


**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO EM PACIENTES
COM DIAGNÓSTICO MOLECULAR PARA RASOPATIAS: ANÁLISE DE UMA COORTE
DE UM CENTRO TERCIÁRIO DO NORDESTE BRASILEIRO**

**EVALUATION OF THE EFFICACY OF GROWTH HORMONE IN PATIENTS WITH A
MOLECULAR DIAGNOSIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS: ANALYSIS OF A COHORT
FROM A TERTIARY CENTER IN NORTHEASTERN BRAZIL**

**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO EN
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE ARTRITIS REUMATOIDE:
ANÁLISIS DE UNA COHORTE DE UN CENTRO TERCIARIO DEL NORDESTE DE
BRASIL**

 <https://doi.org/10.56238/arev8n2-032>

Data de submissão: 06/01/2026

Data de publicação: 06/02/2026

Emerson Wagner Matias Fonseca

Residente em Endocrinologia Pediátrica

Instituição: Universidade Federal do Ceará

E-mail: emersonwmf@gmail.com

Orcid: 000-0002-0270-6934

Mayara Teixeira Alexandrino Sales

Médica Endocrinologista Pediátrica

Instituição: Universidade Federal do Ceará

E-mail: mayaralexandrino@gmail.com

Orcid: 0000-0002-8294-7227

Carlos Henrique Paiva Grangeiro

Doutorado em Ciências Médicas

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo,

Universidade Federal do Ceará

E-mail: ch_grangeiro@yahoo.com.br

Orcid: 0000-0002-4150-7612

Milena Silva Sousa

Mestrado em Ciências Médicas

Instituição: Universidade Federal do Ceará

E-mail: milena.iara@hotmail.com

Orcid: 0000-0002-9413-5840

Luciana Felipe Férrer Aragão

Doutorado em Ciências Médicas

Instituição: Universidade Federal do Ceará

E-mail: Lucianafferrer@hotmail.com

Orcid: 0000-0001-5531-0952

Annelise Barreto de Carvalho

Doutorado em Saúde da Criança e Adolescente
Instituição: Universidade Estadual de Campinas
E-mail: annelise.barreto@yahoo.com.br
Orcid: 0000-0002-8707-9801

Ana Paula Dias Rangel Montenegro

Doutorado em Ciências Médicas
Instituição: Universidade Federal do Ceará
E-mail: apdrmontenegro@gmail.com
Orcid: 0000-0002-8353-2912

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia do tratamento com hormônio do crescimento (GH) sobre o crescimento em indivíduos com diagnóstico molecular confirmado de RASopatias acompanhados em ambulatório de hospital terciário. **Metodologia:** Estudo transversal e descritivo realizado em ambulatórios de Genética Médica e Endocrinologia Pediátrica de um hospital terciário em Fortaleza. Foram analisados prontuários de pacientes com diagnóstico molecular de RASopatias, com coleta de dados clínicos, hormonais e genéticos. O crescimento foi avaliado segundo curvas da Organização Mundial da Saúde, utilizando escore Z de estatura, velocidade de crescimento e níveis de GH e fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), idade óssea e previsão de altura final, tempo de tratamento, dose de GH. A análise estatística foi descritiva. **Resultados:** Entre 18 pacientes com RASopatias, seis receberam tratamento com GH por baixa estatura, todos do sexo masculino. As variantes genéticas incluíram PTPN11, BRAF e KRAS. Observou-se aumento significativo da velocidade de crescimento no primeiro e segundo ano de tratamento e melhora progressiva do escore -Z de estatura, com ganho médio de +1,18 ao final do seguimento. A melhora na resposta ao tratamento foi associada ao início precoce da terapia, deficiência de GH e estado nutricional adequado, enquanto comorbidades clínicas e insensibilidade parcial ao GH limitaram o ganho de estatura. **Conclusões:** O tratamento com GH promoveu melhora do crescimento linear em pacientes com RASopatias, com resposta variável. Os achados reforçam a necessidade de indicação individualizada e acompanhamento longitudinal para otimizar os resultados terapêuticos.

Palavras-chave: Síndrome de Noonan. Quinases Ativadas por Mitógenos. Hormônio do Crescimento. Baixa Estatura. Insensibilidade Parcial ao GH.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy of growth hormone (GH) treatment on growth in individuals with a confirmed molecular diagnosis of RASopathies followed up in an outpatient clinic of a tertiary hospital. **Methodology:** A cross-sectional and descriptive study was conducted in the Medical Genetics and Pediatric Endocrinology outpatient clinics of a tertiary hospital in Fortaleza. Medical records of patients with a molecular diagnosis of RASopathies were analyzed, with the collection of clinical, hormonal, and genetic data. Growth was assessed according to World Health Organization growth charts, using height Z-scores, growth velocity, and levels of GH and insulin-like growth factor 1 (IGF-1), bone age and predicted final height, treatment time, and GH dose. Statistical analysis was descriptive. **Results:** Among 18 patients with RASopathies, six received GH treatment for short stature, all male. Genetic variants included PTPN11, BRAF, and KRAS. Significant increases in growth velocity were observed in the first and second years of treatment, along with progressive improvement in height Z-score, with an average gain of +1.18 at the end of follow-up. The improved treatment response was associated with early initiation of therapy, GH deficiency, and adequate

nutritional status, while clinical comorbidities and partial GH insensitivity limited height gain. Conclusions: GH treatment promoted improved linear growth in patients with RASopathies, with variable responses. The findings reinforce the need for individualized indication and longitudinal follow-up to optimize therapeutic outcomes.

Keywords: Noonan Syndrome. Mitogen-Activated Kinases. Growth Hormone. Short Stature. Partial GH Insensitivity.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficacia del tratamiento con hormona de crecimiento (GH) en el crecimiento de individuos con diagnóstico molecular confirmado de RASOpatías seguidos en una clínica ambulatoria de un hospital terciario. **Metodología:** Se realizó un estudio transversal y descriptivo en las clínicas ambulatorias de Genética Médica y Endocrinología Pediátrica de un hospital terciario en Fortaleza. Se analizaron las historias clínicas de pacientes con diagnóstico molecular de RASOpatías, con la recolección de datos clínicos, hormonales y genéticos. El crecimiento se evaluó de acuerdo con las tablas de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud, utilizando puntajes Z de altura, velocidad de crecimiento y niveles de GH y factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), edad ósea y altura final prevista, tiempo de tratamiento y dosis de GH. El análisis estadístico fue descriptivo. **Resultados:** Entre 18 pacientes con RASOpatías, seis recibieron tratamiento con GH para baja estatura, todos varones. Las variantes genéticas incluyeron PTPN11, BRAF y KRAS. Se observaron aumentos significativos en la velocidad de crecimiento durante el primer y segundo año de tratamiento, junto con una mejora progresiva en la puntuación Z de talla, con una ganancia promedio de +1,18 al final del seguimiento. La mejor respuesta al tratamiento se asoció con el inicio temprano de la terapia, la deficiencia de GH y un estado nutricional adecuado, mientras que las comorbilidades clínicas y la insensibilidad parcial a la GH limitaron la ganancia de talla. **Conclusiones:** El tratamiento con GH promovió una mejoría en el crecimiento lineal en pacientes con rasopatías, con respuestas variables. Los hallazgos refuerzan la necesidad de una indicación individualizada y un seguimiento longitudinal para optimizar los resultados terapéuticos.

Palabras clave: Síndrome de Noonan. Quinasas Activadas por Mitógenos. Hormona del Crecimiento. Talla Baja. Insensibilidad Parcial a la GH.

1 INTRODUÇÃO

O termo RASopatia foi criado com o objetivo de descrever, um grupo de síndromes genéticas, nas quais os indivíduos têm variantes patogênicas na linhagem germinativa em componentes da via RAS/proteína quinase ativada por mitógeno (RAS/MAPK), herdadas principalmente de forma autossômica dominante (Alfieri *et al.*, 2021).

Uma das principais características das RASopatias é a baixa estatura proporcional de início pós-natal. (Rodrigues; Gaete; Cassorla, 2021). A taxa de crescimento apresenta redução já no primeiro ano de vida, período em que se observa diminuição nos desvio-padrão (DP) nos escores de altura (Croonen *et al.*, 2018). Embora a fisiopatologia da baixa estatura em pacientes com RASopatias ainda não seja completamente elucidada, acredita-se que sua origem seja multifatorial, com resposta variável aos testes de estimulação do hormônio do crescimento (GH) (Sodero *et al.*, 2023).

O tratamento com hormônio do crescimento recombinante (rhGH) foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em 2007 para Síndrome de Noonan. Posteriormente, em 2020, a European Medicines Agency (EMA) também autorizou o uso de rhGH. Países como Brasil, Israel, Filipinas, Japão, Coreia do Sul e Suíça também aprovaram o uso terapêutico para essa condição (Malaquias; Jorge, 2021)

O presente estudo tem como objetivo avaliar os dados do crescimento em indivíduos com diagnóstico molecular confirmado para RASopatias que realizaram tratamento com hormônio do crescimento (GH) em um ambulatório de hospital terciário no Nordeste brasileiro.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um descritivo e longitudinal realizado nos ambulatórios (Genética Médica e Endocrinologia Pediátrica) de um hospital terciário no município de Fortaleza, realizado após consentimento informado e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa local (CAEE 90052225.0.0000.5045).

Foram coletados dados de prontuários e transcritos para questionário com informações como nome dos pacientes, sexo, idade, variante genética, altura, altura final, previsão de altura final, escore-z para altura, tempo de tratamento, dose do hormônio do crescimento, previsão de altura final, velocidade de crescimento, pico de hormônio do crescimento (GH), fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), idade óssea.

O crescimento dos pacientes foi avaliado segundo as curvas da Organização Mundial da Saúde (OMS). Os dados foram registrados na plataforma RedCap® e analisados no software Jamovi®

utilizando estatísticas descritivas, incluindo frequências, porcentagens, média, mediana e desvio-padrão.

2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Para a seleção da amostra, foram adotados critérios de elegibilidade específicos. Incluíram-se indivíduos com diagnóstico clínico e confirmação molecular de RASopatia, atendidos na instituição-alvo, independentemente da faixa etária, que realizaram tratamento com hormônio do crescimento. Excluíram-se os prontuários com informações clínicas incompletas, ausência de confirmação genética da síndrome.

3 RESULTADOS

Em um grupo de 18 participantes com diagnóstico molecular confirmado de RASopatias, acompanhados em ambulatório de um hospital terciário, foram identificados seis indivíduos em tratamento com hormônio do crescimento (GH) por baixa estatura. Destes, quatro encontravam-se em uso do GH no momento da análise e dois já haviam concluído o tratamento por terem atingido sua altura final. Todos os indivíduos eram do sexo masculino. Em relação às variantes genéticas, quatro eram portadores de mutações em *PTPN11*, um em *BRAF* e outro em *KRAS*.

Neste estudo, também foram avaliados outros parâmetros clínico-laboratoriais. A média do pico de hormônio do crescimento nos testes de estímulo foi de 7,25 ng/mL. Dois participantes apresentaram pico < 5 ng/mL (deficiência de GH), três apresentaram valores entre 5 e 10 ng/mL, e um participante apresentou pico superior a 10 ng/mL. A idade óssea média observada antes do tratamento foi de $5,8 \pm 1,6$ anos

O tratamento com hormônio do crescimento foi realizado com dose média de 0,034 mg/kg/dia no início e na avaliação final era de 0,043 mg/kg/dia. A concentração média de IGF-1, pré-tratamento, foi de 116 ng/mL. O tempo médio de uso da terapia com GH foi de 4 anos e 2 meses. Os participantes com maior duração de tratamento permaneceram em uso contínuo por 12 anos, no qual já concluiu o tratamento e 3,8 anos ainda em terapia vigente. Enquanto os indivíduos com menor tempo de tratamento encontravam-se ainda em uso do GH no momento da análise, com duração de 1,1 e 2 anos, respectivamente.

Na avaliação pré-tratamento, os indivíduos apresentavam idade média de $8,73 \pm 3,72$ anos (mediana: 7,85), estatura média de 106 ± 13 cm e escore-Z de estatura de $-4,23 \pm 0,62$. A velocidade de crescimento média nesse período foi de $3,73 \pm 1,96$ cm/ano. O escore-Z médio da previsão de

estatura final foi de $-3,19 \pm 1,3$, correspondendo a uma altura final média estimada de $153,1 \pm 9,5$ cm.

Após o primeiro ano de tratamento com GH, a idade média passou para $9,81 \pm 3,42$ anos. Observou-se aumento da estatura média para 114 ± 12 cm, com melhora do escore-Z para $-3,38 \pm 1,70$. Houve incremento da velocidade de crescimento, que atingiu $7,15 \pm 1,79$ cm/ano.

No segundo ano de seguimento, a idade média foi de $10,78 \pm 2,48$ anos, e a estatura média alcançou $117,5 \pm 6,5$ cm, correspondendo a um escore-Z de $-3,14 \pm 1,32$. A velocidade de crescimento nesse período foi de $6,72 \pm 1,40$ cm/ano, mantendo-se superior à observada no período pré-tratamento.

Na avaliação final, os indivíduos apresentaram idade média de $14,4 \pm 5,6$ anos e estatura média de 133 ± 15 cm (mediana: 130 cm). O escore Z de estatura foi de $-3,05 \pm 1,38$, representando uma melhora média de 1,18 em relação ao início do tratamento. Dois dos seis participantes já haviam alcançado a estatura final e, portanto, encerrado o tratamento com hormônio do crescimento. O escore -Z médio da previsão de estatura final foi de $-2,16 \pm 0,8$, e a estatura final prevista para os indivíduos ainda em tratamento foi de $158,8 \pm 11,2$ cm. Entre os indivíduos que concluíram a terapia, um superou a estatura final prevista, alcançando 157 cm em relação à previsão inicial de 153,5 cm, com melhora da escore-Z principalmente no estirão do crescimento sendo portador de mutação em *PTPN11*, enquanto o outro não atingiu a estatura prevista de 144,5 cm, apresentando altura final de 142 cm, associado à mutação em *KRAS*. Entre os participantes em vigência de tratamento os indivíduos 3 e 6 foram os que obtiveram melhor resposta de escore- Z com avanço de +1,97 e +2,06 demonstrado no gráfico 4, respectivamente.

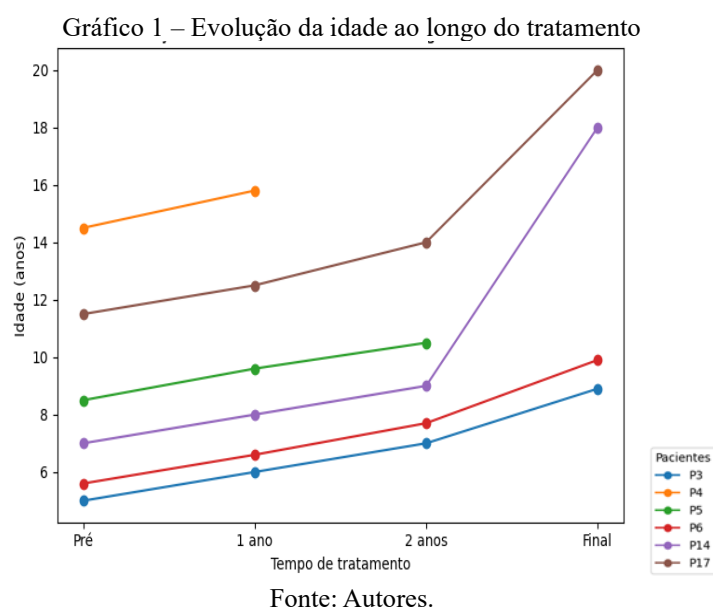
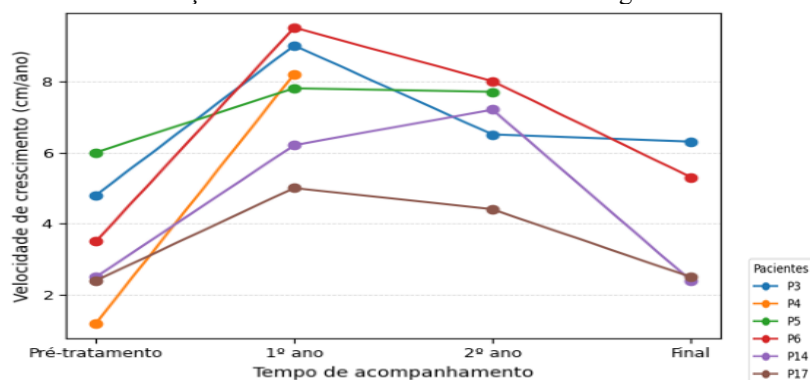
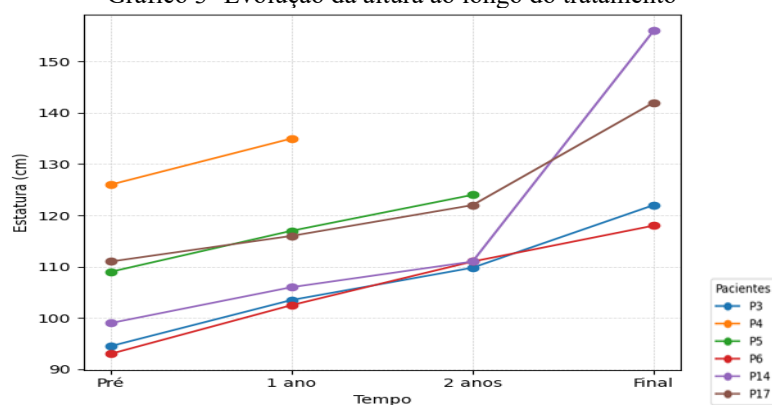


Gráfico 2- Evolução da velocidade de crescimento ao longo do tratamento



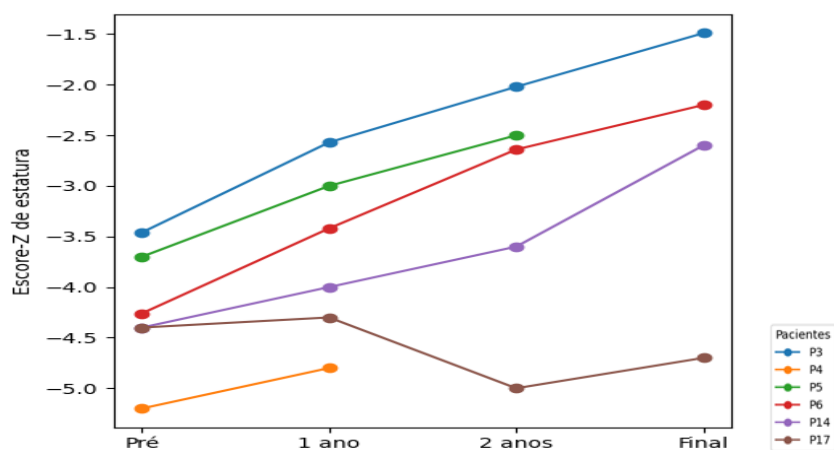
Fonte: Autores.

Gráfico 3- Evolução da altura ao longo do tratamento



Fonte: Autores.

Gráfico 4 – Evolução do escore-Z ao longo do tratamento



Fonte: Autores.

Tabela 1 – Dados antropométricos e laboratoriais dos pacientes com RASopatias em tratamento com hormônio do crescimento (n = 6)

Variáveis	Pré-tratamento	1º ano de GH	2º ano de GH	Avaliação final
Idade (anos)	8,73 ± 3,72 (mediana 7,85)	9,81 ± 3,42	10,78 ± 2,48	14,4 ± 5,6
Estatuta (cm)	106 ± 13	114 ± 12	119,2 ± 6,5	133 ± 15 (mediana 130)
Escore Z de estatura	-4,23 ± 0,62	-3,38 ± 1,70	-3,14 ± 1,32	-3,05 ± 1,38
Velocidade de crescimento (cm/ano)	3,73 ± 1,96	7,15 ± 1,79	6,72 ± 1,40	—
Idade óssea (anos)	5,8 ± 1,6	—	—	—
Pico de GH (ng/mL)	7,25 (média)	—	—	—
IGF-1 (ng/mL)	116 (média)	—	—	—
Dose de GH (mg/kg/dia)	0,033	—	—	0,043
Tempo de uso do GH	—	—	—	4 anos e 2 meses (média)
Previsão de estatura final (Z)	-3,19 ± 1,3*	—	—	-2,16 ± 0,8*
Estatuta final prevista (cm)	153,1 ± 9,5*	—	—	158,8 ± 11,2*

* Referente aos indivíduos ainda em vigência de tratamento.

Fonte: Dados do próprio estudo (2025).

4 DISCUSSÃO

A utilização do hormônio do crescimento (GH) nas RASopatias merece análise criteriosa, diante da alta prevalência de baixa estatura e de distúrbios do crescimento, especialmente na síndrome de Noonan. A indicação terapêutica do GH deve considerar não apenas a gravidade do comprometimento estatural, mas também a heterogeneidade clínica e molecular uma vez que essas síndromes, principalmente a de Costellos e em menor proporção Cardiofaciocutânea e alguns subtipos de Noonan terem maior risco de neoplasias (Tamburrino et al., 2022; Carcavilla et al., 2021).

Embora ainda não esteja completamente elucidado, acredita-se que o principal mecanismo responsável pela baixa estatura pós-natal nas RASopatias esteja relacionado à insensibilidade ao hormônio do crescimento. Esses indivíduos, em geral, apresentam níveis reduzidos de IGF-1, secreção de GH frequentemente preservada e resposta atenuada ao tratamento com GH recombinante quando comparados a pacientes com deficiência clássica de GH. Tal mecanismo envolve a ativação constitutiva da via RAS/MAPK, a qual pode interferir negativamente na sinalização JAK/STAT, comprometendo a ação mesmo na presença de níveis normais ou elevados do hormônio do crescimento (Malaquias; Jorge, 2021; Wit; Luca, 2016). Esses achados são consistentes com os resultados do presente estudo, no qual apenas dois indivíduos apresentavam deficiência de GH, enquanto os demais exibiam secreção hormonal preservada, porém com níveis de IGF-1 abaixo da média para sexo e idade óssea.

A idade óssea atrasada é frequentemente observada em pacientes com RASopatias e constitui um marcador favorável de resposta inicial ao tratamento com hormônio do crescimento (GH);

entretanto, associa-se a menor ganho de estatura final, uma vez que pode ocorrer aceleração da maturação óssea ao longo da terapia (Sanchez Malo et al., 2024). A dose recomendada de GH para o tratamento das RASopatias varia de 0,023 a 0,034 mg/kg/dia (0,16–0,24 mg/kg/semana), administrada por via subcutânea, conforme diretrizes internacionais. Estudos, particularmente em pacientes com síndrome de Noonan, demonstram que essa posologia é segura e eficaz, com ajustes individualizados baseados na resposta clínica e nos níveis de IGF-1. Em casos de resposta parciais, doses de até 0,067 mg/kg/dia podem ser consideradas, não havendo evidências que sustentem o uso de doses superiores, corroborando com os resultados do presente estudo no qual inicialmente apresentou uma dose média de 0,033mg/kg/dia, aumentando no final para 0,043mg/kg/dia, devido a maioria dos participantes apresentarem insensibilidade parcial ao hormônio do crescimento (Grimberg et al., 2016; Sodero et al., 2023).

Em pacientes com RASopatias, a terapia com hormônio do crescimento (GH) está associada a aumento significativo da velocidade de crescimento, especialmente naqueles com deficiência comprovada de GH, com médias de 8 a 10 cm/ano no primeiro ano e de 6 a 7 cm/ano no segundo ano de tratamento (Tamborrino et al., 2015). Em contraste, pacientes com insensibilidade parcial ao GH apresentam respostas mais modestas, com velocidades médias de 4 a 7 cm/ano no primeiro ano e de 3 a 5 cm/ano no segundo ano (Kruijsen et al., 2025). No presente estudo, os pacientes com deficiência de GH apresentaram velocidade média de crescimento de 9,0 cm/ano no primeiro ano e de 7,25 cm/ano no segundo ano, em concordância com a literatura. Já os pacientes com insensibilidade parcial ao GH exibiram médias de 6,9 cm/ano no primeiro ano e de 5,9 cm/ano no segundo ano, divergindo apenas quanto à velocidade observada no segundo ano de tratamento.

Segundo Siklar et al. (2025), observou-se melhora significativa do escore Z de estatura entre o início e o término do tratamento com hormônio do crescimento (GH) em meninos, com ganho médio de $1,3 \pm 1,1$. Em Seok et al. (2020) relataram aumento de +1,42 no Z-score em um estudo no qual 22 dos 27 indivíduos tratados apresentavam mutação em *PTPN11*, com mediana de duração do tratamento de 6,4 anos. Em consonância com esses achados, Sodero et al. (2023) conduziram uma revisão de 43 estudos que avaliaram a eficácia e a segurança do GH na síndrome de Noonan, englobando 3.927 pacientes com idades entre 3 e 17,5 anos, caracterizados por ampla heterogeneidade clínica e genética. Nessa revisão, o tempo de tratamento variou de 1 a 14 anos, e o ganho no escore de desvio-padrão (SDS) da estatura oscilou entre 0,05 e 3,2 DP. Nesta pesquisa, a melhora do escore $-Z$ foi de + 1,18, valor compatível aos relatados na literatura, reforçando a consistência do efeito positivo do GH sobre o crescimento linear em pacientes com síndrome de Noonan.

Diversos fatores adversos podem comprometer a resposta ao tratamento com hormônio do crescimento (GH) em pacientes com RASopatias, incluindo insensibilidade parcial ao GH, início tardio da terapia, distúrbios puberais — particularmente puberdade tardia ou disfunção gonadal —, que prejudicam o estirão puberal e a estatura final, além de doenças endócrinas associadas, como disfunções tireoidianas, e comorbidades crônicas, entre elas cardiopatias congênitas e desnutrição (Reynolds et al., 2025; Tamborrino et al., 2024; Patti et al., 2023; Dahlgren; Noordam, 2022). Na coorte presente, o único indivíduo que apresentou piora do escore-Z de estatura, de $-4,40$ para $-4,73$, apesar do uso de GH em doses adequadas, apresentava miocardiopatia hipertrófica, insensibilidade parcial ao GH, desnutrição e hipogonadismo secundário à atrofia testicular. Em contraste, os dois participantes que demonstraram maior incremento no Z-score de $(+2,06)$ e $(+1,97)$ respectivamente, apresentavam deficiência de GH, e iniciaram o tratamento precocemente, ambos aos 5 anos, fatores reconhecidamente associados a melhor resposta à terapia hormonal. No que se refere ao genótipo, não há consenso de que mutações em *PTPN11* estejam associadas a menor resposta ao tratamento com GH, apesar de essa ser a variante genética mais prevalente entre as RASopatias (Siklar et al., 2025).

5 CONCLUSÃO

O uso do hormônio do crescimento (GH) em indivíduos com RASopatias e diagnóstico molecular confirmado demonstrou efeito favorável sobre o crescimento linear, evidenciado pelo aumento da velocidade de crescimento e pela melhora do escore Z de estatura ao longo do acompanhamento. Os resultados sugerem que o início precoce da terapia, a presença de deficiência de GH e o adequado estado nutricional estão associados a melhor resposta ao tratamento, enquanto comorbidades clínicas relevantes, insensibilidade parcial ao GH, distúrbios puberais e outras alterações endócrinas podem limitar o ganho estatural, mesmo diante de posologia adequada.

Assim, a indicação do GH em pacientes com RASopatias deve ser individualizada, com monitoramento criterioso da resposta terapêutica e da ocorrência de possíveis efeitos adversos. Estudos longitudinais, com amostras maiores e seguimento até a estatura final, são necessários para elucidar os fatores determinantes da variabilidade da resposta ao GH e aprimorar as estratégias terapêuticas nesse grupo clinicamente e geneticamente heterogêneo.

Entre as limitações deste estudo destacam-se o pequeno tamanho amostral, proveniente de um único centro terciário, com potencial viés de seleção, o diagnóstico tardio de alguns indivíduos com RASopatias e a limitada disponibilidade de testes genéticos, o que pode restringir a identificação dessas síndromes.

REFERÊNCIAS

ALFIERI, Paolo et al. Manic and depressive symptoms in children diagnosed with Noonan syndrome. *Brain Sciences*, v. 11, n. 2, p. 233, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/brainsci11020233>. Acesso em: 18 mar. 2025.

CARCAVILLA, A. et al. Genotypic findings in Noonan and non-Noonan RASopathies and patient eligibility for growth hormone treatment. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, n. 15, p. 5003, 2023. DOI: 10.3390/jcm12155003.

CROONEN, E. A. et al. Growth in the first year in children with Noonan syndrome: associated with nutritional problems? *American Journal of Medical Genetics Part A*, v. 176, p. 951–958, 2018. DOI: 10.1002/ajmg.a.38794.

DAHLGREN, J.; NOORDAM, C. Growth, endocrine features, and growth hormone treatment in Noonan syndrome. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, n. 7, p. 2034, 2022.

GRIMBERG, A. et al. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents. *Hormone Research in Paediatrics*, v. 86, n. 6, p. 361–397, 2016. DOI: 10.1159/000452150.

KRUIJSEN, A. R.; WIT, J. M.; DE GROOTE, K.; PUNT, L. D.; VAN TROTSSENBURG, A. S. P.; PIJNENBURG-KLEIZEN, K. J.; BOCCA, G.; BERKENBOSCH, L.; VAN SETTEN, P. A.; CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN, H. L.; VAN DER KAAY, D. C. M.; SCHOTT, N.; VAN TELLINGEN, V.; VAN MIL, E. G. A. H.; VAN DER HEYDEN, J. C.; BRANDSMA, A. E.; HENDRIKS, Y.; LOSEKOOT, M.; VAN DUYNENVOORDE, H. A.; HOKKEN-KOELEGA, A. C. S.; RENES, J. S.; DE BRUIN, C.; JOUSTRA, S. D. Growth hormone treatment adjusted for growth hormone sensitivity in idiopathic short stature. *European Journal of Endocrinology*, Oxford, v. 193, n. 1, p. 156–166, 2025. DOI: 10.1093/ejendo/lvaf137.

MALAQUIAS, A. C.; JORGE, A. A. L. Activation of the MAPK pathway (RASopathies) and partial growth hormone insensitivity. *Molecular and Cellular Endocrinology*, v. 519, p. 111040, 2021. DOI: 10.1016/j.mce.2020.111040.

MALAQUIAS, A. C.; LIMA, A. A.; DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE ENDOCRINOLOGIA DA SPSP. Síndrome de Noonan e tratamento com hormônio de crescimento recombinante humano (rhGH). São Paulo: SPSP, 2021.

PATTI, G. et al. Abnormalities of pubertal development and gonadal function in Noonan syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, v. 14, p. 1213098, 2023. DOI: 10.3389/fendo.2023.1213098.

REYNOLDS, G. et al. Update on the clinical and molecular characterization of Noonan syndrome and other RASopathies: a retrospective study and systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, n. 8, p. 3515, 2025.

RODRÍGUEZ, F.; GAETE, X.; CASSORLA, F. Etiology and treatment of growth retardation in Noonan syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, v. 12, p. 691240, 2021. DOI: 10.3389/fendo.2021.691240.

SÁNCHEZ MALO, M. J. et al. Importance of growth factors and bone maturation ratio in the response to growth hormone therapy. *Endocrine Practice*, v. 30, n. 1, p. 57–63, 2024. DOI: 10.1016/j.eprac.2023.10.131.

SEOK, Eun Mi et al. Effectiveness of growth hormone therapy in children with Noonan syndrome. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, v. 25, n. 3, p. 182–186, 2020. DOI: 10.6065/apem.1938154.

ŞIKLAR, Zeynep et al. Evaluation of growth characteristics and final height in Noonan syndrome cases treated with growth hormone. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, v. 17, n. 1, p. 76–86, 2025. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2024.2024-7-3.

SODERO, G. et al. Efficacy and safety of growth hormone therapy in children with Noonan syndrome. *Growth Hormone & IGF Research*, v. 69–70, p. 101532, 2023. DOI: 10.1016/j.ghir.2023.101532.

TAMBURRINO, F. et al. Endocrinological manifestations in RASopathies. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, v. 190, n. 4, p. 471–477, 2022. DOI: 10.1002/ajmg.c.32013.

TAMBURRINO, F. et al. Response to long-term growth hormone therapy in patients affected by RASopathies and growth hormone deficiency. *American Journal of Medical Genetics Part A*, v. 167A, n. 11, p. 2786–2794, 2015. DOI: 10.1002/ajmg.a.37260.

TAMBURRINO, F. et al. Impact of pubertal timing on growth progression and final height in subjects affected by RASopathies. *Frontiers in Endocrinology*, v. 15, p. 1531545, 2024. DOI: 10.3389/fendo.2024.1531545.

WIT, J. M.; DE LUCA, F. Atypical defects resulting in growth hormone insensitivity. *Growth Hormone & IGF Research*, v. 28, p. 57–61, 2016. DOI: 10.1016/j.ghir.2015.11.005