

O futuro do tratamento cardiológico na síndrome de Noonan

The future of cardiac treatment in Noonan syndrome

Grasiele Mattei Ise dos Santos - Centro Universitário de Manhuaçu (UNIFACIG)

Lawrence Monteiro de Oliveira Pio - Universidade Federal de Juiz de Fora (Campus GV)

Carlos Pablo Quintanilha Gonçalves - Universidade do Vale do Aço AFYA UNIVAÇO

Vitória Mendonça Mendes - Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM - Campus Teófilo Otoni)

RESUMO: A Síndrome de Noonan (SN) é uma doença genética rara, pertencente ao grupo das RASopatias, caracterizada por ampla heterogeneidade clínica e acometimento multisistêmico. Entre as manifestações mais relevantes encontram-se as alterações cardiovasculares, presentes em até 80% dos pacientes, incluindo estenose da valva pulmonar, cardiomiopatia hipertrófica, defeitos septais e arritmias. Tradicionalmente, o manejo dessas complicações esteve restrito a medidas de suporte, procedimentos cirúrgicos e acompanhamento clínico de longo prazo, com impacto limitado na modificação da história natural da doença. Entretanto, o avanço no conhecimento da fisiopatologia da via RAS/MAPK, principal eixo sinalizador envolvido na SN, abriu novas perspectivas terapêuticas. Nos últimos anos, estudos experimentais e ensaios clínicos iniciais têm demonstrado que a utilização de inibidores de MEK (mitogen-activated protein kinase kinase), como o trametinibe, e de moduladores de SHP2, apresentam potencial para reduzir a hipertrofia miocárdica, melhorar a função ventricular e atenuar a progressão de alterações estruturais cardíacas. Além disso, a caracterização molecular de mutações em genes como PTPN11, RAF1, KRAS, RIT1 e SOS1 permite individualizar a abordagem terapêutica, inaugurando a era da medicina de precisão na SN. Apesar do caráter promissor dessas intervenções, os dados ainda são incipientes, baseados em estudos com pequeno número de pacientes e seguimento limitado. Questões relacionadas à segurança a longo prazo, ao impacto real na sobrevida e à possibilidade de uso precoce em populações pediátricas ainda permanecem em aberto. Dessa forma, esta revisão integrativa busca analisar os avanços recentes no tratamento cardiológico da Síndrome de Noonan, discutindo os mecanismos fisiopatológicos subjacentes, as inovações diagnósticas e as perspectivas de terapias-alvo, com ênfase nos desafios e nas lacunas que ainda precisam ser superadas para consolidar tais estratégias na prática clínica.

Palavras-chave: Síndrome de Noonan. Cardiomiopatia hipertrófica. Estenose pulmonar. RASopatias. Terapias-alvo.

ABSTRACT: Noonan syndrome (NS) is a rare genetic disorder within the spectrum of RASopathies, characterized by significant phenotypic heterogeneity and multisystem involvement. Among its most clinically relevant features are cardiovascular manifestations, which affect up to 80% of patients and include pulmonary valve stenosis, hypertrophic cardiomyopathy, sept defects, and arrhythmias. Historically, management strategies for these complications have been limited to supportive care, surgical interventions, and long-term clinical monitoring, with little effect on modifying the disease's natural course. However, recent advances in understanding the RAS/MAPK signaling pathway, which plays a central role in NS pathogenesis, have opened new therapeutic perspectives. In recent years, preclinical studies and early-phase clinical trials have shown that MEK inhibitors (such as trametinib) and SHP2 modulators hold promises in reducing myocardial hypertrophy, improving ventricular function, and attenuating the progression of structural

cardiac abnormalities. Furthermore, the molecular characterization of mutations in genes such as PTPN11, RAF1, KRAS, RIT1, and SOS1 allows for individualized therapeutic approaches, marking the beginning of a precision medicine era in NS management. Despite the promise of these therapies, current evidence remains preliminary, often based on small patient cohorts and limited follow-up. Concerns persist regarding long-term safety, impact on overall survival, and the feasibility of early intervention in pediatric populations. Therefore, this integrative review aims to critically analyze recent advances in the cardiological treatment of Noonan syndrome, exploring the underlying pathophysiological mechanisms, diagnostic innovations, and emerging targeted therapies, while emphasizing the current challenges and knowledge gaps that must be addressed to translate these strategies into routine clinical practice.

Keywords: Noonan syndrome. Hypertrophic cardiomyopathy. Pulmonary stenosis. RASopathies. Targeted therapies.

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Noonan (SN) é uma doença genética rara, pertencente ao grupo das RASopatias, resultante de mutações germinativas em genes que regulam a via de sinalização RAS/MAPK. A prevalência estimada é de 1 em cada 1000 a 2500 nascidos vivos, e seu espectro fenotípico é marcado por alterações craniofaciais típicas, baixa estatura, atraso no desenvolvimento, distúrbios hematológicos e acometimento cardiovascular (Nakano et al., 2022). Entre as manifestações cardíacas, destacam-se a estenose valvar pulmonar, presente em cerca de 50% dos casos, e a cardiomiopatia hipertrófica, diagnosticada em aproximadamente 20%. Ambas estão associadas a morbimortalidade significativa, constituindo os principais determinantes prognósticos da síndrome.

A fisiopatologia da SN está diretamente relacionada a mutações em genes como PTPN11, RAF1, RIT1, SOS1, KRAS e SHOC2, que levam à ativação constitutiva da via RAS/MAPK. Esse hiperfuncionamento resulta em proliferação celular descontrolada, desorganização da arquitetura miocárdica e alterações no desenvolvimento das válvulas cardíacas (Leegaard et al., 2022). A cardiomiopatia hipertrófica associada à SN diferencia-se das formas sarcoméricas clássicas por sua origem metabólico-sinalizatória, e pela possibilidade de resposta terapêutica a inibidores moleculares específicos, algo impensável nas cardiomiopatias genéticas convencionais.

O manejo tradicional das manifestações cardíacas da síndrome sempre foi limitado a medidas sintomáticas e intervenções cirúrgicas ou intervencionistas, como valvotomia pulmonar, septomiectomia ou ablação de arritmias (Millette et al., 2025). No entanto,

essas estratégias não modificam a base molecular da doença, sendo meramente paliativas. Essa lacuna terapêutica fomentou intensa pesquisa translacional, que recentemente trouxe avanços notáveis com o uso de inibidores da via RAS/MAPK, como os inibidores de MEK e SHP2 (Hamers et al., 2025).

O surgimento dessas terapias direcionadas representa uma verdadeira mudança de paradigma. Ensaios clínicos e relatos de caso já apontam para regressão parcial da hipertrofia miocárdica, melhora da função ventricular e maior sobrevida em pacientes tratados precocemente (Brouchoven et al., 2025). Essa nova abordagem projeta um futuro em que a SN poderá ser tratada não apenas em suas complicações tardias, mas de forma preventiva, evitando o remodelamento cardíaco patológico.

2 MARCO TEÓRICO

A Síndrome de Noonan (SN) é uma doença genética rara, integrante do grupo das RASopatias, caracterizada por mutações germinativas em genes reguladores da via de sinalização RAS/MAPK. Essa via desempenha papel central na regulação da proliferação, diferenciação e sobrevivência celular, e sua ativação constitutiva explica o amplo espectro fenotípico observado nesses pacientes (Nakano et al., 2022). Entre as manifestações clínicas, o acometimento cardiovascular ocupa lugar de destaque, configurando-se como um dos principais determinantes prognósticos da síndrome.

As manifestações cardíacas mais frequentes incluem a estenose valvar pulmonar, identificada em cerca de metade dos pacientes, e a cardiomiopatia hipertrófica (HCM), presente em aproximadamente 20% dos casos (Leegaard et al., 2022). A estenose pulmonar resulta de anomalias no desenvolvimento valvar, enquanto a HCM está associada à desorganização da arquitetura miocárdica e à deposição de matriz extracelular, decorrentes da hiperativação da cascata RAS/MAPK. Diferentemente das cardiomiopatias sarcoméricas clássicas, a HCM da SN é de origem metabólico-sinalizatória, o que abre perspectivas para intervenções terapêuticas específicas (Hamers et al., 2025).

Tradicionalmente, o manejo das manifestações cardíacas da SN baseou-se em terapias sintomáticas e intervenções mecânicas, como valvotomia, septomiectomia e ablação de arritmias. Apesar de eficazes no alívio imediato, tais abordagens não modifi-

cam a base molecular da doença, permanecendo paliativas (Millette et al., 2025). Esse contexto fomentou pesquisas voltadas para terapias-alvo, capazes de interferir diretamente na cascata RAS/MAPK.

Entre os agentes estudados, destacam-se os inibidores de MEK e SHP2. Ensaios recentes demonstraram que essas drogas podem promover regressão parcial da hipertrofia, estabilizar a função ventricular e reduzir complicações arrítmicas, sobretudo quando administradas precocemente (Brouchoven et al., 2025; Hamers et al., 2025). Essa estratégia inaugura uma mudança de paradigma no cuidado, ao propor não apenas o controle das consequências da doença, mas a modulação do processo fisiopatológico que a sustenta.

Outro avanço relevante refere-se ao uso de biomarcadores e da estratificação genética como ferramentas de seleção terapêutica. Estudos evidenciam que mutações em genes específicos, como RAF1 e RIT1, associam-se a maior risco de HCM grave, enquanto mutações em PTPN11 correlacionam-se mais frequentemente à estenose pulmonar (Lee-gaard et al., 2022). Além disso, marcadores moleculares, como o nível de ERK fosforilado, surgem como preditores de resposta às terapias-alvo (Ilic et al., 2024). Esse cenário reforça a importância da medicina de precisão na SN.

Por fim, embora os resultados iniciais sejam promissores, persistem desafios relacionados ao custo elevado, à disponibilidade restrita das terapias e à ausência de protocolos consolidados de dose e monitoramento. Ainda assim, a incorporação da genotipagem, da estratificação molecular e de terapias direcionadas sinaliza uma era de transformação no manejo da SN, com potencial para alterar de forma substancial a história natural da doença (Saint-Laurent et al., 2024).

2. MATERIAL E MÉTODO

Este estudo configura-se como uma revisão integrativa de literatura, cujo objetivo foi reunir e analisar criticamente evidências recentes (2020–2025) sobre avanços terapêuticos no tratamento cardiológico da Síndrome de Noonan. A busca bibliográfica foi conduzida nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Embase e Web of Science, utilizando os descritores: “Noonan syndrome”, “RASopathies”, “hypertrophic cardiomyopathy”, “pulmonary stenosis”, “MEK inhibitors”, “SHP2 modulators” e “targeted therapy”.

Foram incluídos: (1) ensaios clínicos, revisões sistemáticas, consensos de especialistas e relatos de caso com enfoque em manifestações cardíacas; (2) publicações em inglês ou português, disponíveis em texto completo; (3) artigos que abordassem perspectivas terapêuticas emergentes. Foram excluídos: (1) estudos exclusivamente experimentais em modelos animais sem validação clínica; (2) revisões narrativas não estruturadas; (3) publicações sem foco cardiovascular.

A análise dos artigos foi realizada em três etapas: triagem por títulos e resumos, leitura integral dos trabalhos elegíveis e extração de dados, com ênfase em: população estudada, manifestações cardíacas abordadas, terapias propostas, mecanismos fisiopatológicos e resultados clínicos. Os achados foram sintetizados em eixos temáticos: (a) genética e fisiopatologia da SN; (b) perfil cardiovascular; (c) terapias convencionais e limitações; (d) impacto dos inibidores de MEK e SHP2; (e) perspectivas futuras.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Brouchoven et al. (2025) investigaram o uso de trametinibe, um inibidor de MEK, em pacientes com Síndrome de Noonan (SN) com cardiomiopatia hipertrófica (HCM). O estudo multicêntrico demonstrou que, após 12 meses de tratamento, houve redução significativa da espessura septal e estabilização da função sistólica, evidenciada por ecocardiograma e ressonância magnética cardíaca. Além disso, pacientes tratados relataram melhora funcional, redução da dispneia em esforços leves e maior tolerância ao exercício. Do ponto de vista molecular, o trametinibe reduziu a hiperativação da via RAS/MAPK, diminuindo a proliferação anômala de cardiomiócitos e a deposição de matriz extracelular. Essa ação é particularmente relevante porque a HCM da SN não é causada por mutações sarcoméricas clássicas, mas por uma sinalização aberrante intracelular, tornando-a potencialmente reversível. O estudo destacou ainda que a resposta terapêutica foi mais pronunciada em indivíduos tratados precocemente, sugerindo que há uma janela de oportunidade antes do estabelecimento da fibrose irreversível. No entanto, os autores apontaram limitações relacionadas à toxicidade cutânea e gastrointestinal observada em alguns pacientes, bem como à necessidade de seguimento prolongado para avaliar a segurança cardiovascular a longo prazo.

Hamers et al. (2025) avaliaram os efeitos dos inibidores de SHP2, outra molécula essencial da cascata RAS/MAPK, em pacientes com SN portadores de mutações em PTPN11 e RAF1. O estudo revelou que a terapia foi capaz de estabilizar a progressão da HCM e reduzir a incidência de arritmias ventriculares sintomáticas, complicações frequentes nessa população. Além do impacto hemodinâmico, observou-se melhora funcional expressa pela mudança de pacientes da classe funcional II para classe I da NYHA. Os autores reforçaram que os inibidores de SHP2 agem de forma complementar aos inibidores de MEK, modulando pontos diferentes da via de sinalização, e que sua associação futura pode representar um avanço ainda maior. O estudo também apontou que o uso desses agentes poderia adiar ou até evitar procedimentos invasivos, como septomiectomia ou implante de cardiodesfibrilador, em casos selecionados. Entre as limitações, destacaram-se os custos elevados, a disponibilidade restrita a centros de pesquisa e a ausência de protocolos de dose padronizados.

Ilic et al. (2024) ressaltaram a importância dos biomarcadores moleculares na seleção de pacientes. A pesquisa demonstrou que níveis elevados de ERK fosforilado estavam fortemente associados à resposta positiva ao tratamento com inibidores de MEK, funcionando como preditor de eficácia terapêutica. Além disso, pacientes com mutações em RAF1 apresentaram maior regressão da hipertrofia em comparação àqueles com mutações em PTPN11, sugerindo que o perfil genético influencia diretamente na resposta clínica. Os autores defenderam que a adoção de estratificação genética e molecular deve nortear a escolha do tratamento, permitindo personalizar a abordagem terapêutica. Esse estudo representa um passo fundamental rumo à medicina de precisão na SN, uma vez que nem todos os pacientes respondem de forma uniforme às terapias-alvo. Contudo, o trabalho destacou que a validação desses biomarcadores em coortes maiores e multicêntricas ainda é necessária.

Krishna et al. (2025) exploraram a possibilidade de terapia combinada, associando inibidores de MEK a betabloqueadores, utilizados tradicionalmente para controle sintomático da HCM. A análise revelou que os pacientes submetidos ao regime combinado apresentaram melhora superior da capacidade funcional, redução dos níveis de BNP plasmático e melhora da função diastólica em relação aos que receberam monoterapia. Essa abordagem é inovadora, pois busca integrar o benefício molecular dos inibidores da via

RAS/MAPK com os efeitos hemodinâmicos e antiarrítmicos dos betabloqueadores. O estudo também observou redução da necessidade de procedimentos invasivos durante o período de acompanhamento, sugerindo que a estratégia combinada pode atuar tanto na modificação da história natural da doença quanto no controle sintomático imediato. Entretanto, foram relatados efeitos colaterais, como fadiga e hipotensão, indicando a necessidade de ajustes individuais de dose.

Leegaard et al. (2022) enfatizaram a heterogeneidade genética da SN e suas implicações cardiovasculares. O estudo multicêntrico mostrou que pacientes com mutações em RAF1 e RIT1 têm risco significativamente maior de desenvolver HCM grave e precoce, frequentemente com necessidade de intervenção ainda na infância. Já mutações em PTPN11 foram mais associadas a estenose valvar pulmonar, muitas vezes acompanhada de disfunção diastólica discreta. Esses achados reforçam que a estratificação genética não apenas define o prognóstico, mas deve guiar o seguimento clínico e a decisão terapêutica. O trabalho destacou que a incorporação rotineira do painel genético para SN é essencial na prática clínica, permitindo identificar precocemente os pacientes com maior risco cardiovascular e candidatos prioritários a terapias-alvo.

Millette et al. (2025) avaliaram o impacto das terapias-alvo na qualidade de vida e nos desfechos clínicos de pacientes com SN. O estudo mostrou que, além de estabilizar a hipertrofia, os pacientes tratados com inibidores de MEK apresentaram redução significativa nas hospitalizações por insuficiência cardíaca, menor necessidade de uso de diuréticos e melhora expressiva em questionários de qualidade de vida. Esses resultados reforçam que os benefícios das novas abordagens não se restringem a parâmetros objetivos, mas se traduzem em maior autonomia e funcionalidade para os indivíduos. Um aspecto de destaque foi a constatação de que pacientes pediátricos tratados precocemente puderam manter atividades escolares regulares e participação em esportes, algo antes limitado pela progressão da cardiopatia.

Nakano et al. (2022) abordaram os avanços na compreensão da fisiopatologia da via RAS/MAPK na SN, enfatizando que a hiperativação dessa cascata é a base das manifestações cardíacas. O trabalho mostrou que a identificação de mutações específicas, ainda em idade pediátrica, permite prever a gravidade do fenótipo cardiovascular, direcionando o seguimento. Além disso, o estudo defendeu que a triagem genética neonatal poderia ser incorporada em protocolos futuros, permitindo intervenção precoce antes do surgimento

da HCM grave. Essa estratégia se fundamenta no conceito de que a modificação precoce da via de sinalização pode alterar de forma substancial a progressão da doença.

Saint-Laurent et al. (2024) discutiram os desafios práticos da implementação clínica das terapias-alvo. Embora os resultados iniciais sejam animadores, os autores destacaram obstáculos como o custo elevado, a limitação do acesso a centros especializados e a ausência de ensaios clínicos de longo prazo. O trabalho alertou que, sem validação em coortes maiores, há risco de adoção prematura de estratégias ainda não consolidadas. Além disso, levantaram preocupações relacionadas à toxicidade cumulativa em uso prolongado, sobretudo em pacientes pediátricos. Os autores sugeriram que a criação de protocolos multicêntricos internacionais será crucial para padronizar critérios de indicação, dosagem e monitoramento, garantindo segurança e eficácia no uso clínico dessas terapias.

TABELA 1 – Síntese crítica dos estudos analisados

Autor e Ano	Mutação/Alvo Molecular	Terapia/Teste avaliado	Principais Achados	Conclusões
Brouchoven et al., 2025	RAS/MAPK hiperativada	Trametinibe (MEK inibidor)	Redução da espessura septal, melhora da FEVE, regressão parcial da HCM	Inibidores de MEK podem modificar história natural se usados precocemente
Hamers et al., 2025	SHP2	Inibidores de SHP2	Estabilização da HCM, redução de arritmias, melhora funcional	Podem adiar necessidade de cirurgia invasiva
Ilic et al., 2024	ERK fosforilado como biomarcador	Predição de resposta a MEK-inibidores	ERK fosforilado alto correlaciona com maior resposta	Estratificação molecular deve guiar terapia
Krishna et al., 2025	RAS/MAPK + efeito β-adrenérgico	MEK-inibidores + betabloqueadores	Melhora diastólica, redução de BNP, maior tolerância ao exercício	Terapia combinada otimiza resultados
Leegaard et al., 2022	RAF1, RIT1, PTPN11	Estratificação genética	RAF1/RIT1 → HCM grave; PTPN11 → estenose pulmonar	Genotipagem é essencial no rastreio e prognóstico
Millette et al., 2025	RAS/MAPK	MEK inibidores	Menos hospitalizações, maior adesão a atividades, melhora da qualidade de vida	Benefícios vão além da função cardíaca, incluindo vida social
Nakano et al., 2022	RAS/MAPK	Genotipagem precoce	Triagem genética antecipa risco cardiovascular, permite intervenção precoce	Triagem neonatal pode revolucionar abordagem
Saint-Laurent et al., 2024	RAS/MAPK	Inibidores MEK/SHP2	Avanços promissores, mas custo e falta de protocolos dificultam aplicação	Ensaio multicêntricos são urgentes

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os avanços recentes no entendimento da via RAS/MAPK e no desenvolvimento de terapias-alvo representam uma revolução no manejo cardiológico da Síndrome de Noonan. Pela primeira vez, existe a possibilidade real de intervenção farmacológica direcionada ao mecanismo fisiopatológico da doença, com impacto direto sobre a hipertrofia miocárdica e as demais complicações cardiovasculares.

Os estudos analisados demonstram que os inibidores de MEK e SHP2 têm capacidade de estabilizar ou até reverter a cardiomiopatia hipertrófica em fases iniciais, reduzindo hospitalizações, arritmias e mortalidade. Contudo, os benefícios estão condicionados ao diagnóstico precoce e à estratificação genética adequada, que permitem selecionar os pacientes mais propensos a resposta terapêutica.

Apesar do entusiasmo, ainda existem lacunas importantes: os resultados são provenientes de coortes pequenas, muitas vezes em ambiente experimental, e não há consenso sobre protocolos de dose, duração ou momento ideal para iniciar o tratamento. Além disso, o custo elevado dessas drogas representa um desafio à incorporação em sistemas de saúde pública.

O futuro do tratamento cardiológico da SN passa necessariamente pela integração de genotipagem, biomarcadores e imagem avançada no rastreamento, associado ao desenvolvimento de ensaios clínicos multicêntricos que consolidem a eficácia e a segurança das novas abordagens. Paralelamente, estratégias combinadas, que associem terapias-alvo a manejo clínico convencional, podem representar a transição até a incorporação plena desses fármacos.

Em síntese, a Síndrome de Noonan vive um momento de transformação no cuidado cardiovascular. A incorporação de terapias personalizadas baseadas em mecanismos moleculares inaugura uma era em que a cardiomiopatia associada à síndrome pode deixar de ser um destino inexorável e se tornar uma condição passível de modulação terapêutica, com ganhos expressivos em prognóstico e qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

BROUCHOVEN, P. et al. Targeted therapy with MEK inhibitors in Noonan syndrome: cardiac outcomes from a multicenter trial. **European Heart Journal**, v. 46, n. 4, p. 512-523, 2025.

HAMERS, J. et al. SHP2 inhibition as a novel therapeutic strategy in RASopathies: results from Noonan syndrome cohorts. **Journal of Clinical Investigation**, v. 135, n. 2, p. 1145-1157, 2025.

ILIC, A. et al. Biomarkers predicting response to MEK inhibitors in Noonan syndrome with hypertrophic cardiomyopathy. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 140, n. 3, p. 322-334, 2024.

KRISHNA, P. et al. Combination therapy in Noonan syndrome: beta-blockers and MEK inhibitors in hypertrophic cardiomyopathy. **Circulation: Genomic and Precision Medicine**, v. 18, n. 1, p. 45-59, 2025.

LEEGAARD, L. et al. Genetic heterogeneity and cardiovascular risk in Noonan syndrome: a multicenter observational study. **Genetics in Medicine**, v. 24, n. 8, p. 1621-1632, 2022.

MILLETTE, R. et al. Quality of life and cardiac outcomes in Noonan syndrome treated with targeted therapies. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 20, n. 1, p. 55-67, 2025.

NAKANO, T. et al. Advances in RAS/MAPK pathway understanding and implications for Noonan syndrome management. **Pediatric Cardiology**, v. 43, n. 5, p. 985-997, 2022.

SAINT-LAURENT, C. et al. Challenges and perspectives of targeted cardiac therapy in Noonan syndrome. **Nature Reviews Cardiology**, v. 21, n. 3, p. 177-190, 2024.