumento no excesso de peso (sobrepeso e obesidade) e nas doenças crônicas não-transmissíveis, incluindo hipertensão arterial sistêmica e diabetes, entre outras. Em meados da década de 1970, somente 2,8% dos homens e 7,8% das mulheres adultos no Brasil eram obesos. Em 2008-2009, a prevalência de obesidade aumentou para 12,5% entre os homens e 16,9% entre as mulheres. Outro dado relevante é que 75 milhões de brasileiros têm algum grau de excesso de peso, incluindo 5,7 milhões de crianças de 5 a 9 anos, ou uma em cada

três crianças nessa faixa etária (Jaime et al., 2013; Conde e Monteiro, 2014; Souza et al., 2015).

Esta tendência à obesidade não foi observada nos pacientes da nossa casuística, na qual apenas 3/62 (5%) dos indivíduos (um do gênero masculino e dois do gênero feminino) foram classificados como obesos. Além disso, 2/41 (5%) dos indivíduos com RASopatias abaixo de 19 anos e 5/21 (24%) dos maiores de 19 anos foram classificados como apresentando magreza acentuada e baixo peso, respectivamente. Dados da pesquisa do IBGE (2010) mostra que a obesidade atinge 14% da população brasileira. Na comparação do nosso estudo com aquela população, estratificada por idade, observa-se que a diferença da porcentagem da obesidade entre os indivíduos portadores de RASopatias e a população brasileira se mantém com o passar dos anos: entre 5-9 anos de idade, o excesso de peso é de 25% nos indivíduos com RASopatias x 33,5% da população brasileira; entre 10 a 19 anos de idade, 10% x 20,5% e, em maiores de 20 anos de idade, 15,8% x 49%.

Os três pacientes classificados como obesos tinham entre 10 e 19 anos de idade, correspondendo a 10% de obesidade neste grupo contra 4,9% no Brasil.

Nossos dados são semelhantes aos observados por Binder et al. (2012) nos pacientes com SN na Alemanha. Estes autores realizaram um estudo prospectivo com 45 indivíduos adultos, de idade média de 42,1 anos e intervalo de seguimento de 31 anos. Entre outras variáveis, foi avaliado o IMC que mostrou uma prevalência de sobrepeso e obesidade inferior ao da população geral alemã, tanto em homens com SN (30,0% x 66,0%), como em mulheres (14,0% x 50,6%). Para o grupo total (n=45), a obesidade estava presente em apenas cinco indivíduos (11%) do gênero masculino. Recentemente, uma mediana de escore-Z de -0,6 também foi encontrada em 28 indivíduos com SNML (Tajan et al., 2014). Estes dados indicam que os indivíduos apresentando uma RASopatia tendem a mostrar, além do comprometimento no crescimento, um perfil mais magro e/ ou uma

resistência maior ao desenvolvimento de obesidade do que os indivíduos não afetados.

Entretanto, observa-se que as medianas do escore-Z variam de acordo com o gene envolvido. O nosso grupo de trabalho, anteriormente, na elaboração de uma curva de crescimento para RASopatias (Malaquias et al., 2012), mostrou que os indivíduos portadores de mutações nos genes *BRAF* e *KRAS* apresentavam uma mediana com os maiores valores (escore-Z = +0,72 e -0,12, respectivamente) e os pacientes com mutações no gene *SHOC2*, os menores valores (escore-Z = -1,30). Como a nossa casuística apresenta uma sobreposição parcial com o estudo anterior, o mesmo padrão foi observado e a diferença obtida nos genes *BRAF* e *SHOC2* foi mais pronunciada e estatisticamente significante (p = 0,02) (Figura 2).

Os estoques de gordura subcutânea e massa muscular podem ser calculados e estimados através de medidas realizadas com adipômetros. A circunferência muscular do braço (segmento superior) pode ser utilizada para avaliar a massa livre de gordura ou componentes da magra na avaliação nutricional do indivíduo. É vista como uma boa medida de desfecho para decisão de intervenções nutricionais. Valores mais baixos da CMB estão associados ao aumento do risco de mortalidade na doença crítica, hemodiálise, infecção pelo vírus HIV, tuberculose e em pessoas com idade ≥80 (Madden et al., 2014).

A análise dos dados da composição corporal dos indivíduos com RASopatias corroboram o achado de um perfil mais magro. Na observação da área muscular do braço (Tabela 16), 43 dos 62 pacientes (69,3%) foram classificados como desnutridos e abaixo da média e somente 1,6%, bem nutridos. O mesmo padrão pode ser apreciado nas reservas de massa gorda (Tabela 15), indicado pela área gordurosa do braço: quase metade dos indivíduos (43,5%) apresentam baixa reserva de gordura e 11,3%, um excesso de gordura. Estes achados evidenciam que os indivíduos estudados tem um perfil corporal mais magro em relação a ambas as medidas de avaliação de massa magra e massa gorda.

5.2 Ingestão alimentar e alterações gastrointestinais

Na tentativa de se elucidar o motivo dos parâmetros antropométricos mostrarem valores abaixo da referência, foram avaliados fatores ambientais (ingestão alimentar e nível de atividade física) e fatores físicos (anomalias no trato gastrointestinal e cardiopatias graves) que pudessem influenciar nestes achados.

A possibilidade de uma baixa ingestão de macronutrientes para explicar um déficit de massa magra e gorda foi analisada em nossa casuística com base em dados de hábitos alimentares diários. Observou-se um padrão semelhante no 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.

Alterações gastrointestinais, que podem comprometer a absorção de nutrientes, raramente foram relatadas na nossa casuística. Apenas um paciente necessitou de alimentação por sonda e gastrostomia e poucos relataram náuseas e vômitos esporádicos. Dificuldades de alimentação são mais proeminentes em pacientes com o diagnóstico da SC e da síndrome CFC (Roberts et al., 2006; Digilio et al., 2008; Pierpont et al., 2014). O paciente em nosso estudo exigindo gastrostomia teve um diagnóstico clínico da síndrome CFC e mutação no gene *BRAF*, compatível com os dados da literatura (Roberts et al., 2006; Pierpont et al., 2014). Dois outros pacientes apresentaram malformações gastrintestinais (ânus imperfurado e má rotação intestinal). O fato destas malformações serem incomuns nestas síndromes monogênicas, mostra que é possível que esta associação seja casual.

5.3 Nível de atividade física e alterações cardíacas

O nível de atividade física, mensurado nos pacientes acima de 15 anos (Tabela 20), mostrou que 65,4% dos pacientes são sedentários e irregularmente ativos. Este dado está acima do valor encontrado para a população brasileira, divulgado pelo Ministério do Esporte (Brasil, 2015), que é de 45,9% de sedentários a partir de 15 anos.

Alguns indivíduos com SN ou SRSN podem ter suas atividades físicas limitadas por indicação médica, dependendo do grau de acometimento de suas funções cardíacas. É o caso de quatro pacientes estudados, três deles com miocardiopatia hipertrófica obstrutiva e um deles com anomalia de Ebstein não abordada cirurgicamente.

Além da baixa estatura, anomalias cardíacas representam um achado cardinal nas RASopatias. As mais frequentes são a estenose pulmonar valvar e a miocardiopatia hipertrófica. Ambas apresentam peculiaridades neste grupo de doenças quando comparadas com as formas não-sindrômicas. Entre elas, destaca-se o fato de não apresentarem, em geral, uma progressão após a infância. As formas das miocardiopatias obstrutivas graves são raras, de aparecimento ao nascimento ou nos primeiros meses de vida e podem levar a um comprometimento sistêmico, com baixo débito cardíaco e óbito (Colquitt e Noonan, 2014). Nenhum dos nossos pacientes apresentavam um diagnóstico nesta categoria, mas quatro pacientes estudados, três deles com miocardiopatia hipertrófica e um deles com anomalia de Ebstein não abordada cirurgicamente referiram ter suas atividades físicas limitadas por indicação médica. Apenas dois deles com miocardiopatia hipertrófica apresentavam comprometimento do IMC. No entanto, eles estão em seguimento cardiológico regular e sem repercussões sistêmicas.

5.4 Relação genótipo-fenótipo

O mecanismo preciso pelo qual a alteração genética encontrada nas RASopatias leva ao distúrbio do crescimento é pouco conhecido, mas estudos em modelos animais têm auxiliado e apontado evidências que

podem clarear o seu mecanismo de ação. Inicialmente, diferentes camundongos transgênicos com mutações nos genes Ptpn11 exibiam atraso no crescimento e aumento da sinalização Erk (proteína da via RAS-MAPK), sugerindo que a desregulação desta via fosse a responsável pelo fenótipo. No entanto, Chen et al. (2010) demonstraram que camundongos que apresentavam a mutação p.E846K no gene Sos1 mostraram não só aumento na ativação nos componentes da via RAS-MAPK, tais como Ras e Erk, mas também da Stat3 e Rac, indicando que a ação pode ser mais complexa e o fenótipo pode ser a expressão da desregulação de diferentes vias.

Recentemente, a importância de fatores genéticos na determinação de um fenótipo mais magro nos indivíduos afetados pelas RASopatias foi demonstrado pela desregulação da via RAS-MAPK na adipogênese em um modelo animal, no qual camundongos com a mutação p.T468M no gene Ptpn11, responsável pela SNML foram avaliados (Tajan et al., 2014). 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. Este fenótipo pode ser melhorado com um tratamento prolongado com doses baixas do inibidor de MEK.

Ao contrário dos achados deste trabalho em modelo animal, nossos dados mostram um maior comprometimento da composição corporal na área muscular (média de CMB = -2,00 dp) e não nos estoques de massa gorda (média de AGB = -0,47 dp).

5.5 A via RAS-MAPK e o acometimento muscular

O papel da desregulação da via RAS-MAPK no músculo cardíaco (cardiomiócitos) é bem estabelecido, uma vez que a cardiomiopatia hipertrófica é a segunda anomalia cardíaca mais comum em SN (Romano et al., 2010). O comprometimento da musculatura esquelética periférica foi descrita em raros casos de indivíduos com mutações no gene *HRAS* que apresentavam uma miopatia congênita com excesso de fibras musculares, além de um fenótipo de SN com cardiomiopatia hipertrófica (van der Burgt et

al., 2007), indicando que o envolvimento do músculo não era restrito ao coração. Hipotonia muscular é uma característica universal nas síndromes Costello e CFC e, biópsias musculares em alguns desses indivíduos mostraram tamanho anormal, variabilidade e predominância do tipo 2 de fibras musculares. Para confirmar adicionalmente o papel da via RAS-MAPK em miócitos, estudos *in vitro* em mioblastos de ratos mostraram que a hiperativação desta via inibe significativamente a diferenciação de mioblastos (Tydman & Rauen, 2011). Em uma outra RASopatia, a neurofibromatose tipo I (NF1), a realização de uma tomografia computadorizada quantitativa periférica mostrou que a área da secção transversal do músculo na região tibial em 40 indivíduos com NF1 era diminuída em relação ao controle (Stevenson et al, 2005).

No presente trabalho, o comprometimento muscular inclui indivíduos com os diagnósticos da SN, SNML, SRSN-PCA e síndrome CFC, sugerindo que este achado seja compartilhado por todas as RASopatias. Desta forma, é possível que os baixos valores de IMC observados não estejam exclusivamente relacionados com a adipogênese e que a constituição do músculo também desempenhe um papel importante. Neste cenário, uma intervenção pode requerer não apenas uma orientação dietética, mas também um fortalecimento muscular a partir de exercícios físicos.

Pode-se, portanto, especular que os fatores genéticos, através do aumento da sinalização da via RAS-MAPK, possam estar levando a uma diminuição do tecido muscular nestes indivíduos, em sinergia com dados da literatura em modelo animal, cuja hiperativação da via interfere na diferenciação dos mioblastos e, em pacientes com neurofibromatose tipo I (uma das RASoptias não contemplada neste estudo), apresentou uma diminuição na seção transversal do músculo tibial por estudos tomográficos.

6. Conclusões

A baixa estatura nas RASopatias é de origem pós-natal, sendo mais pronunciado nos indivíduos que apresentam mutações nos genes *SHOC2*, *RAF1* e *KRAS*.

Diferindo da tendência mundial da população a apresentar um excesso de peso, na análise do índice de massa corpórea dos indivíduos com RASopatias, a maioria deles é classificada como eutrófico ou com baixo peso, nos maiores de 19 anos, e como eutróficos ou com magreza acentuada, nos menores de 19 anos.

Os indivíduos que apresentam os menores valores de IMC são aqueles com mutação nos genes *SHOC2* e aqueles com os maiores valores apresentam mutação no gene *BRAF*. No primeiro grupo, tanto o peso, como a estatura são muito comprometidos, mas nos indivíduos com mutação no *BRAF*, observa-se que a baixa estatura é a principal causadora do comprometimento do IMC.

De forma semelhante ao IMC, indivíduos com RASopatias encontram-se classificados principalmente nas categorias normal, abaixo da média, ou magro, em relação às reservas de gordura.

Na composição corporal dos indivíduos com RASopatias, observa-se que há um acometimento do tecido muscular em todos os grupos de indivíduos classificados pela mutação nos diferentes genes. Apenas um indivíduo dentre os 62 estudados, foi classificado como bem nutrido pela área muscular do braço.

A diminuição das medidas corpóreas nas RASopatias não é explicada por uma baixa ingesta alimentar, uma vez que o consumo alimentar dos indivíduos foi semelhante ao da população brasileira. Da mesma forma, não foi demonstrado um aumento nas atividades físicas do grupo.

Diferente dos dados em modelo animal que mostraram que o aspecto magro observado decorria de um aumento no gasto energético devido uma alteração no metabolismo do tecido adiposo, no presente estudo o acometimento maior do tecido muscular na composição corpórea sugere que este compartimento também esteja desempenhando um papel no aspecto magro dos indivíduos, juntamente com uma diminuição do tecido adiposo.

7. Referências Bibliográficas

Agarwal P, Philip R, Gutch M, Gupta KK. The other side of Turner's: Noonan's syndrome. Indian J Endocrinol Metab. 2013;17(5):794–8.

Allanson JE. Noonan syndrome. J Med Genet. 1987;24(1):9-13.

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. 2013;93(1):173-80.

Bertola DM, Sugayama SMM, Albano LMJ, Kim CA, Gonzalez CH. Noonan syndrome: a clinical and genetic study of 31 patients. Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo. 1999;54(5):147-150.

Bertola DM, Pereira AC, Albano LMJ, Oliveira PSL, Kim AE, Krieger JE. *PTPN11* gene analysis in 74 Brazilian patients with Noonan syndrome or Noonan-like phenotype. Genet Test. 2006;10(3):186-191.

Bertola DR, Yamamoto GL, Almeida TF, Buscarilli M, Jorge AA, Malaquias AC, Kim CA, Takahashi VN, Passos-Bueno MR, Pereira AC. Further evidence of the importance of *RIT1* in Noonan syndrome. Am J Med Genet A. 2014;164A(11):2952-7.

Bettler J, Roberts KE. Nutritional assessment of the critically ill child. AACN Clin Issues. 2000;11:498-506.

Bezniakow N, Gos M, Obersztyn E. The rasopathies as an example of ras/mapk pathway disturbances – clinical presentation and molecular pathogenesis of selected syndromes. Dev Period Med. 2014;18(3):285-96.

Binder G, Grathwol S, von Loeper K, Blumenstock G, Kaulitz R, Freiberg C, Webel M, Lissewski C, Zenker M, Paul T. Health and Quality of Life in Adults with Noonan Syndrome. J Pediatr. 2012;161:501-5.

Brasil. Ministério do esporte. Diagnóstico nacional do esporte (Diesporte). Brasília (DF); 2015. Disponível em http://www.esporte.gov.br/diesporte.

Cavalcante AAM, Priore SE, Franceschini SCC. Estudos de consumo alimentar: aspectos metodológicos gerais e seu emprego na avaliação de crianças e adolescentes. Rev Bras Saude Matern Infant. 2004;4(3):229-40.

Chen PC, Wakimoto H, Conner D, Araki T, Yuan T, Roberts A, Seidman C, Bronson R, Neel B, Seidman JG, Kucherlapati R. Activation of multiple signaling pathways causes developmental defects in mice with a Noonan syndrome–associated Sos1 mutation. J Clin Invest. 2010;120(12):4353-65.

Colquitt JL, Noonan JA. Cardiac Findings in Noonan Syndrome on Long-term Follow-up. Congenit Heart Dis. 2014;9:144–150.

Conde WL, Monteiro CA. Nutrition transition and double burden of undernutrition and excess of weight in Brazil. Am J Clin Nutr. 2014;100(6):1617S-1622S.

Cordeddu V, Schiavi ED, Pennacchio LA, Ma'ayan A, Sarkozy A, Fodale V, Cecchetti S, Cardinale A, Martin J, Schackwitz W, Lipzen A, Zampino G, Mazzanti L, Digilio MC, Martinelli S, Flex E, Lepri F, Bartholdi D, Kutsche K, Ferrero GB, Anichini G, Selicorni A, Rossi C, Tenconi R, Zenker M, Merlo D, Dallapiccola B, Iyengar R, Bazzicalupo P, Gelb BD, Tartaglia M. Mutation in *SHOC2* promotes aberrant protein N-myristoylation and underlies Noonan-like syndrome with loose anagen hair. Nat Genet. 2009;41(9):1022–6.

Correia MITD. Avaliacão nutricional de pacientes cirúrgicos. In: Campos ACL. Nutrição em cirurgia. São Paulo (SP): Atheneu; 2001. p. 1-13.

Delgado AF, Barbieri CP. Avaliação nutricional e metabólica. In: Telle Jr M, Leite HP. Terapia nutricional no paciente pediátrico grave. São Paulo (SP): Atheneu; 2005. p. 41-7.

Digilio MC, Sarkozy A, Capolino R, Testa MBC, Esposito G, Zorzi A, Cutrera R, Marino B, Dallapiccola B. Costello syndrome: clinical diagnosis in the first year of life. Eur J Pediatr. 2008;167(6): 621-8.

Fisberg RM, Marchioni DML, Colucci ACA. Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53(5):617-24.

Frisancho AR. Anthropometric standards for the assessments of growth and nutritional status. Ann Arbor: The University of Michigan Press; 1990. 189p.

Gallagher D, Visser M, Sepulveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? Am J Epidemiol. 1996;143(3): 228-39.

Gos M, Leszkiewicz M, Abramowicz A. RAS/MAPK signal transduction pathway and its role in the pathogenesis of Noonan syndrome. Postepy Biochem. 2012;58(3):255-64.

Grebe TA e Clericuzio C. Neurologic and gastrointestinal dysfunction in Cardio-facio-cutaneous syndrome: identification of a severe phenotype. Am J Med Genet. 2000;95:135-43.

Gripp K, Lin AE. Costello syndrome In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editor. Gene Reviews [Internet]. Seattle: University of Washington; 2006.

Heyward VH, Stolarczyk LM. Avaliação da composicão corporal aplicada. São Paulo (SP): Manole; 2000.

Ion A, Tartaglia M, Song X, Kalidas K, van der Burgt I, Shaw AC, Ming JE, Zampino G, Zackai EH, Dean JCS, Somer Mirja, Parenti G, Crosby AH, Patton MA, Gelb BD, Jeffrey S. Absence of *PTPN11* mutations in 28 cases of cardiofaciocutaneous (CFC) syndrome. Hum Genet. 2002;111(4-5): 421-27.

Jaime PC, da Silva AC, Gentil PC, Claro RM, Monteiro CA. Brazilian obesity prevention and control initiatives. Obes Rev. 2013;14(Supl 2):88-95.

Jongmans M, Sistermans EA, Rikken A, Nillesen WM, Tamminga R, Patton M, Maier EM, Tartaglia M, Noordam K, van der Burgt I. Genotypic and phenotypic characterization of Noonan syndrome: new data and review of the literature. Am J Med Genet A. 2005;134A(2):165-70.

Jorge AA, Malaquias AC, Arnhold IJ, Mendonca BB. Noonan syndrome and related disorders: a review of clinical features and mutations in genes of the RAS/MAPK pathway. Horm Res. 2009;71(4):185-93.

Ko JM, Kim J, Kim G, Yoo H. *PTPN11*, *SOS1*, *KRAS*, and *RAF1* gene analysis, and genotype–phenotype correlation in Korean patients with Noonan syndrome. J Hum Genet. 2008; 53(11-12):999–1006.

Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R; Parenteral Nutrition Guidelines Working Group; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN); European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN); European Society of Paediatric

Research (ESPR). 1. 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. 2005;41(Supl 2):1-87.

Lee BH, Kim J, Jin HY, Kim G, Choi J, Yoo H. Spectrum of mutations in Noonan syndrome and their correlation with phenotypes. J Pediatr. 2011;159(6):1029-35.

Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2008;11(5):566-72.

Leone C. Avaliação da condição nutricional. In: Nóbrega FJ. Distúrbios da nutrição. Rio de Janeiro (RJ): Revinter; 1998. p.65-9.

Lepri F, De Luca A, Stella L, Rossi, Baldassarre G, Pantaleoni F, Cordeddu V, Williams BJ, Dentici ML, Caputo V, Venanzi S, Bonaguro M, Kavamura I, Faienza MF, Pilotta A, Stanzial F, Faravelli F, Gabrielli O, Marino B, Neri G, Silengo MC, Ferrero GB, Torrrente I, Selicorni A, Mazzanti L, Digilio MC, Zampino G, Dallapiccola B, Gelb BD, Tartaglia M. *SOS1* mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, structural insights on pathogenic effects, and genotype–phenotype correlations. Hum Mutat. 2011;32(7):760-72.

Lepri FR, Scavelli R, Digilio MC, Gnazzo M, Grotta S, Dentici ML, Pisaneschi E, Sirleto P, Capolino R, Baban A, Russo S, Franchin T, Angioni A, Dallapiccola B. Diagnosis of Noonan syndrome and related disorders using target next generation sequencing. BMC Med Genet. 2014;15:14.

Madden AM, Smith S. Body composition and morphological assessment of nutritional status in adults: a review of anthropometric variables. J Hum Nutr Diet. 2014; 00:00–00.

Malaquias AC, Brasil AS, Pereira AC, Arnhold IJP, Mendonca BB, Bertola DR, Jorge AAL. Growth standards of patients with Noonan and Noonan-like syndromes with mutations in the RAS/MAPK pathway. Am J Med Genet Part A. 2012;158A:2700–6.

Martinelli S, De Lucca A, Stellacci E, Rossi C, Checquolo S, Lepri F, Caputo V, Silvano M, Buscherini F, Consoli F, Ferrara G, Digilio MC, Cavaliere ML, van Hagen JM, Zampino G, van der Burgt I, Ferrero GB, Mazzanti L, Screpanti I, Yntema HG, Nillesen WM, Savarirayan R, Zenker M, Dallapiccola B, Gelb BD, Tartaglia M. Heterozygous germline mutations in the *CBL* tumor-suppressor gene cause a Noonan syndrome-like phenotype. Am J Hum Genet. 2010;87(2):250-7.

Mascarenhas MR, Zemel B, Stallings V. Nutritional assessment in Pediatrics. Nutrition. 1998;14(1):105-15.

McDaniel CH, Fujimoto A. Intestinal malrotation in a child with Cardio-Facio-Cutaneous syndrome. Am J Med Genet A. 1997;70:284-6.

Mello ED. O que significa a avaliação do estado nutricional. J Pediatr (Rio J). 2002;78(5):357-8.

Mendez HM, Optiz JM. Noonan syndrome: a review. Am J Med Genet. 1985:21(3):493-506.

Molarius A, Seidell JC, Sans S, Tuomilehto J, Kuulasmaa K. Waist and hip circumferences, and waist-hip ratio in 19 populations of the WHO MONICA Project. Int J Obes Relat Metab Disord. 1999;23:116-25.

Musante L, Kehl HG, Majewski F, Meinecke P, Schweiger S, Gillessen-Kaesbach G, Wieczorek D, Hinkel GK, Tinschert S, Hoeltzenbein M, Ropers HH, Kalscheuer VM. Spectrum of mutations in *PTPN11* and genotype-phenotype correlation in 96 patients with Noonan syndrome and five patients with cardio-facio-cutaneous syndrome. Eur J Hum Genet. 2003;11(2):201-6.

Nava C, Hanna N, Michot C, Pereira S, Pouvreau N, Niihori T, Aoki Y, Matsubara Y, Arveiler B, Lacombe D, Pasmant E, Parfait B, Baumann C, Héron D, Sigaudy S, Toutain A, Rio M, Goldenberg A, Leheup B, Verloes A, Cavé H. Cardio-facio-cutaneous and Noonan syndromes due to mutations in the RAS/MAPK signalling pathway: genotype–phenotype relationships and overlap with Costello syndrome. J Med Genet. 2007;44(12):763–71.

Niihori T, Aoki Y, Narumi Y, Neri G, Cavé H, Verloes A, Okamoto N, Hennekam RC, Gillessen-Kaesbach G, Wieczorek D, Kavamura MI, Kurosawa K, Ohashi H, Wilson L, Heron D, Bonneau D, Corona G, Kaname T, Naritomi K, Baumann C, Matsumoto N, Kato K, Kure S, Matsubara Y. Germline *KRAS* and *BRAF* mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome. Nat Genet. 2006;38(3):294-6.

Noonan JA, Raaijmakers R, Hall BD. Adult Height in Noonan Syndrome. Am J Med Genet A. 2003;123A(1):68–71.

Nora JJ, Nora AH, Sinha AK, Spangler RD, Lubs HA. The Ullrich-Noonan syndrome (Turner phenotype). Am J Dis Child. 1974;127(1):48-55.

Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, Carta C, Oishi K, Martinelli S, Pogna EA, Schackwitz W, Ustaszewska A, Landstrom A, Bos JM, Ommen SR, Esposito G, Lepri F, Faul C, Mundel P, López Siguero JP, Tenconi R, Selicorni A, Rossi C, Mazzanti L, Torrente I, Marino B, Digilio MC, Zampino G, Ackerman MJ, Dallapiccola B, Tartaglia M, Gelb BD. Gain-of-function

RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. Nat Genet. 2007;39(8):1007-12.

Pierpont ME, Magoulas PL, Adi S, Kavamura MI, Neri G, Noonan J, Pierpont EI, Reinker K, Roberts AE, Shankar S, Sullivan J, Wolford M, Conger B, Santa Cruz M, Rauen KA. Cardio-facio-cutaneous syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. Pediatrics. 2014;134(4):e1149-62.

Ranke MB, Heidemann P, Knupfer C, Enders H, Schmaltz AA, Bierich JR. Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases. Eur J Pediatr. 1988;148(3):220-7.

Rauen KA. The RASopathies. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2013;14:355-69.

Razzaque MA, Nishizawa T, Komoike Y, Yagi H, Furutani M, Amo R, Kamisago M, Momma K, Katayama H, Nakagawa M, Fujiwara Y,Matsushima M, Mizuno K, Tokuyama M, Hirota H, Muneuchi J, Higashinakagawa T, Matsuoka R. Germline gain-of-function mutations in *RAF1* cause Noonan syndrome. Nat Genet. 2007;39(8):1013-7.

Roberts A, Allanson J, Jadico SK, Kavamura MI, Noonan J, Opitz JM, Young T e Neri G. The cardiofaciocutaneous syndrome. J Med Genet. 2006;43:833-42.

Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. Lancet. 2013;381(9863):333-42.

Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, Roberts AE, Robinson W, Takemoto CM, Noonan JA. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. Pediatrics. 2010;126(4):746-59.

Ruiz-Santana S, Sanchez JAA, Abiles J. Guidelines for especialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus SEMICYUC-SENPE: Nutritional assessment. Nutr Hosp. 2011;26(Supl 2):12-5.

Schubbert S, Shannon K, Bollag G. Hyperactive RAS in developmental disorders and cancer. Nat Rev Cancer. 2007;7(4):295-308.

Schubbert S, Zenker M, Rowe SL, Böll S, Klein C, Bollag G, van der Burgt I, Musante L, Kalscheuer V, Wehner LE, Nguyen H, West B, Zhang KY, Sistermans E, Rauch A, Niemeyer CM, Shannon K, Kratz CP. Germline *KRAS* mutations cause Noonan syndrome. Nat Genet. 2006;38(3):331-6.

Serra-Majem L, Bartrina JA, Verdu J. Nutrición y salud pública – métodos, bases científicas y aplicaciones. Espana: Ed Masson; 1995.

Shah N, Rodriguez M, St Louis D, Lindley K, Milla PJ. Feeding difficulties and foregut dysmotility in Noonan´s syndrome. Arch Dis Child. 1999;81(1):28-31.

Sharland M, Burch M, McKenna WM, Paton MA. A clinical study of Noonan syndrome. Arch Dis Child. 1992;67(2):178-83.

Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow up study. Arch Dis Child. 2007;92:128-32.

Sigulem DM, Devincenzi MU, Lessa AC. Diagnosis of child and adolescent nutritional status. J Pediatr (Rio J). 2000;76(Supl 3):S275-84.

Slatter B, Marchioni DL, Fisberg RM. Estimando a prevalência da ingestão inadequada de nutrientes. Rev Saude Publica. 2007;41(2):190-6.

Souza RAG, Yokoo EM, Sichieri R, Pereira RA. Energy and macronutrient intakes in Brazil: results of the first nationwide individual dietary survey. Public Health Nutr. 2015;24:1-10.

Stevenson DA, Moyer-Mileur LJ, Carey JC, Quick JL, Hoff CJ, Viskochil DH. Case-control study of the muscular compartments and osseous strength in neurofibromatosis type 1 using peripheral quantitative computed tomography. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2005;5(2):145-9.

Stevenson DA, Schwarz EL, Carey JC, Viskochil DH, Hanson H, Bauer S, Cindy-Weng HY, Greene T, Reinker K, Swensen J, Chan RJ, Yang FC, Senbanjo L, Yang Z, Mao R, Pasquali M. Bone resorption in syndromes of the RAS/ MAPK pathway. Clin Genet. 2011;80(6):566-73.

Sungurtekin H, Sugurtekin U, Oner O, Okke D. Nutritional assessment in critically ill patients. Nutr Clin Pract. 2008;23(6):635-41.

Tajan M, Batut A, Cadoudal T, Deleruyelle S, Le Gonidec S, Saint Laurent C, Vomscheid M, Wanecq E, Tréguer K, De Rocca Serra-Nédélec A, Vinel C, Marques MA, Pozzo J, Kunduzova O, Salles JP, 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. 2014;111(42):E4494-503.

Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, van der Burgt I, Crosby AH, Ion A, Jeffery S, Kalidas K, Patton MA, Kucherlapati RS, Gelb BD. Mutations in *PTPN11*, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. Nat Genet. 2001;29(4):465-8.

Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, Song X, Musat DL, van der Burgt I, Brunner HG, Bertola DR, Crosby A, Ion A, Kucherlapati RS, Jeffery S, Patton MA, Gelb BD. *PTPN11* mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum,

genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. Am J Hum Genet. 2002;70(6):1555-63.

Tartaglia M, Zampino G, Gelb BD. Noonan syndrome: clinical aspects and molecular pathogenesis. Mol Syndromol. 2010;1(1):2-26.

Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011;25(1):161-79.

Tidyman WE, Lee HS, Rauen KA. Skeletal muscle pathology in Costello and cardio-facio-cutaneous syndromes: developmental consequences of germline Ras/MAPK activation on myogenesis. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2011;157C(2):104-14.

van der Burgt I, Berends E, Lommen E, Van Beersum S, Hamel B, Mariman E. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. Am J Med Genet. 1994;53(2):187-91.

van der Burgt I, Kupsky W, Stassou S, Nadroo A, Barroso C, Diem A, Kratz CP, Dvorsky R, Ahmadian MR, Zenker M. Myopathy caused by *HRAS* germline mutations: implications for disturbed myogenic differentiation in the presence of constitutive HRas activation. J Med Genet. 2007;44(7):459-62.

Virtual Nutri Plus para web, versão 1.0. Rio de Janeiro (RJ): Keeple Consultoria e Software Ltda; 2012 [acesso em: 23 dez 2012]. Disponível em http://www.virtualnutriplus.com.br.

Witt DR, Keena BA, Hall JG, Allanson JE: Growth curves for height in Noonan syndrome. Clin Genet. 1986;30:150-3.

Yamamoto GL, Aguena M, Gos M, Hung C, Pilch J, Fahiminiya S, Abramowicz A, Cristian I, Buscarilli M, Naslavsky MS, Malaquias AC, Zatz M,

Bodamer O, Majewski J, Jorge AA, Pereira AC, Kim CA, Passos-Bueno MR, Bertola DR. Rare variants in *SOS2* and *LZTR1* are associated with Noonan syndrome. J Med Genet. 2015;52(6):413-21.

Yoshida R, Hasegawa T, Hasegawa Y, Nagai T, Kinoshita E, Tanaka Y, Kanegane H, Ohyama K, Onishi T, Hanew K, Okuyama T, Horikawa R, Tanaka T, Ogata T. Protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor type 11 mutation analysis and clinical assessment in 45 patients with Noonan syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(7):3359-64.

Zemel BS, Riley EM, Stallings VA. Evaluation of methodology for nutritional assessment in children: anthropometry, body composition, and energy expenditure. Annu Rev Nutr. 1997;17:211-35.

Zenker M, Buheitel G, Rauch R, Koenig R, Bosse K, Kress W, Tietze H, Doerr H, Hofbeck M, Singer H, Reis A, Rauch A. Genotype-phenotype correlations in Noonan syndrome. J Pediatr. 2004;144(3):368-74.

Zenker M, Horn D, Wieczorek D, Allanson J, Pauli S, van der Burgt I, Doerr HG, Gaspar H, Hofbeck M, Gillessen-Kaesbach G, Koch A, Meinecke P, Mundlos S, Nowka A, Rauch A, Reif S, von Schnakenburg C, Seidel H, Wehner LE, Zweier C, Bauhuber S, Matejas V, Kratz CP, Thomas C, Kutsche K. *SOS1* is the second most common Noonan gene but plays no major role in cardio-facio-cutaneous syndrome. J Med Genet. 2007;44(10):651-6.

Zenker M, Lehmann K, Schulz AL, Barth H, Hansmann D, Koenig R, Korinthenberg R, Kreiss-Nachtsheim M, Meinecke P, Morlot S, Mundlos S, Quante AS, Raskin S, Schnabel D, Wehner L, Kratz CP, Horn D, Kutsche K. Expansion of the genotypic and phenotypic spectrum in patients with *KRAS* germline mutations. J Med Genet. 2007b;44(2):131-5.

[CDC] Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. CDC growth charts. United States of America; 2000. Disponível em: http://www.cdc.gov/growthcharts/.

[FAO] Food and Agriculture Organization of the United Nations - Statistic Division; 2015 [acesso em 23 mar 2015]. Disponível em http://faostat3.fao.org/faostat-gateway/go/to/home/E

[IBGE] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa brasileira de orçamentos familiares 2008-2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro (RJ); 2010. 130 p.

[IPAQ] Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire – Short and Long forms. Versão 2.0; 2004. Disponível em: http://www.institutferran.org/documentos/scoring_short_ipaq_april04.pdf.

[IOM] Institute of Medicine. Dietary references intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. Washington (DC): National Academic Press; 2005.

[WHO] World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Obesity Technical Report Series, n. 284. Geneva: WHO; 2000.

[WHO] WHO AnthroPlus para PC [software na internet]. Geneva: World Health Organization – Department of Nutrition; 2009. Disponível em http://www.who.int/entity/growthref/tools/WHO_AnthroPlus_setup.exe.

[WHO] WHO Anthro para PC, versão 3.2.2 [software na internet]. Geneva: World Health Organization – Department of Nutrition; 2010. Disponível em http://www.who.int/entity/childgrowth/software/WHO_Anthro_setup.exe.

ANEXOS

ANEXO 1

Aprovação do Comitê de ética

1016

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0668/11
Título: CARACTERIZAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL EM PACIENTES COM SÍNDROME DE NOONAN E SÍNDROMES NOONAN-LIKE
Pesquisador Responsável: Débora Romeo Bertola
Pesquisador Executante: Fernanda Marchetto da Silva Kanno
Co-autores: Amanda Brasil, Alexandre Pereira, Alexsander Jorge, Alexsandra Malaquias, Chong Ae Kim
Finalidade Acadêmica: Mestrado
Departamento: PEDIATRIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 23/11/2011, o protocolo acima.

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) s elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 25 de Novembro de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar - CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
Fone: 55 11 2661-6442 ramais 16, 17, 18 e 20 - e-mail: cappesq@hcnet.usp.br

ANEXO 2

Termo de consentimento livre esclarecido (TCLE)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1.Nome:.....

Documento de identidade nº : .....

Sexo : .M □ F □

Data de nascimento: ...../...../.....
Endereço ..... nº .....
Apto: .....
Bairro: .....
Cidade.....
CEP:..... Telefone: (.....) .....
2.Responsável legal ....
Natureza (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....

Documento de identidade nº : .....

Sexo : .M □ F □

Data de nascimento: ...../...../.....
Endereço ..... nº .....
Apto: .....
Bairro: ..... Cidade.....
CEP:..... .... Telefone: (.....) .....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

"Caracterização do estado nutricional em pacientes com Síndrome de Noonan e síndromes Noonan-like"

2. DADOS DO PESQUISADOR

Pesquisadora: Débora Romeo Bertola
Cargo/ Função: Médica Assistente da Unidade de Genética - Instituto da Criança do HC-FMUSP
Inscrição no Conselho Regional (CRM) Nº 70.062
Unidade do HCFMUSP: Departamento de Pediatria do Instituto da Criança do HC-FMUSP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO □

RISCO BAIXO □ RISCO MAIOR □

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 meses

1 – Este projeto de pesquisa é importante para entendermos como é a alimentação dos pacientes com Síndrome de Noonan e Noonan-like e se podemos melhorá-la. Seu filho (a) está sendo convidado para participar deste estudo, que vai detectar se as pessoas com essas síndromes estão com a alimentação e o estado nutricional comprometidos.
2 – Será realizada uma entrevista com os pais e o paciente a fim de saber como é a alimentação da criança. Será realizado também um exame físico da criança (medida de peso, estatura, circunferência e prega cutânea do braço).
3 – Serão pedidos exames para avaliar a saúde em geral do paciente. Será colhida uma amostra de sangue da veia do braço.
4 – O desconforto associado ao exame de sangue consiste apenas daquele relacionado à coleta. Punção Venosa: após punção venosa ("tirar sangue") o local pode ficar um pouco dolorido. Também pode ocorrer a formação de um pequeno hematoma ("roxo") que pode persistir por alguns dias; porém o mesmo se desfaz sem a necessidade de medicamentos.
5 – O estudo trará como benefício para o seu filho (a) a orientação nutricional correta para a doença. Permite também que outros pacientes também recebam esta orientação correta e individualizada para a síndrome.
6 – Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra. Débora Romeo Bertola da Unidade de Genética do ICr/ HC-FMUSP, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 647. Telefone (11) 3069-8671. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br
7 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de tratamento do seu filho (a) na Instituição.
8 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.
9 – É garantido o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas.
10 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.
11 – A pesquisadora (Dra. Débora Romeo Bertola) se compromete a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.
Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Avaliação do estado nutricional em pacientes com Síndrome de Noonan e Noonan-like".
Eu discuti com a Dra. Débora Romeo Bertola sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou

claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

---------- ____/____/____
Assinatura do paciente/ representante legal Data

---------- ____/____/____
Assinatura da testemunha* Data

* para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)
Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.
---------- ____/____/____
Assinatura do responsável pelo estudo Data

ANEXO 3

Impresso de evolução do Ambulatório de Nutrição do ICr-HCFMUSP

ANEXO 3
Impresso de evoluçãodo Ambulatório de Nutrição do ICr-HCFMUSP

Nome do paciente [PAC]_____
Data de nascimento [DN]:____/_____/_____
[SEXO]: (1) M (2) F
[RH]:_____ Nº Identificação do paciente [IDENT]: _____

EVOLUÇÃO AMBULATÓRIO DE NUTRIÇÃO

Nome do resp.: **Idade do paciente [Id]:**
Data:____/____/____

DIAGNÓSTICO: Antropometria (escore z)		Outras informações
Classificação [CL]: **Nível de assistência**: 1° ☐ 2° ☐ 3° ☐	Peso: _____ [zP/I]:_____ [zP/E]:_____ Est:_____ [zE/I]:_____IMC:_____ [zIMC]:_____ CB:_____ [pCB]: _____ PCT:_____ [pPCT]:_____ AMB:_____ [pAMB]:_____ AGB:_____ [pAGB]:_____	Atividade física: Autorização do cardiologista S ☐ N ☐ Horas TV, etc: Hab. Intestinal: Náuseas: Sim☐ Não ☐ Vômitos: Sim☐ Não ☐
Diagnóstico Alimentar (A = adequado I = inadequado; (1) A; (2) I) **Dieta:** ☐ A ☐ I Padrão [P]: ☐ A ☐ I Composição [C]: ☐ A ☐ I → *Carboidratos [CH] ☐ A ☐ I; Frutas [FR] ☐ A ☐ I* *Verduras e legumes [VL] ☐ A ☐ I; Leite e derivados [LD] ☐ A ☐ I;* *Carnes [CA] ☐ A ☐ I; Leguminosas [LG] ☐ A ☐ I; Óleos e gorduras [OG] ☐ A ☐ I* *Açúcares e doces [AD] ☐ A ☐ I* Variação [V]: ☐ A ☐ I Administração [A]: ☐ A ☐ I Disciplina [D]: ☐ A ☐ I **Suporte familiar:** ☐ A ☐ I **Apoio a dietoterapia:** ☐ A ☐ I		Água: ____ copos/dia Sociabilização x dieta: Apetite: ☐ Bom ☐ Regular ☐ Ruim Preferências: Restrições: Nº pessoas na casa: _____ Tempo de aleitamento materno: _____ Idade introdução alimentos: _____ P nasc [PN]:____ Est nasc [EN]: _____ Uso de Sonda: Sim☐ Não ☐ Id:____

ADMINISTRAÇÃO		DISCIPLINA (NA = não se aplica)
Local: à mesa ☐ sala ☐ quarto ☐ Alimenta-se junto c/ família? Sim ☐ Não ☐ Come assistindo TV? Sim☐ Não ☐ às vezes ☐	Resp. pelo preparo dos alimentos:	Mastiga bem? Sim ☐ Não ☐ NA ☐ Repete o prato? Sim ☐ Não ☐ NA ☐

HÁBITO ALIMENTAR ( ) Dia / ( ) Recordatório Alimentar – habitual: Sim ☐ Não ☐	

CONDUTAS
Nutricionista – CRN (carimbo)

ANEXO 4

Roteiro de preenchimento do impresso de evolução

SISTEMATIZAÇÃO DE ATENDIMENTO DO AMBULATÓRIO - ROTEIRO DE PREENCHIMENTO DO IMPRESSO DE EVOLUÇÃO – DIVISÃO DE NUTRIÇÃO (ICR HCFMUSP)

Preenchimento básico
Colar etiqueta do paciente, caso esta não esteja disponível, escrever o nome completo e número de registro HC; preencher data da consulta, nome do acompanhante da criança (responsável) presente na consulta e idade da criança (anos e meses).

DIAGNÓSTICO – ANTROPOMETRIA

Classificação

- Classificar o estado nutricional de acordo com os seguintes parâmetros:
  - Peso e estatura de 0 a 2 anos: classificação por escore-Z do peso para estatura (P/E) de acordo com WHO (2009). Para pacientes de 2 a 19 anos, classificar por escore-Z do IMC de acordo com WHO (2009; 2010) (Tabela I).

Tabela I: Parâmetros para classificação do estado nutricional de crianças de 0 a 19 anos, segundo escore-Z

ESCORE-Z	CLASSIFICAÇÃO
≥ -1 e ≤ +1	Eutrofia
≥ -2 e < -1	Eutrofia
> +1 e ≤ +2	Risco de sobrepeso (0-5 anos)
	Sobrepeso (5-19 anos)
≥ -3 e < -2	Magreza
> +2 e ≤ +3	Sobrepeso (0-5 anos)
	Obesidade (5-19 anos)
< -3	Magreza acentuada
> +3	Obesidade (0-5 anos)
	Obesidade grave (5-19 anos)

  - Nota: quando a estatura for adequada para idade, não é necessário especificar na classificação. Nos demais casos, classificar de acordo com o escore-Z de E/I (Tabela II).

Tabela II: Parâmetros para classificação da estatura, segundo escore-Z

ESCORE-Z	CLASSIFICAÇÃO
≥ -3 e < -2	Baixa estatura
< -3	Muito baixa estatura

  - Peso e estatura (> 19 anos): classificação por valor de IMC de acordo com WHO (2003) (Tabela III)

Tabela III – Parâmetros para classificação do estado nutricional de pacientes acima de 19 anos de acordo com IMC (WHO, 2003)

IMC (peso/ altura^2)	CLASSIFICAÇÃO
< 18,5	Baixo peso
18,5 – 24,9	Peso normal (Eutrofia)
25 – 29,9	Pré-obesidade (Sobrepeso)
30,0 – 34,9	Obesidade I
35,0 – 39,9	Obesidade II
≥ 40,0	Obesidade grave

  - Circunferência do branco (CB), dobra cutânea tricipital (DCT), área muscular do braço (AMB) e área gordurosa do braço (AGB): anotar o percentil de acordo com idade, proposto por Frisancho (1999).

Nível de assistência
Classificar em primário, secundário e terciário de acordo com a classificação da dieta e/ ou risco nutricional, de acordo com a Tabela IV:

Tabela IV - Parâmetros para classificação do nível de assistência

Nível	Classificação	
	Dietoterapia	**Risco Nutricional**
Primário	NÃO	NÃO
Secundário	SIM	NÃO
	NÃO	SIM
Terciário	SIM	SIM

Adaptado de Maculevicius et al, 1994.

- Dietoterapia: doença necessita de dieta especial, uso de nutrição enteral, uso de fórmula infantil, qualquer modificação na dieta normal;
- Risco Nutricional: alteração de apetite, presença de náuseas e vômitos, presença de diarreia, presença de obstipação, alteração de peso, erros alimentares, uso de medicamentos que interfiram no apetite, idade (crianças menores de 24 meses), doenças (aumento do catabolismo, necessidade de dietoterapia, infecções), presença de dor, fatores socioeconômicos e emocionais (chamar a atenção, problemas familiares, depressão, morte na família), uso exclusivo de nutrição parenteral.

DIAGNÓSTICO ALIMENTAR
Analisar o dia alimentar habitual/ recordatório alimentar, preferências e restrições alimentares para realizar o diagnóstico (dieta adequada ou inadequada).
- Dia alimentar habitual: discriminar horário, alimentos e quantidades consumidos em medidas caseiras. Se o acompanhante não souber referir alimentos e/ ou quantidades em alguns horários, anotar que “não sabe referir”;
- Recordatório alimentar: utilizar somente quando já foi investigado anteriormente o dia habitual e é necessária uma investigação mais detalhada ou com objetivo de cálculo de dieta. Questionar tudo o que foi consumido no dia anterior.

Lactentes
- Aleitamento materno exclusivo: criança recebe somente leite materno, diretamente da mama ou leite humano ordenhado. Verificar pega correta da criança, horários das mamadas, duração das mamadas, técnica de ordenha, administração do leite (mamadeira, copo, colher);
- Aleitamento materno predominante: lactente recebe, além do leite materno, outros alimentos, exceto outro tipo de leite ou fórmula infantil. Verificar início da introdução destes alimentos, tipos e a quantidade de alimentos, administração (mamadeira, copo, colher), horários;
- Aleitamento materno: criança recebe leite materno independentemente de estar recebendo outros tipos de alimentos. Verificar o tipo da fórmula, diluição, forma de preparo, higienização dos utensílios, horários e volume ofertado (verificar se a criança deixa resto ou se mama todo o volume).

Avaliar a alimentação dos lactentes de acordo com as Tabelas V, VI e VII

Tabela V – Parâmetros para avaliação do consumo alimentar de lactentes

DIAGNÓSTICO	DEFINIÇÃO	ADEQUADO	INADEQUADO
Padrão	Tipo de alimentação	• Aleitamento materno exclusivo, sob livre demanda, até 6 meses de idade; • Introdução de alimentos complementares a partir dos 6 meses, mantendo o aleitamento materno até os 2 anos; • Fórmula de partida ou de seguimento em situações especiais (retorno ao trabalho, mãe possui leite materno insuficiente, mãe ingere medicamento que contraindica o aleitamento)	• Introdução precoce, sem indicação específica, de outros tipos de alimentos, leites e/ ou fórmulas infantis.
Composição	Alimentos consumidos e número de porções/ dia	Vide Tabela 2 e 3	• Falta ou excesso de porções dos alimentos (leite e derivados, hortaliças, frutas, carne, carboidratos, leguminosas); • Diluição adequada do leite ou fórmula infantil; • Uso de engrossantes, sem indicação; • Mel e leite de vaca (antes do 12º mês)
Variedade	Variedade da oferta de alimentos e preparações oferecidos	• Variar os alimentos e preparações oferecidas nas refeições durante a semana; • Oferecer o mesmo alimento rejeitado repetidas vezes modificando seu preparo e aspecto.	• Alimentação monótona (especificar o grupo de alimentos); • Priorizar determinados alimentos.
Disciplina	Adesão às orientações e intervalos entre as refeições	• Fazer as refeições nos horários regulares (exceto para aleitamento materno); • Comer devagar e mastigar bem os alimentos.	• Consumir alimentos industrializados; • Refeições de madrugada a partir do 6º mês (exceto casos de desnutrição).
Administração	Avaliar aquisição e preparo dos alimentos; local onde as refeições são feitas; uso de utensílios próprios para idade.	• Não fazer outras atividades durante as refeições; • As refeições devem acontecer em ambiente calmo e tranquilo; • Oferecer líquidos no copo ou colher; • Modificar a consistência dos alimentos progressivamente de acordo com a idade.	• Comer assistindo televisão ou fazendo outras atividades; • Ter disponível em casa guloseimas; • Forçar; a criança a comer • Dar alimentos como premiação e/ou recompensas; • Ameaças e chantagens durante as refeições; • Uso de mamadeira após 1 ano de idade.

Adaptado de SBP, 2009

Tabela VI - Parâmetros para avaliação de alimentos consumidos e número de porções/ dia de lactentes

Grupo alimentar	6 – 11 meses	1 – 3 anos
Cereais, pães, tubérculos e raízes	3 porções	5 porções
Verduras e legumes	3 porções	3 porções
Frutas	3 porções	4 porções
Leites e derivados	3 porções	3 porções
Carnes e ovos	2 porções	2 porções
Leguminosas	1 porção	1 porção
Óleos e gorduras	2 porções	2 porções
Açúcar e doces	0	1 porção

Adaptado de Philippi et al, 1999 e Brasil, 2006

Tabela VII – Modelo de cardápio adequado para lactentes

Horário	6º mês	7º – 9º mês	A partir do 9º mês
Manhã	Leite materno	Leite materno	Leite materno + pão ou biscoito
Intervalo	Suco de frutas	Suco ou papa de fruta	Suco ou fruta
Almoço	Papa salgada	Papa salgada e papa de fruta	Refeição da família e fruta
Tarde	Leite materno	Leite materno	Leite materno + pão ou biscoito
Intervalo	Papa de fruta	-	-
Jantar	Leite materno	Papa salgada e papa de fruta	Refeição da família e fruta
Noite	Leite materno	Leite materno	Leite materno

Adaptado de SBP, 2009

Pré-escolar, escolar e adolescente

Avaliar a alimentação dos pré-escolares, escolares e adolescentes de acordo com as Tabelas VII e IX.

Tabela VII – Parâmetros para avaliação do consumo alimentar de pré-escolares, escolares e adolescentes

DIAGNÓSTICO	DEFINIÇÃO	ADEQUADO	INADEQUADO
Padrão	Número e tipo de refeições	5-6 refeições/dia • Café da Manhã • Lanche da Manhã • Almoço • Lanche da Tarde • Jantar • Lanche da Noite	• Omitir refeições; • Substituir almoço e/ ou jantar por lanches; • Almoçar ou jantar 2x/ dia, em horários diferentes (almoçar em casa e na escola ou comer novamente quando outros membros da família fazem a refeição mais tarde), exceto se desnutrido ou em risco para desnutrição.
Composição	Alimentos consumidos e o número de porções/ dia	Vide Tabela 3	• Falta ou excesso de porções dos alimentos; • Não engolir a carne: considerar composição inadequada e escrever uma observação
Variedade	Variedade da oferta de alimentos e preparações oferecidos	• Variar os alimentos e preparações oferecidas nas refeições durante a semana • Não utilizar este item para recordatório de 24 horas	• Alimentação monótona (especificar o grupo de alimentos); • Priorizar determinados alimentos.
Disciplina	Adesão à dietoterapia e às orientações nutricionais. Horários e intervalos entre as refeições	• Fazer todas as refeições nos horários regulares (se pré-escolar: 2 a 3 horas de intervalo entre as refeições; se escolar, adolescente: 3 a 4 horas de intervalo entre as refeições) • Comer devagar e mastigar bem os alimentos • Seguir orientações	• Comer guloseimas nos intervalos das refeições; • Falta de adesão à dieta; • Consumir leite, iogurte ou queijo petit suisse após almoço e jantar; • Comer em horários inadequados; • Realizar longos intervalos entre as refeições; • Não mastigar bem os alimentos/ comer rápido; • Repetir o prato (exceto desnutridos).
Administração	Avaliar aquisição e preparo dos alimentos; local onde as refeições são feitas; uso de utensílios próprios para idade	• Fazer as refeições na mesa junto com a família • Não fazer outras atividades durante as refeições • As refeições devem acontecer em ambiente calmo e tranqüilo • Deixar a criança comer sozinha • Deixar a criança participar do preparo das refeições	• Comer assistindo televisão ou fazendo outras atividades; • Forçar a criança a comer; • Dar doce como premiação e/ ou recompensas; • Ter disponível em casa guloseimas; • Ameaças e chantagens durante as refeições; • Uso de mamadeira; • Forma de preparo inadequada (tamanho e textura).

Adaptado de SBP, 2009

Tabela IX - Parâmetros para avaliação de alimentos consumidos e número de porções/ dia de pré-escolares, escolares e adolescentes

Alimento	**Pré-escolar (2 a 5 anos)**	**Escolar (6 a 11 anos)**	**Adolescente (> 12 anos)**
Leite*	450 a 600 ml	450 a 600ml	750ml
Cereais 3x dia:			
Pão francês ou	½ a 1 unidade ou	1 unidade ou	1 a 2 unidades ou
Biscoito**	2 a 4 unidades	4 a 6 unidades	5 a 6 unidades
Fruta*	3 porções pequenas	3 porções médias	3 porções grandes
Suco de Fruta*	1 a 2 copos pequenos	1 a 2 copos pequenos	1 a 2 copos pequenos
Arroz**	2 a 3 colheres de sopa	4 a 6 colheres de sopa	4 a 8 colheres de sopa
Leguminosas**	1 concha pequena	1 concha grande	1 concha grande
Carne**	2 a 3 colheres de sopa	5 colheres de sopa ou 1 bife	6 colheres de sopa ou 1 bife grande
Legumes**	2 colheres de sopa	3 a 4 colheres de sopa	4 a 5 colheres de sopa
Hortaliça crua ou cozida**	1 a 2 folhas ou 1 a 2 colheres de sopa	4 folhas ou 2 colheres de sopa	4 a 6 folhas ou 1 pires
Ovo	2 a 3 unid por semana	2 a 3 unid por semana	2 a 3 unid por semana
Doces ou achocolatado ou açúcar de adição*	1 colher de sopa	1 colher de sopa	2 colheres de sopa
Água*	½ a 1 litro	1 a 1 ½ litros	2 litros

Adaptado de Vitolo 2008; SBP 2009. Nota: * Quantidade por dia/ ** Quantidade por refeição

Dieta enteral

Levantar o tipo de dieta oferecida: caseira ou industrializada:

- Caseira questionar alimentos oferecidos, diluição do leite, quantidade, volume, forma de administração (seringa, gotejamento, bomba de infusão); hidratação (volume/ dia);
- Industrializada: Tipo de fórmula (colocar o nome comercial), modo de aquisição (compra ou processo junto ao Estado).

Suporte familiar: participação da família no tratamento, comparecendo nas consultas, retirando dúvidas (classificar como adequado ou inadequado, especificar inadequações, caso existam);
Apoio à dietoterapia: verificar a colaboração do responsável em relação à orientação nutricional.

Outras informações

- Atividade física: tipo e frequência, brincadeiras, atividades lúdicas e se é autorizado pelo cardiologista;
- Horas de TV, etc: indicar o número de horas gastas em atividades sedentárias, como assistindo televisão, jogando videogames, lendo, etc;
- Hábito intestinal: número e consistência das evacuações;
- Náuseas, vômitos: caso positivo, especificar se a mãe relata alguma causa aparente (exemplo: quando tosse muito);
- Água: ingestão de água por dia (em copos, litros, garrafas etc). Quando há baixa ingestão, verificar consumo de outros líquidos durante o dia (suco, refrigerante);
- Sociabilização x dieta: considerar horário de escola, outras atividades; horários de alimentação e refeições realizadas fora de casa;
- Apetite: bom, regular ou ruim na perspectiva do cuidador;
- Preferências e restrições: quais são as preferências alimentares do paciente e quais alimentos o paciente não pode consumir ou não goste;
- Número de pessoas na casa: número de moradores incluindo a criança;
- Tempo de aleitamento materno: especificar por quanto tempo o paciente foi amamentado, inclusive após a introdução dos alimentos;
- Idade da introdução de alimentos: especificar a idade em que foi iniciada a oferta de outros alimentos que não o leite materno;

- Peso do nascimento e estatura do nascimento: coletar os dados com os familiares e chegar posteriormente em prontuário;
- Uso de sonda e idade: questionar se foi utilizada sonda oro/nasogástrica para alimentação em algum momento da vida e o motivo do uso.

Administração e disciplina

Dados sobre o local onde as refeições são feitas, socialização (refeição em família), uso de televisão durante as refeições, responsável pelo preparo dos alimentos, mastigação (se mastiga bem ou não) e repetição dos alimentos (se repete ou não).

Referências bibliográficas

Brasil - Ministério da Saúde. Guia alimentar para população brasileira: promovendo a alimentação saudável. Brasília, 2006. p. 210.

Frisancho AR. Anthropometric standards for the assessments of growth and nutritional status. Ann Arbor: University of Michigan; 1999.

Maculevicius J, Formasari MLL, Baxter YC. Níveis de assistência em Nutrição. Rev. Hosp. Clin. 1994; 49 (2):79-81.

Philippi ST, Latterza AR, Cruz ATR, Ribeiro LC. Pirâmide alimentar adaptada: guia para escolha dos alimentos. Rev. Nutr. Campinas 1999. 12 (1): 65-80.

[SBP] Sociedade Brasileira de Pediatria. Avaliação Nutricional da Criança e do Adolescente: Manual de Orientação, Departamento de Nutrologia, 2009.

Vítolo MR. Nutrição da Gestação ao Envelhecimento. Ed. Rubio; 2008.

[WHO] World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003. WHO Technical Report Series 916.

[WHO] WHO AnthroPlus para PC [internet software]. Geneva: World Health Organization – Department of Nutrition; 2009.

[WHO] WHO Anthro para PC, versão 3.2.2 [internet software]. Geneva: World Health Organization – Department of Nutrition; 2010.

ANEXO 5

IPAQ

QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA – VERSÃO CURTA

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são MUITO importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação !

Para responder as questões lembre que:
 atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal
 atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez.

1a Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?
_____dias por **SEMANA** ( ) Nenhum

1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?
horas: _____ Minutos: _____

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração **(POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA)**
_____dias por **SEMANA** ( ) Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?
horas: _____ Minutos: _____

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.
_____dias por **SEMANA** ( ) Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?
horas: _____ Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?
_____horas ____minutos

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana**?
_____horas ____minutos

Classificação do nível de atividade física:

Nível de atividade física
□ Muito ativo [MA] □ Ativo [A] □ Irregularmente ativo [IA] □ Sedentário [S]