

Relatos de casos

Manifestações clínicas e miofuncionais orofaciais em adolescente com a Síndrome de Noonan: relato de caso

*Clinical orofacial and myofunctional manifestations in an adolescent with Noonan Syndrome: a case report***Geciane Xavier Torres¹**<https://orcid.org/0000-0002-2686-5374>**Emerson de Santana Santos²**<https://orcid.org/0000-0002-9175-2210>**Carla Patrícia Hernandez Alves Ribeiro César³**<https://orcid.org/0000-0002-9439-9352>**Roxane de Alencar Irineu³**<https://orcid.org/0000-0002-0614-4772>**Isabel Ribeiro Rocha Dias³**<https://orcid.org/0000-0002-8910-0627>**Alice Fontes Ramos⁴**<https://orcid.org/0000-0002-4807-352X>

¹ Universidade Federal de Sergipe - UFS, Lagarto, Sergipe, Brasil.

² Universidade Federal de Sergipe - UFS, Departamento de Medicina, Lagarto, Sergipe, Brasil.

³ Universidade Federal de Sergipe - UFS, Departamento de Fonoaudiologia, Lagarto, Sergipe, Brasil.

⁴ Universidade Federal de Sergipe - UFS, Atenção Hospitalar à Saúde, Lagarto, Sergipe, Brasil.

Conflito de interesses: Inexistente



Recebido em: 06/12/2019

Aprovado em: 15/07/2020

Endereço para correspondência:

Geciane Maria Xavier Torres
Avenida Marcelo Déda, 13, Centro
CEP: 49400-000 – Lagarto, Sergipe, Brasil
E-mail: gecytorres.gt@gmail.com

RESUMO

A síndrome de Noonan é uma doença genética autossômica dominante com diferentes manifestações, incluindo as fonoaudiológicas. Os autores descrevem as manifestações miofuncionais orofaciais de um adolescente com diagnóstico de síndrome de Noonan, por meio de consulta ao prontuário fonoaudiológico de um paciente do sexo masculino, dezessete anos, que foi submetido à triagem e avaliação fonoaudiológicas com diagnóstico genético confirmado de síndrome de Noonan. Os resultados foram analisados qualitativamente. O paciente apresentou tipologia facial longa, com desproporção entre os terços inferior e médio da face, palato ogival e Mallampati classe IV. Também foi identificado déficit na mobilidade e sensibilidade dos órgãos fonoarticulatórios, ausência de reflexos orais patológicos e de gag, diminuição de tônus de lábios e de tensão de língua, mastigação com velocidade aumentada e trituração ineficiente, deglutição funcional para as consistências avaliadas, apraxia verbal e não verbal leve, disartria moderada. Os resultados confirmam a presença de alterações morfofuncionais relacionadas aos órgãos fonoarticulatórios, comprovando a relevância da avaliação fonoaudiológica na Síndrome de Noonan, de forma a possibilitar o acompanhamento e tratamento adequados.

Descritores: Síndrome de Noonan; Fonoaudiologia; Avaliação

ABSTRACT

Noonan syndrome is an autosomal dominant genetic disease with different manifestations, including Speech, Language and Hearing Sciences ones. The authors describe the orofacial and myofunctional manifestations of an adolescent diagnosed with Noonan syndrome, by consulting the Speech, Language and Hearing Sciences record of a 17-year-old male patient, who underwent screening and speech therapy evaluation with a confirmed genetic diagnosis of Noonan syndrome. The results were qualitatively analyzed. The patient had a long facial type, with a disproportion between the lower and middle thirds of the face, ogival palate, and Mallampati class IV. A deficit in mobility and sensitivity of phonoarticulatory organs was also identified, absence of pathological oral and gag reflexes, decreased lip tone and tongue tension, increased speed chewing and inefficient grinding, functional swallowing for assessed consistencies, mild verbal and nonverbal apraxia, and moderate dysarthria. The results confirmed the presence of alterations in the speech-language organs, proving the relevance of the Speech, Language and Hearing Sciences evaluation in Noonan Syndrome, to allow adequate follow-up and treatment.

Keywords: Noonan Syndrome; Speech, Language and Hearing Sciences; Evaluation

INTRODUÇÃO

A síndrome de Noonan (SN) foi descrita pela primeira vez em 1963 pela cardiologista pediátrica Jacqueline Noonan¹. Dentre as síndromes genéticas, faz parte daquelas com herança autossômica dominante, sendo uma doença monogênica comum dentro das RASopatias, havendo bastante heterogeneidade genética².

O termo RASopatias é usado para representar distúrbios causados por anormalidades na via de sinalização RAS/MAPK³. RAS são proteínas que alteram seu estado entre ON e OFF durante a transdução de sinal, quando ativadas desencadeiam uma série de fosforilações que resultam na ativação da MAPK (Proteínas Quinases Ativadas por Mitógenos)⁴. A via das MAPK é associada com proliferação e crescimento celular⁵. Estudos comprovam que a maioria dos genes que demonstram estar mutacionados na SN causa sinalização desregulada da via RAS/MAPK^{3,6} e que as características encontradas na SN são decorrentes do envolvimento desta via de sinalização⁷.

A SN apresenta características clínicas bastante variadas, dentre as alterações sistêmicas podem ser destacadas: baixa estatura, dismorfismo facial que varia com a idade, alterações esqueléticas e ectodérmicas, estenose pulmonar, displasia linfática, deficit cognitivo, alterações de coagulação, criptorquidismo no sexo masculino e alterações cardíacas⁸.

As características faciais dos que apresentam a síndrome são difíceis de serem avaliadas, pois podem mudar no decorrer do desenvolvimento, embora algumas características possam ser consideradas típicas, como testa alta, face triangular, hipertelorismo ocular, ptose palpebral, fissura palpebral externa desviada para baixo, dobras epicânticas, implantação baixa e rotação incompleta do pavilhão auricular, com espessamento da hélice auricular, filtrum profundo, palato ogival e pescoço curto ou alado. Adultos com SN apresentam características faciais mais sutis, com olhos menos proeminentes, pescoço levemente alongado, implantação anterior do cabelo alta e rugas faciais principalmente na frente⁷.

O diagnóstico da SN deve ser fundamentado nos achados clínicos. Entretanto, esta tarefa pode ser difícil principalmente devido à grande variabilidade fenotípica, com alguns pacientes apresentando características faciais discretas e sem má formação cardíaca¹.

Nesta síndrome, há ainda a necessidade de diagnóstico diferencial com a síndrome de Turner (ST - acomete apenas pacientes do sexo feminino e associa-se à disgenesia gonadal), sendo este feito por

meio do cariótipo. O cariótipo diferencia a ST da SN pela presença de monossomia completa ou parcial dos cromossomos sexuais na ST, enquanto os pacientes com SN apresentam cariótipo normal⁹.

Dentre as manifestações intraorais, um estudo retrospectivo identificou má oclusão (deficiência transversal maxilar, mordida cruzada, mordida aberta anterior e má oclusão de classe II), anomalias dentárias (erupção tardia, agenesia e distrofia, odontoma) e lesões radiológicas mandibulares em 50% dos pacientes¹⁰.

Estudo registrou criança do sexo masculino, de seis anos de idade, com dismorfismo facial com telecanto bilateral, hipertelorismo, ptose e tendência para exoftalmia, face em formato triangular invertido, nariz relativamente grande, lábios volumosos, postura habitual de lábios entreabertos, mordida aberta anterior, palato estreito e em ogiva, deglutição adaptada, presença de policáries por uso prolongado de mamadeira e respiração oral sem obstrução de vias aéreas¹¹.

Há relatos na literatura de alterações fonoaudiológicas na SN, com alterações na linguagem oral e escrita devido ao deficit intelectual e/ou auditivo, prejuízo motor, na articulação, na memória fonológica^{12,13} e com tempo de trânsito oral lentificado¹⁴. Entretanto, na motricidade orofacial, relatos clínicos de pacientes com SN são escassos.

Dessa forma, o objetivo do presente trabalho será descrever as manifestações miofuncionais orofaciais de um adolescente com diagnóstico de síndrome de Noonan.

RELATO DO CASO

Para se iniciar a investigação, os familiares e o paciente consentiram livremente em participar da pesquisa e permitiram a divulgação de imagens, a partir da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, após aprovação pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Sergipe sob número 3.377.647, aprovação CAEE 13370819.2.0000.5546.

Com o intuito de aprofundar os estudos sobre as manifestações miofuncionais orofaciais na SN, foi realizado este relato de caso, exploratório, descritivo, retrospectivo e qualitativo, por meio da análise de registros fonoaudiológicos existentes no prontuário de um paciente com dezessete anos de idade, do sexo masculino, diagnosticado, aos três meses de idade, com a referida síndrome (Figura 1). O paciente foi atendido em uma clínica-escola de Fonoaudiologia de uma Universidade do nordeste brasileiro.



Figura 1. A - Perfil Frontal.

B - Perfil Lateral

Foram coletadas as informações relacionadas à anamnese (com a responsável e o próprio paciente) e avaliação fonoaudiológica (com o auxílio dos protocolos MBGR¹⁵ para a avaliação da motricidade orofacial, de apraxia verbal e não verbal¹⁶ e de avaliação da disartria¹⁷) realizadas em sala apropriada da clínica-escola de uma instituição de ensino superior em dia e horário previamente agendados, descritas nos resultados.

RESULTADOS

Dados relevantes Anamnese

O adolescente é filho de pais consanguíneos, teve seu diagnóstico confirmado após realização de cariótipo devido às malformações congênitas. A mãe relatou que a gestação foi desejada, fez acompanhamento pré-natal, o parto foi vaginal, com apresentação cefálica, pré-termo (33 semanas). Permaneceu na maternidade por um mês devido às intercorrências neonatais, tais como presença de icterícia e prematuridade.

Em 2018 o paciente foi avaliado pelo ambulatório de Genética Médica da Universidade, sendo constatado no exame físico marcha atípica, maior comprimento dos membros em relação à altura, crânio macrocefálico com proeminência da região frontal, baixa implantação das orelhas, olhos com fendas inclinadas para baixo, exoftalmia, pescoço curto, tórax atípico e simétrico. O exame neurológico evidenciou a presença de nistagmo bilateral vertical e disartria.

Após avaliação e conduta genéticas, o paciente foi encaminhado para o setor de Fonoaudiologia, sendo realizada a triagem para o levantamento dos dados referentes ao histórico clínico do paciente, seguido da descrição do caso e conduta.

Com relação aos aspectos motores, segundo a mãe, o paciente apresenta dificuldades para vestir-se,

amarrar sapatos e abotoar a roupa, além de citar que sempre apresentou baixa estatura para sua idade.

Sobre os aspectos respiratórios, o paciente apresenta sinusite maxilar crônica. Há queixa materna de que o sono é agitado, fragmentado, com presença ronco e baba no travesseiro. Faz uso do medicamento neuleptil®, nome comercial da periciazina, prescrito pelo neurologista para uso contínuo, antipsicótico utilizado para controle do comportamento e instabilidade motora, por produzir como efeito colateral a indução ao sono sem causar dependência.

Segundo a informante, seu filho é sociável e está bem adaptado à escola regular da rede pública de ensino, cursando o primeiro ano do ensino médio. Apresenta dificuldades no processo de aprendizagem e atualmente está sendo acompanhado pela Fonoaudiologia, Neurologia (devido às queixas de cefaleia e dificuldades para dormir) e Psicologia. O paciente apresenta perda auditiva mista de grau moderado bilateralmente e encontra-se protetizado em ambas as orelhas, sendo acompanhado pelo serviço de reabilitação auditiva de seu município.

Após a realização da triagem, foi realizada a avaliação fonoaudiológica, por meio de protocolos¹⁵⁻¹⁷ e materiais, tais como: espelho milimetrado de Altmann, paquímetro metálico Vonder®, máquina fotográfica Sony Cyber Shot, digital (7,2 mega pixels), modelo DSC P200, alimentos (pão francês e água oferecida em copo transparente), lanterna e espátula de madeira, que revelaram os resultados descritos a seguir.

Avaliação da motricidade orofacial

Na análise do exame clínico, investigaram-se as características posturais da cabeça, do pescoço, dos ombros e dos órgãos fonoarticulatórios, tanto na realização das funções estomatognáticas quanto na posição de repouso. O paciente apresentou cabeça anteriorizada em relação ao tórax e inclinada, pescoço curto e elevação do ombro direito.

Em relação às características faciais, há assimetria facial leve, face triangular, fronte ampla, hipertelorismo ocular, fenda palpebral anti-mogólica e implantação baixa de orelha, com espessamento da hélice auricular ângulo aurículocefálico (maior do que 40 graus) assimétrico entre as orelhas, sendo mais acentuado na orelha esquerda.

Na verificação extra e intraoral dos órgãos fonoarticulatórios (OFAs) observou-se tipologia facial longa, com desproporção entre os terços inferior e médio da face, posição habitual dos lábios entreabertos,

palato ogival, Mallampati classe IV, língua com altura aumentada, reflexos de gag e patológicos ausentes e deglutição espontânea de saliva. Déficit em mobilidade dos OFAs com dificuldade para protrair, lateralizar e estalar lábios, protrair e vibrar língua, tônus diminuído de lábios e de tensão de língua e sensibilidade dos OFAs diminuída. Com relação à oclusão, verificou-se presença de Classe I segundo a classificação de Angle, sem sinais e sintomas relacionados à disfunção temporomandibular. Além disso, o paciente apresentou má conservação dentária e aftas na gengiva.

Quanto às funções estomatognáticas, o adolescente apresentou tipo respiratório médio/superior, modo oronasal com fluxo nasal expiratório semelhante entre as narinas. O padrão mastigatório foi preferencialmente unilateral, com vedamento labial, velocidade aumentada e trituração ineficiente.

Para a avaliação funcional da dinâmica da deglutição foram utilizados água, pão e, em um segundo momento, cuscuz, por solicitação da mãe, já que foi o alimento que segundo a mesma o paciente apresentava engasgos.

Os alimentos foram manipulados pelo próprio paciente, observando-se bom desempenho, captação do bolo alimentar adequada e vedamento labial. A oferta do sólido (cuscuz) foi em grande volume, apresentando o tempo de trânsito oral (TTO) lentificado. Foram constatados ausência de escape extraoral, elevação laríngea suficiente, ausculta cervical sem alteração antes, durante e depois da oferta, ausência de sinais de penetração/aspiração laríngea, considerando-se a deglutição funcional para as consistências avaliadas.

O paciente apresenta baixa estatura e, por tal motivo, foi encaminhado para o endocrinologista e, em virtude da observação de sua massa corpórea aparentemente magra, foi encaminhado para o ambulatório de Nutrição.

Avaliação da apraxia verbal e não-verbal

As provas para a avaliação da praxia não-verbal constituíram-se de vinte movimentos isolados (mostrar os dentes, mostrar o sorriso, protrair a língua, assoprar, elevar a língua, morder o lábio inferior, pigarrear, abaixar a língua, fazer um bico, tossir, inflar as bochechas, mandar um beijo, lateralizar a mandíbula, passar a língua nos lábios e estalar a língua) e em sequência (protrair e retraindo a língua, lateralizar, elevar e abaixar a língua, alternar bico e sorriso, lateralizar e elevar a língua), executados pelo paciente após

comando verbal. Alguns movimentos foram demonstrados pela avaliadora a fim de facilitar o desempenho por meio de pista visual. O adolescente obteve noventa pontos, sendo classificado como apráxico não verbal leve.

As tarefas verbais aplicadas foram a repetição de palavras e frases, emissão de automatismos, fala espontânea e leitura em voz alta. Na tarefa de repetição de palavras e sentenças, os estímulos foram lidos para que o adolescente pudesse repeti-los. Na fala espontânea foi solicitado que descrevesse uma figura de um determinado cartão temático, sendo a figura descrita em apenas duas frases, demonstrando linguagem expressiva reduzida. Nos automatismos, foi solicitada a contagem de números de zero a vinte e os meses do ano, sendo constatado que o paciente não soube dizer todos os meses na sequência. Na leitura em voz alta de palavras e frases, apresentou dificuldades para ler algumas frases. Apresentou tateio articulatório no início da elocução de fala, erros de substituição de fonemas, trocas inconsistentes de fonemas na fala, erros em vogais, aumento do número de erros em unidades maiores de fala, movimentos orais voluntários prejudicados, bem como dificuldades em imitar palavras e frases, evidenciando a apraxia verbal leve.

Avaliação da disartria

Para a avaliação da disartria foi utilizado um protocolo traduzido e adaptado adequado às características fonéticas e linguísticas do português falado no Brasil¹⁷. O protocolo de avaliação incluiu a análise dos seguintes componentes da fala: respiração, fonação, ressonância, articulação e prosódia.

Ao ser aplicado, observou-se que o participante apresentou, em relação à variável tempo máximo de fonação, uma média de 6,3 s e 6,1s respectivamente para as vogais /a/ e /i/, 3,5s para /s/ e 4,3s para /z/. Verificou-se 24 ciclos respiratórios por minuto e relação s/z de 0,8s. Para análise dos parâmetros vocais, foi realizada análise perceptivo-auditiva vocal, conferindo qualidade vocal com presença de rouquidão e aspereza, bem como ataque vocal brusco. Quanto à variável ressonância, o protocolo de avaliação de disartria traz apenas três possibilidades de classificação: normal, hiper e hiponasal, porém o participante dessa pesquisa apresentou ressonância laringofaríngea sendo assim descrita como uma observação no seu prontuário.

O participante apresentou alterações significativas na articulação e na prosódia com dificuldade para

realizar movimentos de lábio, língua e mandíbula evidenciando redução no movimento, amplitude dos articuladores e alteração de discreta a moderada para a inteligibilidade de fala, piorando o resultado para a atividade de diadococinesia e em unidades maiores de fala. Na avaliação da prosódia o participante apresentou pausas inapropriadas, inadequação na marcação das sílabas tônicas e na terminação de frases. Obteve a pontuação suficiente para classificá-lo, de acordo com o protocolo utilizado, como disartria moderada.

DISCUSSÃO

Os estudos de caso são importantes como modalidades de pesquisa para a compreensão de situações clínicas relevantes, em especial, nas investigações exploratórias. Apesar da SN ser descrita desde 1963¹, há escassez de literatura na motricidade orofacial sobre suas manifestações clínicas.

Dentre as manifestações clínicas, o paciente apresenta a baixa estatura, sendo este aspecto comum na SN e para tal aspecto, há a possibilidade de tratamento com hormônio de crescimento (hrGH), segundo Malaquias *et al.*¹ e, por este motivo, o paciente foi encaminhado para o endocrinologista.

Em virtude da baixa estatura, pacientes com a referida síndrome podem fazer tratamento com hormônio do crescimento. Segundo a literatura, pode haver correlação entre o uso hormonal para o crescimento e tumores cerebrais, podendo nessas situações, ser evidente a apraxia, como descrito em um caso clínico com a SN e presença de um oligoastrocitoma¹⁸, devendo a apraxia observada no paciente em questão ser acompanhada de forma interdisciplinar e longitudinalmente.

Demais alterações clínicas também foram verificadas e ratificadas pela literatura como a face triangular, fissura palpebral externa desviada para baixo, implantação baixa do pavilhão auricular, com espessamento da hélice auricular e pescoço curto e implantação anterior do cabelo alta^{7,11}, hipertelorismo ocular e telecanto^{7,11,19}, nistagmo²⁰, baixa estatura¹⁸, prejuízo auditivo²¹.

Estudos apresentaram dados importantes sobre prejuízos auditivos encontrados em pacientes com Noonan²¹⁻²³. O comprometimento auditivo neurossensorial foi encontrado em 50% das 40 orelhas avaliadas em pacientes afetados com SN²². Outra pesquisa avaliou as anomalias externas da orelha e a deficiência auditiva em pacientes com SN constatando presença

de anomalias externas da orelha em 77% da amostra e deficiência auditiva em 34% dos participantes, sendo que 4% desses apresentaram perda auditiva do tipo mista²³, o mesmo tipo de perda descrita nesse estudo de caso.

Em relação às funções estomatognáticas, o paciente apresentou alterações na deglutição, na respiração, na mastigação e na fala.

Quanto à deglutição, foi verificado o TTO, que é definido como tendo início pela propulsão anteroposterior da língua com o alimento dentro da cavidade oral e o seu término, quando o bolo alimentar inicia seu trajeto na hipofaringe e este mostrou-se lentificado no presente caso clínico. Pesquisadores¹⁴, ao relatarem série de casos com alterações genéticas também encontraram alterações do TTO em líquidos em um paciente com a SN, corroborando as evidências encontradas. Os autores¹⁴ encontraram alterações no tempo de trânsito faríngeo no paciente com SN do estudo para as consistências líquida e pastosa, no entanto, esta foi uma limitação do presente estudo tendo em vista que a avaliação foi clínica miofuncional, portanto, subjetiva, não sendo realizado nenhum exame de imagem para sua confirmação. Justifica-se tal resultado em virtude das dificuldades oromotoras do paciente, ou seja, pela presença da apraxia, mesmo que leve. Além do exposto, Schmatz²⁴ ao apresentar um protocolo que pretende avaliar o risco para a disfagia infantil, descreveu um caso de paciente com a SN que apresentava tal risco.

Segundo a literatura²⁵, é possível que os fatores genéticos por um aumento da sinalização da via RAS-MAPK confirmam aos pacientes um perfil mais magro por acometimento da gordura corpórea e da musculatura. Portanto, hipotetiza-se que a força muscular possa estar comprometida na função da mastigação, em que se exige força de mordida para a incisão do alimento. Nessas condições, pode haver a utilização de mecanismos compensatórios para a execução dessa atividade muscular. Outro fato que pode prejudicar a mastigação é a possibilidade de policáries severas nesses pacientes²⁶, porém este fato não foi observado no caso clínico em questão.

Outra manifestação constatada neste estudo de caso foi o modo respiratório alterado associado à presença de Mallampati IV, que podem ser considerados como fatores de risco para a apneia obstrutiva do sono²⁷. Em um artigo de revisão²⁸ foram evidenciadas diversas síndromes em que a apneia obstrutiva do sono pode estar presente, incluindo a SN, em virtude

da deformidade facial, discrepância maxilomandibular e possibilidade de hipertrofia de tonsila faríngea. Frente ao exposto, o paciente foi encaminhado para avaliação otorrinolaringológica, para as devidas condutas.

A disartria foi relatada em caso clínico²⁹ de mulher tailandesa de 34 anos que era hipertensa, diabética, dislipidêmica e apresentava SN, porém o evento ocorreu pós-infarto subcortical da artéria cerebral média direita. Os autores comentaram que os acidentes vasculares cerebrais podem ocorrer nessa síndrome em virtude das más formações vasculares²⁹, justificando o acompanhamento do paciente com o neurologista. Frente às possibilidades de alterações cardiovasculares, conforme citado pela literatura⁸, o paciente foi encaminhado para um cardiologista.

É importante considerar que a perda auditiva presente no paciente pode ter influenciado na produção da fala. Estudo avaliou a produção de vogais em falantes com diferentes perdas auditivas comparando-os com falantes normo-ouvintes e encontrou um espaço de trabalho articulatorio mais reduzidos no grupo com perdas auditivas condutiva e mista quando comparados com o grupo controle, indicando fala menos inteligível³⁰.

As manifestações apresentadas neste caso clínico podem, devido às alterações estruturais, limitar o bom funcionamento do sistema estomatognático revelando portanto, a importância de avaliação e tratamento interdisciplinares para melhor desempenho do complexo orofacial e cervical.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SN pode apresentar alterações sistêmicas relevantes para o desempenho das funções estomatognáticas. As alterações estruturais e funcionais nos órgãos fonoarticulatórios, principalmente na mobilidade, prejuízo na inteligibilidade de fala, presença da disartria e apraxia associadas, presente no caso clínico, comprovaram a relevância da avaliação miofuncional orofacial na SN, que somada ao quadro de dificuldades de aprendizagem e perda auditiva mista de grau moderado bilateralmente, evidenciam a necessidade de intervenção fonoaudiológica, a fim de minimizar o impacto dessas alterações na qualidade de vida de pacientes acometidos pela SN.

Além disso, a SN carece de um acompanhamento interdisciplinar devido a sua extrema variabilidade fenotípica podendo apresentar desde alterações craniofaciais, cardíacas, defeitos de coagulação, alterações ectodérmicas, além de déficit cognitivo.

Sendo, portanto, necessário o envolvimento de diversas especialidades médicas para a avaliação e o cuidado com os pacientes diagnosticados com a referida síndrome.

REFERÊNCIAS

1. Malaquias AC, Ferreira LV, Souza SC, Arnhold IJP, Mendonça BB, Jorge AAL. Síndrome de Noonan: do fenótipo à terapêutica com hormônio de crescimento. *Arq Bras Endocrinol Metab.* [serial on the Internet]. 2008 May [cited 2019 Sept 03];52(5):[about 9 p.]. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302008000500012&lng=en.
2. Moraes MB. Estudo clínico e molecular de pacientes com síndrome de Noonan e síndromes relacionadas à síndrome de Noonan pelo sequenciamento de nova geração [tese]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 2019.
3. Aoki Y, Niihori T, Inoue S, Matsubara Y. Recent advances in RASopathies. *J hum. genet.* 2016;61(1):33-9.
4. Simanshu DK, Nissley DV, McCormick F. Ras proteins and their regulators in human disease. *Cell.* 2017;170(1):17-33.
5. Silva BV, Horta BAC, Alencastro RB de, Pinto AC. Proteínas quinases: características personalizadas e inibidores químicos. *Qim. nova.* 2009;32(2):453-62.
6. Rauen KA. As RASopatias. *Annu. rev. genomics hum. genet.* 2013;14:355-69.
7. El Bouchikhi I, Belhassan K, Moufid FZ, Houssaini MI, Bouguenouch L, Samri I et al. Noonan syndrome-causing genes: molecular update and an assessment of the mutation rate. *J. pediatr. adolesc. med.* 2016;3(4):133-42.
8. Tkachenko N. Síndrome de Noonan. *Nascer crescer.* 2016;25(suppl 1):7.
9. Tartaglia M, Martinelli S, Stella L, Bocchinfuso G, Flex E, Cordeddu V et al. Diversity and functional consequences of germline and somatic PTPN11 mutations in human disease. *Am. j. hum. genet.* 2006;78(2):279-90.
10. Lutz JC, Nicot R, Schlund M, Schaefer E, Bornert F, Fioretti F et al. Dental and maxillofacial features of Noonan syndrome: case series of ten patients. *J. craniomaxillofac. surg.* 2020;48(3):242-50.
11. Mocanu RM, Zetu IN, Vulpoi C, Bălan A. Orofacial findings in Noonan syndrome: a case report. *Intern. j. med. dent.* 2013;3(17):162-5.

12. Wilson M, Dyson A. Noonan syndrome: speech and language characteristics. *J. commun. disord.* 1982;15(5):347-52.
13. Pierpont EI, Weismer SE, Roberts AE, Tworog-Dube E, Pierpont ME, Mendelsohn NJ et al. The language phenotype of children and adolescents with Noonan syndrome. *J. speech lang. hear. res.* 2010;53(4):917-32.
14. Sales AVMN, Cola PC, Santos RRD, Jorge AG, Berti LC, Giacheti CM et al. Quantitative analysis of oral and pharyngeal transit time in genetic syndromes. *Audiol., Commun. res.* [serial on the Internet]. 2015 Jun. [cited 2019 Sept 03];20(2):[about 5 p.]. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2317-64312015000200011&lng=en.
15. Marchesan IQ, Berretin-Felix G, Genaro KF. MBGR: protocolo de avaliação em motricidade orofacial com escores. In: Tessitore A, Marchesan IQ, Justino H, Berretin-Felix G (orgs). *Práticas clínicas em motricidade orofacial*. 2. ed. Pinhais: Melo; 2016. p. 97-116.
16. Martins FC, Ortiz KZ. Proposta de protocolo para avaliação da apraxia da fala. *Fono atual.* 2004;7(30):53-61.
17. Fracassi AS, Gatto AR, Weber S, Spadotto AA, Ribeiro PW, Schelp AO. Adaptação para a língua portuguesa e aplicação de protocolo de avaliação das disartrias de origem central em pacientes com doença de Parkinson. *Rev. CEFAC.* 2011;13(6):1056-65.
18. Jacquinet A, Bonnard A, Capri Y, Martin D, Sadzot B, Bianchi E et al. Oligo-astrocytoma in LZTR1-related Noonan syndrome. *Eur. j. med. genet.* 2020;63(1):103617.
19. Oliveira PHA, Souza BS, Pacheco EN, Menegazzo MS, Corrêa IS, Zen PRG et al. Síndromes genéticas associadas a defeitos cardíacos congênitos e alterações oftalmológicas - sistematização para o diagnóstico na prática clínica. *Arq. bras. cardiol.* [serial on the Internet]. 2018 Jan [cited 2020 Apr 03];110(1):84-90. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2018000100084&lng=en. <https://doi.org/10.5935/abc.20180013>.
20. van Trier DC, van der Burgt I, Draaijer RW, Cruysberg JR, Noordam C, Draaisma JM. Ocular findings in Noonan syndrome: a retrospective cohort study of 105 patients. *Eur. j. pediatr.* 2018;177(8):1293-8.
21. Tokgoz-Yilmaz S, Turkyilmaz MD, Cengiz FB, Sjöstrand AP, Kose SK, Tekin M. Audiological findings in Noonan syndrome. *Int. j. pediatr. otorhinolaryngol.* 2016;89:50-4.
22. Qiu WW, Yin SS, Stucker FJ. Manifestações audiológicas da síndrome de Noonan. *Otolaryngol. head neck surg.* 1998;118(3):319-23.
23. van Trier DC, van Nierop J, Draaisma JM, van der Burgt I, Kunst H, Croonen EA et al. External ear anomalies and hearing impairment in Noonan syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(6):874-8.
24. Schmatz AP. *Elaboração de instrumento para rastreio do risco de disfagia orofaríngea infantil [dissertação]*. Marília (SP): Universidade Paulista Júlio de Mesquita Filho; 2013.
25. Kanno FMS. *Caracterização do estado nutricional de pacientes com síndrome de Noonan e síndromes Noonan-like [dissertação]*. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 2015.
26. Leache EB, Ontiveros DS, Edo MM. Análisis etiopatogénico de la caries en tres pacientes con Síndrome de Noonan. *Med. oral.* 2003;8(2):136-42.
27. Rodrigues MM, Dibbern RS, Goulart CWK. Nasal obstruction and high mallampati score as risk factors for obstructive sleep apnea. *Braz. j. otorhinolaryngol.* [serial on the Internet]. 2010 Oct. [cited 2019 Sept 04];76(5): [about 3 p.]. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-86942010000500010&lng=en.
28. Zaffanello M, Antoniazzi F, Tenero L, Nosetti L, Piazza M, Piacentini G. Sleep-disordered breathing in paediatric setting: existing and upcoming of the genetic disorders. *Ann. transl. med.* 2018;6(17):343.
29. Eu-Ahsunthornwattana J, Trachoo O, Dejsuphong D, Tunteeratum A, Srichan K, Sura T. Noonan syndrome, metabolic syndrome and stroke-in-the-young: coincidence, causal or contribution. *J. Med. Assoc. Thai.* 2010;93(9):1084-7.
30. Hung YC, Lee YJ, Tsai LC. Vowel production of mandarin-speaking hearing aid users with different types of hearing loss. *PLoS One.* 2017;12(6):1-16.