



BACHARELADO EM MEDICINA

**ISABELLA KAROLYNNE ALVES DE MORAIS
SUSANE MARIA DE SANTANA BARROS**

**DIAGNÓSTICO PRECOCE DA SÍNDROME DE
HUTCHINSON-GILFORD: Uma Revisão de Literatura**

**JABOATÃO DOS GUARARAPES
2023**

**ISABELLA KAROLYNNE ALVES DE MORAIS
SUSANE MARIA DE SANTANA BARROS**

**DIAGNÓSTICO PRECOCE DA SÍNDROME DE
HUTCHINSON-GILFORD: Uma Revisão de Literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito para o
cumprimento da disciplina de TCC II,
para obtenção de título em Bacharel
em Medicina.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Adriana Vieira
Gomes

**JABOATÃO DOS GUARARAPES
2023**

DEDICATÓRIA

Susane Maria de Santana Barros

A Deus e a Virgem Santíssima, pelo dom da vida e por todas as graças concedidas.

Aos meus avôs, Gilberto e Angelúcia, e minha Mãe, Micheline, por todo amor, dedicação e esforço investido na minha formação.

Ao meu namorado, Manoel, pelo amor, companheirismo e apoio incondicional.

À minha prima Isis e ao meu filho de quatro patas Bruce, por todos os momentos de alegria que me proporcionam.

Aos meus tios, Michelaine, Milene e Gilberto, por todo carinho.

À minha sogra, Nirvana, por todo incentivo e afeto.

À minha Orientadora, Adriana Vieira Gomes, por todo auxílio, orientação e disponibilidade na conclusão deste trabalho.

Por fim, agradeço a minha dupla Isabella e a todos os meus professores e amigos que contribuíram na finalização dessa etapa.

DEDICATÓRIA

Isabella Karolynne Alves de Moraes

A Deus, pela minha vida, e por me permitir ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo dessa trajetória.

Aos meus avós: Maria Barbosa, José Alves, Severino Batista e Maria Beatriz (in memoriam).

Aos meus pais: Isabel Cristina e Josenildo Batista e meus irmãos: José Ialysson e Íris Karolaynne, que me incentivaram nos momentos difíceis e me ajudaram a perseverar na realização deste trabalho.

Ao meu namorado Geovane Rodrigues, que sempre esteve ao meu lado, agradeço por todo amor, zelo e compreensão a mim dedicados.

Aos amigos da graduação, especialmente à minha dupla Susane Maria, pela amizade e pelo apoio demonstrado ao longo de todo esse período.

À orientadora Adriana Vieira, por ter desempenhado tal função com dedicação e seriedade.

Às pessoas com quem convivi ao longo desses anos de curso, que me incentivaram e que certamente tiveram impacto na minha formação acadêmica.

À instituição de ensino AFYA Faculdade de Ciências Médicas Jaboatão dos Guararapes, essencial no meu processo de formação profissional, e por tudo o que aprendi ao longo desses anos.

SUMÁRIO

1. ARTIGO	08
1.1 INTRODUÇÃO	09
1.2 METODOLOGIA	13
1.3 RESULTADOS	14
1.4 DISCUSSÃO	24
1.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	27
REFERÊNCIAS	28
ANEXO 1: NORMAS DA REVISTA: <i>Brazilian Journal of Development</i>	31
ANEXO 2: INSTRUMENTO INTEGRADO PARA AVALIAÇÃO DE REVISÕES DE LITERATURA PROPOSTO POR SOARES E YONEKURA (2011)	34

FATORES QUE PERMITEM O DIAGNÓSTICO PRECOCE DA SÍNDROME DE HUTCHINSON-GILFORD: Uma Revisão de Literatura

FACTORS THAT ALLOW EARLY DIAGNOSIS OF HUTCHINSON-GILFORD SYNDROME: A Literature Review

Isabella Karolynne Alves de Moraes

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas AFYA

E-mail: isabellamoraes153@gmail.com

Susane Maria de Santana Barros

Graduanda em Medicina Instituição: Faculdade de ciências médicas AFYA

E-mail: susanemsb@gmail.com

Adriana Vieira Gomes

Professora Doutora em Genética Humana

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas AFYA Jabotão dos Guararapes

E-mail: adriana.gomes@afya.com.br

RESUMO: Segundo o Ministério da Saúde, estima-se que as doenças genéticas são a segunda maior causa de óbitos em crianças menores de 5 anos no Brasil. Nesse sentido, dá-se destaque a Síndrome de Hutchinson-Gilford ou progeria, doença autossômica dominante, caracterizada pelo desgaste celular acelerado. A Progeria exprime características fenotípicas específicas e atinge majoritariamente o sistema tegumentar, ósseo e cardiovascular. Seu tratamento possui apenas fins paliativos, uma vez que esta síndrome não tem terapêutica voltada para correção da causa primária da doença. Entende-se que sua ocorrência pouco frequente vem impulsionando altos índices de subdiagnósticos por imprecisão na detecção de seus sinais e sintomas clínicos. Objetivo: Identificar os sintomas que permitem o diagnóstico precoce da Síndrome de Hutchinson-Gilford. Metodologia: O presente estudo refere-se a uma Revisão Integrativa da Literatura. Sendo assim, foram pesquisados trabalhos sobre o tema em questão nas bases Medline e Lilacs, presentes na Biblioteca Virtual em Saúde. Através dos critérios de inclusão (artigos publicados em português e inglês entre 2003 e 2023, com textos disponibilizados na íntegra) e exclusão (artigos que não estiverem de acordo com o tema, duplicatas, editoriais, entrevistas, pesquisas de caráter histórico e revisões da literatura) foram selecionados 14 artigos examinados através do instrumento validado de Soares e Yonekura. Resultados/Discussão: Entre os sintomas de maior destaque evidencia-se os iniciais, sendo estes: alterações fenotípicas presentes na face e no crânio, observadas em 85,7% dos estudos: alopecia generalizada; presença de veias proeminentes no couro cabeludo; alterações no sistema tegumentar, seguidos de alterações antropométricas e ponderais. Foi possível identificar ainda que a vulnerabilidade à Progeria é universal. Observando-se também que embora a maior parte dos diagnósticos desta síndrome sejam realizados a partir de 1 ano de vida, se houvesse um conhecimento mais amplo sobre suas manifestações esta identificação seria possível desde os 6 meses. Considerações Finais: Acredita-se que os dados coletados neste estudo viabilizem a discussão e propagação dos fatores relacionadas a Progeria, contribuindo para a identificação precoce dos casos e para intervenções oportunas e

preventivas das complicações desta patologia.

Palavras-chave: PROGÉRIA. SÍNDROME DE HUTCHINSON-GILFORD. DIAGNÓSTICO PRECOCE.

ABSTRACT: According to the Ministry of Health (2021), it is estimated that genetic diseases are the second leading cause of death in children under 5 years of age in Brazil. In this sense, Hutchinson-Gilford Syndrome stands out, an autosomal dominant disease characterized by accelerated cellular wastage. Progeria expresses specific phenotypic characteristics and mainly affects the integumentary, bone and cardiovascular systems. Its treatment has only palliative purposes, since this syndrome has no therapy aimed at correcting the primary cause of the disease. It is understood that its infrequent occurrence has been driving high rates of underdiagnosis due to inaccuracy in detecting its clinical signs and symptoms. Objective: To identify the symptoms that allow the early diagnosis of Hutchinson-Gilford Syndrome. Methodology: The present study refers to an Integrative Literature Review. Therefore, works on the topic in question were searched in the Medline and Lilacs databases, present in the Virtual Health Library. Through the inclusion criteria (articles published in Portuguese and English between 2003 and 2023, with texts available in full) and exclusion (articles that are not in line with the theme, duplicates, editorials, interviews, historical research and literature reviews) 14 articles were selected and examined using the validated instrument by Soares and Yonekura (2011). Results/Discussion: Among the most prominent symptoms are the initial ones, which are: phenotypic changes present in the face and skull, observed in 85.7% of studies: generalized alopecia; presence of prominent veins on the scalp; changes in the integumentary system, followed by anthropometric and weight changes. It was also possible to identify that vulnerability to Progeria is universal. It should also be noted that although most diagnoses of this syndrome are made after 1 year of life, if there was broader knowledge about its manifestations, this identification would be possible from 6 months onwards. Final Considerations: It is believed that the data collected in this study facilitate the discussion and propagation of factors related to Progeria, contributing to the early identification of cases and timely and preventive interventions for the complications of this pathology.

KEYWORDS: PROGERIA. HUTCHINSON-GILFORD SYNDROME. EARLY DIAGNOSIS.

1 INTRODUÇÃO

Caracterizadas como patologias de importância singular na primeira infância, as doenças genéticas ocupam uma base significativa no perfil de morbimortalidade no Brasil e no mundo (SANTOS *et al*, 2020; SILVA *et al*, 2021). Segundo dados de França (2016) e do Ministério da Saúde (2021) estima-se que estas patologias sejam, dentro da categoria de anomalias

congenitas, a segunda maior causa de óbitos em crianças menores de 5 anos no país. Avalia-se que além de implicarem em debilidades severas para a saúde individual do portador, estas doenças acarretam ainda em um nocivo impacto psicossocial e financeiro para os familiares, bem como em desgaste para o sistema de saúde vigente.

Dentro do contexto de identificação precoce de agravos genéticos, dá-se destaque as Síndromes Progeroides entendidas como um conjunto de patologias genéticas associadas ao envelhecimento prematuro e acelerado (BRASIL, 2021; FILHO, 2017). Cabe dizer que as doenças Progeroides são distintas entre si, apresentando espectro clínico e genético variado. Em comum, desencadeiam manifestações morfológicas compatíveis com o envelhecimento humano antecipado, das quais dá-se destaque ao crescimento inadequado, a pele atrófica, a queda de cabelo, as alterações na distribuição de lipídios no corpo, a osteólise e a predisposição ao desenvolvimento de tumores malignos (FILHO, 2017; GUEDES *et al*, 2017).

Entre as principais Síndromes Progeroides destacam-se: Síndrome de Louis-Bar; Anemia de Fanconi; Síndrome de Tay; Xerodermia pigmentosa; Síndrome de Mulvill-Smith; Síndrome de Werner; Síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch; Síndrome de Cockayne; Síndrome de Bloom; Síndrome de Rothmund-Thomson; e a Síndrome de Hutchinson- Gilford (HGPS), onde esta última condição, também conhecida como Progeria, apresenta manifestações físicas de maior gravidade e repercussão no meio científico (GUEDES *et al*, 2017; KAYSER *et al*, 2008).

Aponta-se que a HGPS é uma laminopatia decorrente de alterações no gene LMNA, responsável pela codificação de moléculas responsáveis pela preservação e continuidade da espécie, sendo estas a lâmina A e lâmina C (FRANÇA, 2016). As Lâminas são proteínas que de forma geral atuam na “regulação genética, splicing de RNA, replicação de DNA, bem como de ancorar outras proteínas do nucleoplasma, assim como no posicionamento e funcionamento dos poros nucleares” (ENCARNAÇÃO, 2022, p. 35).

A mutação presente no gene *LMNA* constitui uma proteína (lâmina A) com 50 aminoácidos a menos do que o habitual. Embora menor, esta molécula é capaz de desempenhar os processos de farnesilação e metilação, entretanto, a ausência de aminoácidos causa a remoção do local de reconhecimento da enzima Zmpste24, o que favorece a formação de uma proteína anormal que ao ser farnesilada gera a progerina, de forma que o excesso de progerina causa alterações na constituição, função e arcabouço do núcleo celular

(ENCARNAÇÃO, 2022; SILVA, 2021).

Nesse sentido, a HGPS é tida como uma doença autossômica podendo ocorrer no óvulo ou espermatozoide antes mesmo da concepção, possuindo assim: ocorrência aleatória, geralmente única e sem precedentes no histórico de doenças da família do indivíduo atingido (QUEIROGA, 2017; SILVA, 2021). Embora a suscetibilidade seja comprovadamente universal, não existindo predileção por etnia, gênero ou localidade, identifica-se uma ocorrência maior em indivíduos do sexo masculino, sendo a proporção de incidência entre mulheres e homens de 1 para 1,5, respectivamente (MENEZES *et al*, 2021; QUEIROGA, 2017).

Menezes (2021) e Filho (2017) apontam que o primeiro sinal da HGPS corresponde ao surgimento de um vaso dilatado e visível na porção superior do nariz associado ao baixo peso e a alopecia. Tais sintomas iniciam-se por volta dos 6 meses após o nascimento, período este em que a sintomatologia ainda se apresenta de maneira pontual e sutil, fazendo-se evidente de forma mais contundente apenas entre o primeiro e terceiro ano de vida. Da mesma forma, instituem-se também como sinais primários advindos desta síndrome: a pele esclerodérmica, a queda de cabelo/pelo e o fenótipo decorrente destas modificações (QUEIROGA, 2017; PALESTINA; ROSAS, 2022).

À medida que a progerina acumula-se no organismo, acelerando a taxa de envelhecimento, novos sintomas passam a ser observados, tais como: alterações visuais incluindo fotofobia, lacrimejamento excessivo e hipermetropia; degenerações esqueléticas ligadas a reabsorção óssea, a modificações na mandíbula/maxila e a limitação dos movimentos; além de disfunções nervosas relacionadas a isquemia transitória e convulsões (GUEDES, 2017, SILVA, 2021).

Tendo predileção por células que dos diferentes tipos de tecido conjuntivo, muscular, ósseo, reprodutor pele, circulatório e tegumentar, a HGPS não manifesta alterações: no sistema nervoso, estando preservada a cognição; em fígado; rins; sistema gastrointestinal; e sistema imunológico (ENCARNAÇÃO, 2022).

O Ministério da Saúde (2014) e França (2016) apontam que a escassez de casos associada a generalidade de sinais e sintomas provocam dificuldades e atrasos para o diagnóstico específico destas condições, o que por sua vez acarreta visitas recorrentes e infrutíferas aos serviços de saúde e a adesão a tratamentos inadequados. Seguindo este raciocínio, Gonçalves (2014) e Siqueira (2022) estabelecem, no que diz respeito a HGPS, que a capacidade de

discernimento frente os sintomas iniciais desta enfermidade, bem como a antecipação de seus possíveis desdobramentos nocivos, auxiliam expressivamente em sua constatação clínica, fornecendo assim subsídio para redução de seus danos físicos e psicológicos.

Sendo assim, justifica-se a realização da presente revisão através da necessidade de compilação, reflexão e análise de sinais e sintomas clínicos primários de maior relevância presentes na literatura que possam servir de subsídio para o reconhecimento e tratamento precoce da HGPS.

Posto isto, visando qualificar a assistência médica em todos os níveis de atenção, em especial no âmbito primário de assistência à saúde, têm-se como objetivo geral desta revisão: Identificar os sintomas que permitem o diagnóstico precoce da Síndrome de Hutchinson-Gilford. Dando-se enfoque também na avaliação do padrão de acometimento da HGPS segundo idade e sexo, na faixa etária inicial de sintomatologia característica da HGPS e na identificação dos principais sinais e sintomas da HGPS descritos pelos artigos.

2. METODOLOGIA

O presente estudo refere-se a uma Revisão Integrativa da Literatura, sendo esta entendida como um sistema capaz de organizar e sumarizar um determinado tema, permitindo a comparação entre dados e a observação de sua evolução histórica. Sabe-se que este tipo de metodologia implica na análise crítica e na extração das ideias mais relevantes das referências científicas, favorecendo assim a construção de novas informações sobre o conteúdo abordado, o que por sua vez reflete em condutas clínicas respaldadas pela Prática Baseada em Evidências (DORSA, 2020).

Sendo assim, visando compor este estudo foram examinados trabalhos sobre os sintomas que permitem o diagnóstico precoce da Síndrome de Hutchinson-Gilford em artigos publicados em bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), presentes na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Para a busca dos artigos foi empregado as seguintes expressões e suas combinações nas línguas portuguesa e inglesa com a utilização de conectores booleanos (AND e OR): Progéria OR Síndrome de Hutchinson-Gilford AND Diagnóstico precoce.

A partir dos descritores citados, os artigos foram selecionados mediante critério de inclusão, que abrangiam: artigos publicados em português e inglês entre 2003 e 2023, com

textos disponibilizados na íntegra. Já os critérios de exclusão estabelecidos foram: artigos que não estiverem de acordo com o tema, duplicatas, editoriais, entrevistas, pesquisas de caráter histórico e revisões da literatura.

A coleta de dados foi realizada através do instrumento validado proposto por Soares e Yonekura (2011) (ANEXO 2), que inclui 3 etapas para avaliação sendo estas: Avaliação primária em relação a compatibilidade do artigo com os critérios de inclusão propostos e com o tema abordado; Avaliação crítica quanto a qualidade e métodos de abordagem do estudo; Extração de dados através do desmembramento dos elementos de interesse do texto.

A apreciação do conteúdo captado foi realizada a partir da estruturação dos dados obtidos em um quadro (Quadro 1), o qual permite a melhor observação e acesso à estas informações, subsidiando assim a elaboração do texto científico pretendido. Foram incluídos neste modelo as seguintes variáveis: Autor (es), ano, delineamento do estudo, amostra, localidade e resultados relevantes.

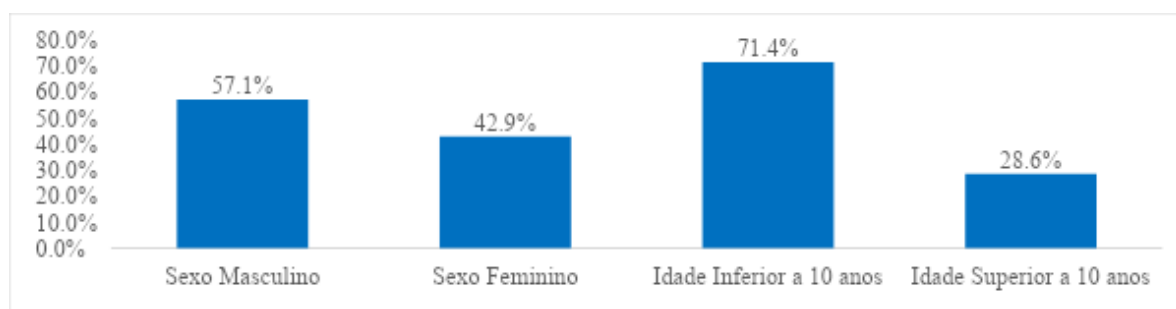
Vale acrescentar que para a definição das palavras-chave e keywords utilizaram-se os Descritores em Ciências da Saúde (BRASIL, 2017). Para redação do texto serão aplicadas as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), segundo as NBR 6023 e 10520. (ABNT, 2018, 2002). Por fim, expressa-se ainda que o presente trabalho está de acordo com a Lei 9.610/98 que discorre e consolida a legislação sobre direitos autorais e dá outras providências.

3. RESULTADOS

A partir da totalidade da amostra, apenas 35,7% dos artigos foram realizados no Brasil, contemplando os estados do Paraná (14,2%), Pará, Amazonas e Ceará. As demais pesquisas apresentaram nacionalidade variada, tendo sido realizadas em Portugal, Espanha, Paquistão, Estados Unidos, Turquia, Tailândia, Japão, Nepal e China. A maior parte dos artigos apresentou-se sob o formato de estudos de caso, de forma que apenas 14,2% dos trabalhos apresentaram características metodológicas divergentes (14,2% dos estudos apresentaram metodologia quantitativa).

Entre as características da amostra presente nos estudos, observa-se uma predominância, ainda que discreta, do sexo masculino (57,1%) e de pacientes com idade inferior a 10 anos (71,4%), conforme Gráfico 1.

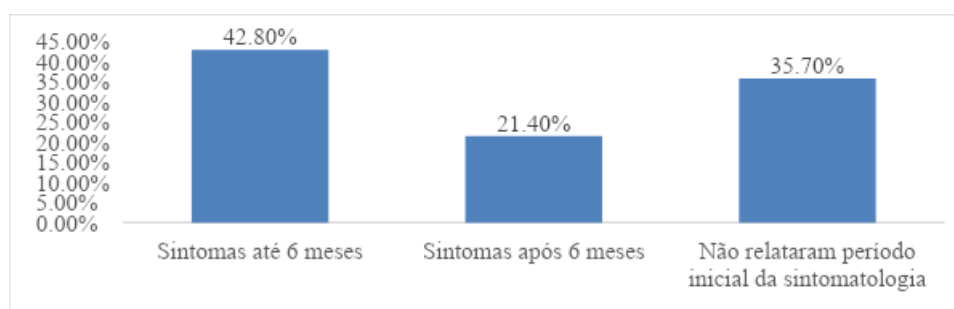
Gráfico 1: Padrão de acometimento da HGPS segundo idade e sexo.



Fonte: Os autores, 2023.

No que diz respeito a cronologia de descoberta da referida síndrome, 42,8% dos artigos apontaram surgimento de sintomas em até 6 meses de vida, 35,7% das obras englobadas na amostra não relataram o período de reconhecimento inicial destes sintomas e 21,4% referiram reconhecimento dos sintomas após os 6 meses de vida. Estes dados estão apresentados no Gráfico 2.

Gráfico 2: Faixa etária inicial de sintomatologia característica da HGPS.



Fonte: Os autores, 2023.

Em relação a descrição do surgimento dos sintomas têm-se referência no estudo de GonzálezMaestro *et al.* (2022), onde os primeiros sinais, associados a alterações tegumentares, foram observados a partir dos 2 meses, com diagnóstico de HGPS possível apenas aos 12 meses de vida.

Dentro desse contexto, o estudo de Campos, Faria, Domingues (2006) também faz menção a esta linha do tempo, indicando o surgimento da primeira anomalia, associada a baixa evolução de ganho ponderal, ainda no primeiro mês de vida. Foi descrito que as alterações tegumentares surgiram apenas a partir dos 6 meses, com evolução consolidada dos sintomas a partir de 12 meses.

Similar a este estudo, Lima *et al.* (2011) descreve que os sintomas iniciais estiveram presentes desde os 6 meses, vinculados a alterações cutâneas e alopecia, sendo o diagnóstico viável apenas aos 2 anos e meio.

A seguir será apresentada a Figura 1 e 2 contendo os achados fenotípicos precoces e característicos da HGPS:



FIGURA 3: Aos 2 anos e 6 meses. Veias proeminentes no couro cabeludo

Figura 1 – Veias proeminentes no couro cabeludo apresentado por Lima *et al* (2011).

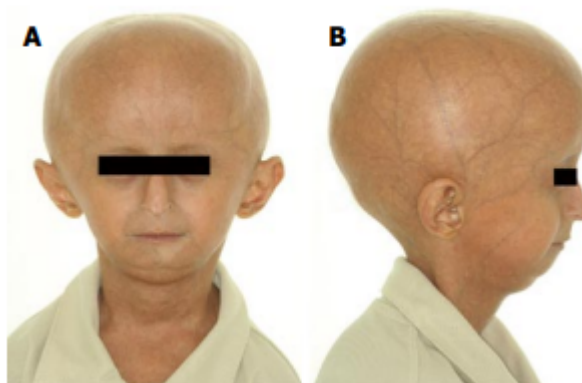


Figura 2 – Alterações fenotípicas presentes na face e no crânio apresentadas por Alves *et al*, 2014.

Como apresentado na Figura 1 por Alves *et al* (2014), entre os principais sinais e sintomas descritos pelos trabalhos dá-se destaque a: alterações fenotípicas presentes na face e no crânio (observadas em 85,7% dos estudos), descrevendo-as como: micrognatia, testa proeminente, lábios finos, desproporção crânio facial, nariz adunco e diminuição de cílios. A alopecia generalizada e a presença de veias proeminentes do couro cabeludo também foram largamente apresentadas pelos artigos (identificadas em 85,7% dos estudos), tais percentuais podem ser observados no Gráfico 3.

A seguir, têm-se uma imagem comparativa de características faciais de um mesmo paciente em idades distintas:

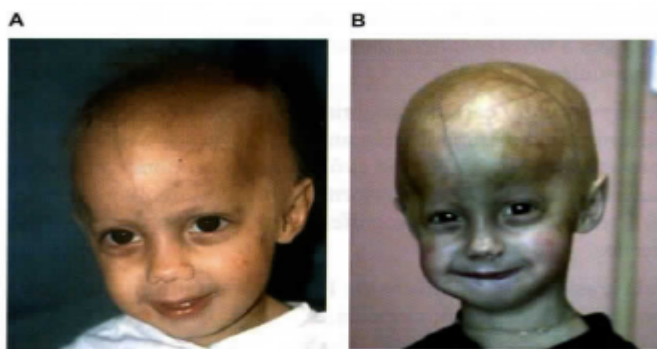


Figura 2 – Aspecto da criança aos dezassete meses de idade (A) e aos três anos e meio (B).

Figura 3 – Comparação de fenótipos aos 17 meses e aos 3 anos e 6 meses em um mesmo paciente apresentado por Campos, Faria e Domingues (2016).

Dentro desse contexto, Pongbangli *et al.* (2021) e Wang *et al.* (2022) acrescentam a percepção frente a diminuição ou ausência dos lóbulos das orelhas. Da mesma forma, Nogueira *et al.* (2016) completa esta ideia através da referência à má formação craniana evidenciada pelo afastamento dos olhos (Hipertelorismo).

Em relação a avaliação antropométrica e ponderal, 64,2% dos artigos constataram uma má evolução neste aspecto, abrangendo a baixa estatura e a baixa relação peso/altura. Esta mesma porcentagem de artigos (64,2%) também constatou a presença de lipodistrofia entre os pacientes acometidos, onde esta lipodistrofia esteve predominantemente associada a magreza e redução do panículo adiposo.

As Figura 4 e 5 apresentam, respectivamente, achados tegumentares e achados sistêmicos característicos da Síndrome em questão:



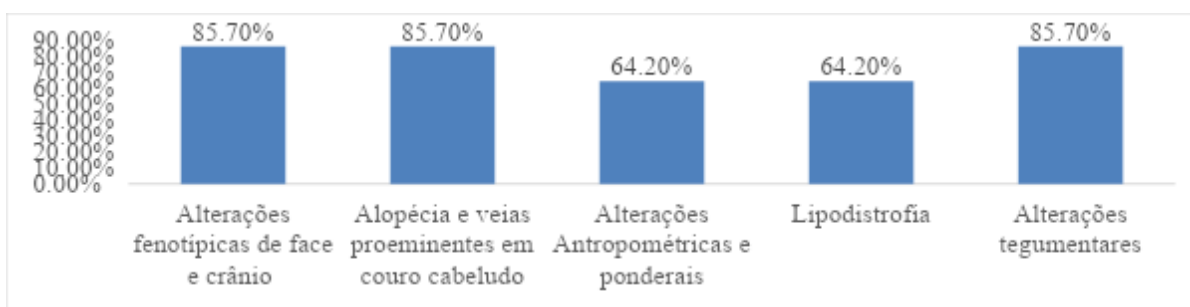
Figura 4 – Pele esclerodermatosa, apresentada por Lima *et al* (2011).



Figura 5 – Paciente com baixa estatura, olhos proeminentes, queixo pequeno, alopecia total e orelhas em abano. Observado ainda, alterações cutâneas e perda de gordura subcutânea. Imagem apresentada por Pongbangli *et al.* (2021).

Constata-se que 85,7% dos artigos detectaram alterações no sistema tegumentar que incluíam: pele esclerodermatosa, atrofia (pele fina), ressecamento e manchas mosqueadas (mais presentes no tronco). Ainda em referência ao Sistema Tegumentar, Nogueira *et al.* (2016) e Campos, Faria, Domingues (2006) observaram a presença de unhas dismórficas. Os principais sinais e sintomas têm sua descrição quantitativa no Gráfico 3.

Gráfico 3: Principais sinais e sintomas da HGPS descritos pelos artigos.



Fonte: Os autores, 2023.

Entre os relatos de caso apresentados, 42,8% descreveram diversas alterações esqueléticas e articulares, entre as quais estavam incluídas: acrosteólise, osteoporose na região do fêmur, aumento das articulações dos joelhos, postura de equitação, rigidez articular

proeminente e displasias em diferentes formações ósseas. Nesse contexto Wang *et al.* (2022) identificou também o fechamento tardio de fontanela anterior.

Quanto aos distúrbios cardiovasculares, 42,8% dos estudos constatarem alterações em suas amostras, sendo estas: Acidente Vascular Encefálico, Angina, Dissecção da Carótida, Hipertrofia Cardíaca, Aterosclerose, Insuficiência Cardíaca, Infarto Agudo do Miocárdio, elevação do segmento ST e disfunção diastólica do Ventrículo Esquerdo. Relacionado as disfunções cardiovasculares, Idris, Hussain e Ullah (2020) e Lima *et al.* (2011) constatarem a incidência da hiperlipidemia em seus pacientes.

Achados bucais-orais foram relatados por diferentes artigos, a exemplo de Bertoni *et al.* (2020) e Moleta *et al.* (2013) que apresentam a Cianose Perioral como um achado relevante em seus pacientes. Da mesma maneira, Campos, Faria, Domingues (2006), Pekdemir *et al.* (2018) e Wang *et al.* (2022) identificaram a presença de atraso na erupção dentária, Hipodontia e dentição irregular, respectivamente, em seus estudos. Ainda nesse âmbito, Lima *et al.* (2011) expõe a Microstomia como um sintoma de grande relevância em seu relato.

Alves *et al.* (2014) e Pekdemir *et al.* (2018) descrevem a agudização da voz como um sinal típico da progéria. Já Alves *et al.* (2014) e Suwal, Dhakal; Joshi (2020) apontam a fotofobia como um importante sintoma oftalmológico presente na HGPS. Ainda dentro dessa esfera, Idris, Hussain e Khan (2020) detectaram através de um exame ocular mais detalhado, os seguintes sinais: visão turva, blefaroptose e cataratas bilaterais presentes na Síndrome progeroide em questão.

Por fim, em seus trabalhos, GonzálezMaestro *et al.* (2022) e Pongbangli *et al.* (2021) ratificam a ideia de que embora haja uma deterioração acelerada de diversos sistemas orgânicos em seus pacientes, há uma preservação da função neurocognitiva nos mesmos.

A amostra final desta revisão foi constituída por 14 artigos científicos, selecionados através dos critérios de inclusão previamente estabelecidos. Destes, 10 foram encontrados na base de dados LILACS e 4 na base de dados Medline. O Quadro 1 representa as especificações de cada um dos artigos.

Quadro 1 – Síntese dos estudos e seus desfechos – Jaboatão dos Guararapes-PE, Brasil, 2023.

Autor/ano	Delineamento do estudo	Caracterização da amostra	Serviço/ Localidade	Resultados
ALVES <i>et al.</i> /2014	Relato de Caso	Sexo Masculino/ 11 anos	Departamento Clínico da Faculdade de Odontologia da UFPA/ Brasil. Belém-PA	Paciente apresentava angina, úlcera péptica, e mobilidade articular limitada, baixa estatura, baixa relação peso/altura, magreza, pele sem elasticidade, olhos ligeiramente abertos ao dormir, fotofobia, osteoporose na região do fêmur, alopecia generalizada, veias proeminentes do couro cabeludo, rosto pequeno com nariz adunco, voz aguda e micrognatia.
BERTONCELLI <i>et al.</i> / 2020	Relato de caso	Sexo Feminino/ 6 anos	Serviço odontológico pediátrico da Universidade Federal do Paraná/ Brasil. Curitiba- PR	O exame físico revelou atrofia da pele, lipodistrofia, rarefação dos cabelos, vasos sanguíneos proeminentes no couro cabeludo, desproporção craniofacial, cianose perioral e aumento das articulações dos joelhos.
CAMPOS; FARIA; DOMINGUES/2006	Relato de caso	Sexo Feminino/ 3 anos e 6 meses	Hospital São Teotónio de Viseu/ Viseu- Portugal	Paciente apresentando má evolução estaturoponderal, pânículo adiposo reduzido, pele muito fina, alopecia total, proeminência de veias no couro cabeludo, desproporção cranio facial, atraso da erupção dentária, unhas distróficas apresentando acrosteólise. Idade ponderal de sete meses e idade estatural de quinze meses.
GONZÁLEZ-MAESTRO <i>ET AL.</i> / 2022	Relato de caso	Sexo Masculino/ 5 anos de idade.	Complexo Hospitalar Universitário de Ferro. Sergas- Espanha	Por volta dos dois meses de idade surgiram alterações dermatológicas constituídas por pele esclerótica e alopecia. Tendo desenvolvido também outras características fenotípicas de HGP como: micrognatia, testa proeminente, lábios finos, perda de tecido adiposo subcutâneo e abdômen proeminente. Durante o acompanhamento, com um ano de vida foi diagnosticado com cardiomiopatia hipertrófica leve com hipertrofia septal assimétrica, atualmente assintomática. Ele tem hipotireoidismo subclínico e seu quadro neurológico o desenvolvimento está de acordo com sua idade cronológica. Paciente com achados indicativos de dissecação da carótida esquerda.
IDRIS; HUSSAIN; ULLAH/ 2020	Relato de caso	Sexo Feminino/ 40 anos	Departamento de Oftalmologia, Lady Reading Hospital/ Peshawar, Paquistão.	O exame clínico incluiu baixa estatura, micrognatia, ressecamento de pele, traços faciais semelhantes aos de uma pessoa idosa, alopecia, nariz em bico de papagaio, dificuldade auditiva e hiperlipidemia. Ao exame ocular, foi detectado visão turva, blefaroptose bilateral, com cataratas densas em ambos os olhos.

LIMA <i>et al.</i> / 2011	Relato de caso	Sexo Feminino/ 1 ano e 4 meses	Fundação Alfredo da Matta. Brasil. Manaus- AM.	Exame físico geral apresentava baixa estatura e desnutrição, microstomia, lábios finos, alopecia predominante em região occipital, temporal e frontal, redução dos cílios. No abdome, dorso e região lombar havia placas esclerodermiformes. Foi realizada biópsia cutânea da região abdominal e o exame histopatológico evidenciou epiderme atrófica com hialinização da derme e da gordura subcutânea, redução das estruturas anexiais. Os exames bioquímicos revelaram aumento de triglicerídeos e do colesterol total 286mg/dl e 230 mg/dl, respectivamente.
MOLETA <i>et al.</i> /2013	Relato de caso	Sexo Feminino/ 5 anos	Hospital das Clínicas da UFPR/ Brasil. Curitiba- PR	Ao exame físico, apresentava face triangular, migrognatia, lipodistrofia e cianose perioral. As primeiras alterações notadas estiveram relacionadas ao ganho de peso ponderal e a alopecia parcial e proeminência de veias do escalpo. Realizado teste genético, que demonstrou mutação C1824C no exon 11 do gene LMNA.
NOGUEIRA <i>et al.</i> / 2016	Relato de caso	Sexo Feminino/ 5 anos e 10 meses	Centro de Especialidades Odontológicas de Sobral / Brasil. Sobral- CE	Seu histórico médico incluía baixa imunidade, crises respiratórias e episódios recorrentes de febre alta que exigiram hospitalização. Achados clínicos incluíam: alopecia, aspecto envelhecido da pele com inúmeras manchas, aumento da relação crânio em relação à face com visão clara das veias cranianas, nariz comprimido, ausência de cílios e sobrancelhas, membros superiores e inferiores com clara visualização de os contornos ósseos, sugerindo ausência de gordura subcutânea, unhas distróficas dos dedos das mãos e dos pés, joelhos evidentes, proeminentes olhos, hipertelorismo, baixo peso e altura para crianças de mesma idade.
PEKDEMIR <i>et al.</i> / 2018.	Relato de Caso	Sexo Masculino/ 24 anos	Universidade Dicle, Faculdade de Odontologia/ Diyarbakır- Turquia	O caso em questão apresentou como características: aparência envelhecida (pseudosenilismo); reduzida quantidade de gordura subcutânea; retardo de crescimento; pele esclerodermatosa; “postura de equitação”; aparência com rosto semelhante a um pássaro; nariz adunco e alto; voz aguda; joelhos e cotovelos salientes; baixo peso; baixa estatura; malformação dos dentes; micrognatia; hipodontia; desproporção craniofacial; aterosclerose e distúrbios cardiovasculares como insuficiência cardíaca. Ao contrário dos achados típicos de HGPS, alopecia difusa e veias proeminentes no couro cabeludo não foram observados em nosso caso.
PONGBANGLI <i>et al.</i> / 2021	Relato de caso	Sexo Masculino/ 13 anos	Divisão de Cardiologia do Chiangrai Prachanukroh Hospital/ Chiang Rai-Tailândia	Ao exame clínico, baixa estatura e magreza, membros com rigidez articular proeminente. Apresentava desproporção craniofacial, com ausência de lóbulos das orelhas e com micrognatia, escleroderma, alopecia com veias proeminentes no couro cabeludo. Funções mentais e cognitivas preservadas. Paciente apresentou alterações degenerativas aceleradas típicas da Síndrome de progéria de Hutchinson-Gilford no sistema cardiovascular, incluindo IAM sem elevação do segmento ST.

PRAKASH <i>et al.</i> / 2018	Estudo prospectivo, transversal e observacional	27 pacientes Maior parte do Sexo Masculino e mediana de idade de 5,6 anos.	Hospital Infantil de Boston e Faculdade de Medicina de Harvard/ Boston- EUA.	Entre os indicadores ecocardiográficos, a disfunção diastólica do VE foi a mais prevalente anormalidade, observada em 16 pacientes (59%). A disfunção diastólica foi observada em todas as faixas etárias, e sua prevalência aumentou com a idade, refletindo os achados observados durante o envelhecimento normal. Indicadores da função diastólica do VE apresentaram mais anormalidades em pacientes mais velhos. Outros achados ecocardiográficos, incluindo hipertrofia do VE, disfunção e doença valvar foram menos prevalentes na primeira década e foram observados mais frequentemente na segunda década.
SATO-KAWANO <i>et al.</i> / 2017	Estudo Quantitativo	3 Sexo Feminino: 5 anos; 15 anos; 8 anos; 2 Japonesas; 1 Chinesa. 4 Sexo Masculino: 10 anos; 15 anos; 4 anos; 6 anos; 2 Japoneses; 1 Coreano; 1 Chinês. Total da amostra: 7 portadores de HGPS	1173 Hospitais terciários do Japão.	A maioria dos fenótipos clínicos de pacientes asiáticos eram essencialmente semelhantes aos de pacientes de outras etnias, tais como: pele esclerodermatosa, retardo no crescimento, alopecia ou complicações graves de isquemia cardiovascular e doença cerebral.
SUWAL; DHAKAL; JOSHI/2020	Relato de Caso	Sexo Masculino/ 5 anos.	Hospital Infantil de Bhaktapur/ Bhaktapur- Nepal	Relata-se o caso de um menino de cinco anos com queixa de desconforto presente quando exposto a luz. Presença de aspecto esbranquiçado no olho direito há dois meses. Pais queixaram-se de perda de cílios e sobrancelhas. Na história do desenvolvimento, foi relatado que a referida criança era normal ao nascer até a idade de um ano, então se notou gradual queda de cabelo, atraso no crescimento, enrugamento da pele, aumento do tamanho da cabeça e adelgaçamento dos membros.
WANG <i>et al.</i> / 2022	Relato de caso	Sexo Masculino/ 4 anos Sexo Masculino/ 8 anos e 6 meses	Hospital Infantil da Escola de Medicina da Universidade de Zhejiang/ Zhejiang- China	Ao exame físico, a primeira criança apresentava características faciais com olhos e veias do couro cabeludo proeminentes, fechamento tardio de fontanela anterior, alopecia generalizada com penugem esparsa, ponte nasal estreita, lábios finos, micrognatia e lóbulos das orelhas em tamanho inferior ao desejado. Apresentava ainda pele rígida, com pouca elasticidade e muita pigmentação mosqueada presente no tronco. Foram detectadas inúmeras deformidades articulares e displasias em diferentes formações ósseas. Semelhante ao caso 1, o caso 2 apresentou aparência progeriana, que se manifesta com testa proeminente, calvície, veias do couro cabeludo

				expostas, nariz longo e estreito, lábio superior fino, micrognatia e dentição irregular. Neste caso também foram detectadas inúmeras deformidades articulares e displasias em formações ósseas.
--	--	--	--	---

4. DISCUSSÃO

Os estudos que compuseram a amostra da presente revisão apresentam casos da HGPS com ampla distribuição global (10 países). Embora os dados obtidos através dos estudos tenham demonstrado uma leve tendência a ocorrência desta condição genética em meninos, pela reduzida variação de episódios entre os sexos, diz-se que estes resultados corroboram a percepção de Encarnação (2022), que aponta a suscetibilidade da HGPS como universal, não apresentando padrões de predisposição étnicos, geográficos ou de gênero.

A partir das informações apresentadas pelos estudos, verifica-se que os primeiros sinais e sintomas, geralmente associados a alterações antropométricas, ponderais e cutâneas, tendem a acontecer de forma precoce, geralmente em até 6 meses de vida. Avalia-se ainda que entre as primeiras manifestações e a possibilidade do diagnóstico têm-se um período de aproximadamente 1 ano (GONZÁLEZMAESTRO *et al.*, 2022; CAMPOS; FARIA; DOMINGUES, 2006; LIMA *et al.*; 2011).

Nesse sentido, Cisneros (2023) destaca a dificuldade para o diagnóstico da HGPS, uma vez que por sua baixíssima incidência (1 caso a cada 4 a 8 milhões de crianças) e pela generalidade dos sintomas iniciais, torna-se difícil a classificação desta enfermidade frente as diferentes etiologias e condições possíveis. Este mesmo autor aponta que a confirmação desta síndrome só é possível entre o primeiro e o segundo ano de vida, sendo as alterações características na pele as primeiras manifestações indicativas.

Já Menezes (2021) avalia que profissionais que possuem uma fundamentação científica mais aprofundada em relação a esta síndrome, são capazes de suspeitar de sua incidência já aos 6 meses de vida, uma vez que sintomas iniciais marcantes tendem a se manifestar de forma contundente nesta fase. Entre estes sinais o pesquisador em questão destaca a visibilidade de vasos faciais e de déficit acentuado no crescimento e desenvolvimento fisiológico da criança, com estimativa de aumento médio do peso entre 0,4 e 0,5 kg/ano, onde, segundo Sampaio (2012), o esperado de ganho ponderal no primeiro ano de vida é de 7kgs/ano.

Para Silva *et al* (2021), a visibilidade de vasos está associada ao enrijecimento da parede desses segmentos, fato este que associado a redução da espessura cutânea e a diminuição do percentual de gordura (lipodistrofia) em membros, tórax, crânio e face, ajudam a evidenciar a vascularização facial de crianças portadoras desta condição.

Sobre a Lipodistrofia descrita, avalia-se que se apresenta através deposição massiva de gordura na região central, com foco nos depósitos lipídicos evidentes no fígado e no acúmulo de placas deste nutriente nos grandes vasos (ateroma). Este processo costuma ter início ainda

no primeiro trimestre a partir do nascimento e apresenta como característica peculiar a redução significativa do tecido adiposo em extremidades, condição agravante do retardo no processo fisiológico e essencial de evolução quantitativa infantil (GUEDES *et al*, 2017).

Em relação as alterações tegumentares Silva *et al* (2021), em sua revisão sobre as principais alterações ocasionadas pela Síndrome de Hutchinson-Gilford, descreve que:

Nessa fase o ganho de peso e o crescimento diminuem, há perda de tecido adiposo progressivamente, a pele passa a ser esclerodérmica e há início de alopecia, de modo que, com a evolução da doença, os portadores da síndrome apresentam a pele mais firme, com áreas mais rígidas, fibróticas e edemaciadas, com protuberâncias presentes no abdômen, glúteos, genitália e membros inferiores. Essas alterações regredem até por volta dos 2 anos de idade, quando a pele passa a ser fina, seca e atrófica. Também apresentam uma variação de marcas hipopigmentadas nos locais de regressão e aparecimento de manchas hiperpigmentadas em todo corpo (SILVA *et al*, 2021, p. 171).

Atribui-se a alopecia como causa do acúmulo progressivo de Progerina, proteína obtida através de mutações característica da HGPS no gene LMNA, de maneira que as rarefações de pelos (corpo e sobrancelha) e cabelo geralmente cursam no sentido periférico-central (MACEDO, 2015).

De acordo Sales-Palestina e Palacios-Rosas (2022), em seu estudo sobre o conhecimento adquirido em relação a HGPS, o acúmulo de progerina leva a múltiplos impactos, entre eles: diminuição nos mecanismos de reparo do DNA; aumento das espécies reativas a oxigênio (ocasionada por desregulação em agentes antioxidantes); e dismorfias no núcleo da célula, associadas ao aumento e rigidez desta estrutura.

Dessa maneira, a cada ciclo de divisão celular a rigidez no núcleo aumenta, o que acarreta alta tensão em tecidos com larga mobilidade mecânica (como o sistema musculo-esquelético) ocasionando morte celular devido ao constante movimento (SALES-PALESTINA; PALACIOS-ROSAS, 2022). Tal fisiopatologia ratifica a incidência dos sintomas, apresentados por 6 artigos presentes na amostra, vinculados a: necrose e displasias ósseas; desgaste prematuro destas estruturas; postura irregular; osteoporose; rigidez e aumento de articulações.

Outro tópico largamente debatido diz respeito a alterações cardiovasculares, identificada por 42,8% dos estudos como a principal complicação decorrente da HGPS associada ao óbito.

Para Encarnação (2022) a expectativa de vida de portadores da HGPS gira em torno de 14-15 anos para meninas e 16 anos para meninos. Sendo assim, Silva *et al* (2021) estima que

os eventos cardiovasculares, sobretudo o IAM e o AVE, como as principais causas de óbito nestas circunstâncias.

Sousa *et al* (2023) explica tal conjuntura através do ponto de vista genético, posto que a síntese de progerina provoca o desgaste e disfunções dos telômeros (estruturas de DNA que formam as extremidades cromossômicas), de maneira que alterações desta natureza apresentam fortes conexões com a doença cardiovascular aterosclerótica. Para Menezes *et al* (2021), a facilidade de aterosclerose descrita na HGPS associa-se a rigidez vascular presentes nesses indivíduos, ocasionada pela fibrose das camadas média e íntima das células de músculo liso destes vasos, que são perdidas graças a incapacidade de recuperação do estresse mecânico pelas modificações patológicas ocasionadas pela progerina.

A seguir Encarnação (2022) descreve os mecanismos biofisiológicos da doença aterosclerótica:

Estas patologias, são mais frequentes entre as idades de 6 e 20, apesar da expectativa média e vida dessas crianças ser de 14,5 anos. A alteração cardiovascular mais comum na Progeria é a formação de placas de gordura, de lípidos, na parte interna da parede das artérias, designado por ateroma, que pode estar presente em todos os vasos, em especial nas artérias coronárias, na aorta e nas mesentéricas. Devido ao estreitamento dos vasos sanguíneos, há uma diminuição de seu fluxo. Deste modo, aumenta-se a probabilidade de ocorrer acidentes isquêmicos transitórios e derrames, uma vez que o fluxo sanguíneo direcionado ao cérebro, passa a fluir de forma mais lenta e gradual. De forma a compensar esta obstrução, originam-se vasos sanguíneos colaterais, de menor calibre e mais vulneráveis. A diminuição desta oxigenação, contribui para o aparecimento de dores de cabeça, fraqueza muscular e convulsões (ENCARNAÇÃO, 2022, p. 22).

Outro aspecto relevante obtido como resultados dos estudos de GonzálezMaestro *et al.* (2022) e Pongbangli *et al.* (2021), é a preservação do sistema neurocognitivo, onde Encarnação (2022) explica que a Progeria afeta prioritariamente as células produtoras de progerina, sendo estas as células mesenquimais e mesodérmicas que originam, respectivamente, tecidos conjuntivos e conjuntivos especializados, além do esqueleto, dos músculos, dos sistemas circulatório, excretor e reprodutor. Desta forma, por não se originarem destas células diversos sistemas não são afetados, entre estes: o sistema imunológico, o sistema endócrino, o sistema gastrointestinal e o sistema nervoso, onde a estabilidade deste último explica a normalidade do desenvolvimento cognitivo.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora tenham sido identificados sinais associados a diversos sistemas, dá-se destaque a importância da percepção dos indícios iniciais da síndrome, amplamente discutidos pela amostra, sendo estes: alterações fenotípicas presentes na face e no crânio; alopecia generalizada; presença de veias proeminentes no couro cabeludo; alterações no sistema tegumentar, seguidos de alterações antropométricas e ponderais.

Através da coleta de dados foi possível identificar também que o risco para incidência de HGPS apresenta um escopo abrangente afetando diversas etnias e raças de forma indiscriminada. Outro ponto de interesse obtido através dos estudos está relacionado a percepção de que embora a faixa média de diagnóstico tenha sido relatada por volta de 1 ano de vida, havendo prévio conhecimento sobre os pontos de identificação desta síndrome este diagnóstico se torna possível nos primeiros 6 meses, idade esta em que sintomas de grande relevância já estão presentes.

Acredita-se, portanto, que a realização deste estudo viabilize a discussão e propagação dos fatores relacionadas a Progéria, contribuindo para a identificação precoce dos casos e para intervenções oportunas e preventivas das complicações desta patologia.

4 REFERÊNCIAS

ALVES, Daniel Berretta *et al.* Clinical and radiographic features of Hutchinson-Gilford progeria syndrome: A case report. **World J Clin Cases**, [S.L.], v.2, n. 3, p.67-71,2014. DOI:10.12998/wjcc.v2.i3.67

BERTONCELLI, Caroline Gomes. **MANIFESTAÇÕES BUCAIS DA SÍNDROME DE HUTCHINSON-GILFORD: RELATO DE CASO**. Curitiba: UFP, 2016. 37p.

BERTONCELLI, Caroline Gomes *et al.* ORAL MANIFESTATIONS AND CRANIOFACIAL CHARACTERISTICS OF HUTCHINSON-GILFORD PROGERIA SYNDROME: A CASE REPORT. **Rio de Janeiro Dental Journal**, Rio de Janeiro, v.5, n.3, p. 42-47, 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde – SUS**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 41 p.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Saúde Brasil 2020/2021: anomalias congênitas prioritárias para a vigilância ao nascimento**. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 414 p. ISBN 978-65-5993-076-0.

CAMPOS, J.; FARIA, C.; DOMINGUES, A. Envelhecimento fora do tempo. **Acta Pediátrica Portuguesa**, Coimbra, v. 37, n.6, p. 223-225.

CISNEROS, Bulmaro *et al.* Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: Cellular Mechanisms and Therapeutic Perspectives. **Archives of Medical Research**, [S.L.: s.n.], p.1-12, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2023.06.002>.

DORSA, Arlinda Cantero. O papel da revisão da literatura na escrita de artigos científicos. **Interações**, Campo Grande, v. 21, n. 4, p. 681-683, 2020. DOI: <https://doi.org/10.20435/inter.v21i4.3203>

ENCARNAÇÃO, Ana Teresa Ramos da. **SÍNDROME HUTCHINSON-GILFORD: ABORDAGEM TERAPÊUTICA E GENÉTICA**. Almada: INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ, 2022. 73p.

FILHO, Ricardo Di Lazzaro. **Estudo genético-clínico de pacientes com Síndromes Progeroides**. São Paulo: USP, 2017. 91 p.

FRANÇA, Sara Cristina Videira Antunes. **Laminopatias: da fisiopatologia à terapêutica**. Coimbra: UNIVERSIDADE DE COIMBRA, 2016. 38 p.

GONÇALVES, Ana Rita Ramos. **SÍNDROME DE HUTCHINSON-GILFORD OU**

PROGÉRIA: PASSADO, PRESENTE E ADORAGENS TERAPÊUTICAS FUTURAS. Algarve: UAlgFCT, 2014. 60 p.

GORDON, L. B. *et al.* Disease Progression in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: Impact on Growth and Development. **Official Journal of the American Academy of Pediatrics**. [S.I.], v. 20, n. 4, p. 824-833, 2007. DOI:10.1542/peds.2007-1357

GONZÁLEZ-MAESTRO, V. *et al.* Carotid artery dissection in Hutchinson-Gilford Progeria: a case report. **BMC Pediatrics**, [S.I.], v. 22, n. 135, p.1-4, 2022. DOI:<https://doi.org/10.1186/s12887-022-03179-4>

GUEDES, Dara Rayanne Da Silva *et al.* **Síndrome de hutchinson-gilford (progéria): uma breve revisão bibliográfica sobre a influência genética e tratamento.** Anais II CONBRACIS. Campina Grande: Realize Editora, 2017. Disponível em: <<https://editorarealize.com.br/artigo/visualizar/29643>>. Acesso em: 16/03/2023

IDRIS, Mohammad; HUSSAIN, Mahfooz; ULLAH, Shafaat. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome with Bilateral Blephroptosis and Cataracts. **Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan**, [S.I.], v. 30, n. 2, p. 231-232, 2020.

KAYSER, Cristiane; *et al.* Síndrome de Werner Associada a Quadro Esclerodermiforme: Relato de Caso e Revisão da Literatura. **Rev Bras Reumatol**, São Paulo, v. 48, n.2, p. 125-130, 2008.

LIMA, Livia Lima de *et al.* Você conhece esta síndrome? **An Bras Dermatol.**, Manaus, v. 86, n.1, p.165-166, 2011.

MACEDO, Rita da Rocha Lima. **A Síndrome Progeróide de Hutchinson-Gilford e suas complicações na Cavidade Oral.** Porto: Universidade Fernando Pessoa, 2015. 58p.

MENEZES, Deborah Antunes de *et al.* Síndrome Progeroide de Hutchinson-Gilford: Uma revisão integrativa. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v.4, n.5, p. 21783-21793, 2021. DOI: DOI:10.34119/bjhrv4n5-268.

MOLETA, Fernanda Bora *et al.* **Progeria Ou Síndrome De Hutchinson-gilford.** Curitiba: Congresso Brasileiro de Pediatria, 2013. Disponível em: <http://anais.sbp.com.br/trabalhos-de-congressos-da-sbp/36CBPediatria/0740-relato-de-caso-progeria-ou-sindrome-de-hutchinso.pdf>. Acesso em: 10 set. 2023.

NOGUEIRA, Alexandre Simões *et al.* Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome (HGPS): relevant aspects of a rare syndrome diagnosed in a Brazilian child. **J Oral Diag.**, [S.I.], v. 1, p. 91-98, 2016. DOI: 10.18762/2525-5711.20160009.

PALESTINA, Luis Alberto de Sales; ROSAS, Erika Palacios. Síndrome de

Hutchinson-Gilford Progeria. **Multimed**, San Andrés Cholula, v.26, n.5, p. 1-12, 2022. ISSN 1028-4818.

PEKDEMIR, Tuğçe N *et al.* A Rare Case of Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome with Early Dental Loss without Decay. **Makara J. Health Res.**, [S.I.], v.22, p. 63-68, 2018. DOI: 10.7454/msk.v22i2.9486.

PONGBANGLI, Natnicha *et al.* A 13-Year-Old Boy from Thailand with Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome with Coronary Artery and Aortic Calcification and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI). **Am J Case Rep**, [S.I.], v. 22, p. 1-6, 2021. DOI: 10.12659/AJCR.928969

PRAKASH, Ashwin *et al.* Cardiac Abnormalities in Patients With Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. **JAMA Cardiol**, [S.I.], v. 3, p.326 -334, 2018. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.5235.

QUEIROGA, Marigene De Fatima Cordeiro De. **Doenças do envelhecimento ou síndrome progeróide**. Anais V CIEH. Campina Grande: Realize Editora, 2017. Disponível em: <<https://www.editorarealize.com.br/artigo/visualizar/34317>>. Acesso em: 16/03/2023.

SALES-PALESTINA, Luis Alberto de; PALACIOS-ROSAS, Erika. Síndrome de Progeria Hutchinson-Gilford. **Multimed**, [S.I.], v. 26, n. 5, p. 1028-4818, 2022.

SALOMÃO, Paula de Rezende; NOGUEIRA, Gustavo Carneiro; CAFÉ, Maria Ester Massara. Você conhece esta síndrome? **An Bras Dermatol.**, Belo Horizonte, v. 80, n. 2, p. 192-194, 2005.

SAMPAIO, L.R., org. **Anexos**. In: Avaliação nutricional [online]. Salvador: EDUFBA, 2012. p. 133-158. ISBN: 978-85-232-1874-4. DOI: <https://doi.org/10.7476/9788523218744>.

SANTOS, Cleyton Soares dos *et al.* Identificação de doenças genéticas na Atenção Primária à Saúde: experiência de um município de porte médio no Brasil. **Rev Bras Med Fam Comunidade**. Rio de Janeiro, v. 15, n. 42, p. 1-14, 2020. DOI: [https://doi.org/10.5712/rbmfc15\(42\)234](https://doi.org/10.5712/rbmfc15(42)234).

SATO-KAWANO, Nanae *et al.* The clinical characteristics of Asian patients with classical-type Hutchinson–Gilford progeria syndrome. **Journal of Human Genetics**, [S.I.], v. 62, p. 1031–1035, 2017. DOI: 10.1038/jhg.2017.90

SUWAL, Rinkal, DHAKAL, Pranita; JOSHI, Purushottam. Ocular manifestation in progeria: A case report. **Nepal J Ophthalmol**, [S.I.], v. 12, n.23, p.133-138, 2020. DOI: 10.3126/nepjoph.v12i1.25454

SILVA, Layslly Cristina de Almeida; *et al.* SÍNDROME DE HUTCHINSON-GILFORD E SUAS PRINCIPAIS ALTERAÇÕES. **Caderno de Publicações Univag**, Várzea Grande, n.11, p. 159-176, 2021.

SIQUEIRA, Gabriela Costa Pena. **Progeria: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento**. Anais XVI CMP. Belo Horizonte: Revista Médica de Minas Gerais, 2022. Disponível em: <https://www.mineiropediatria.com.br/upload/postereletronico_70.pdf>. Acesso em: 16/03/2023.

SOARES, Cassia Baldini; YONEKURA, Tatiana. Revisão sistemática de teorias: uma ferramenta para avaliação e análise de trabalhos selecionados. **Rev Esc Enferm USP**, São Paulo, v. 45, n. 6, p.1507-1514, 2011.

SOUZA *et al.* SÍNDROME DE HUTCHINSON-GILFORD PROGÉRIA: UMA ALTERNATIVA TERAPÊUTICA ATRAVÉS DA EDIÇÃO GENÉTICA POR MEIO DO CRISPR/CAS9. **Editora Oston Ltda.**, Rio de Janeiro, p. 1-12, 2023. DOI: 10.5281/zenodo.7677608.

VIEIRA, Daniela Koeller Rodrigues *et al.* Atenção em genética médica no SUS: a experiência de um município de médio porte. **Physis Revista de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 1, p. 243-261, 2013.

WANG, Jingjing *et al.* Hutchinson-Gilford progeria syndrome complicated with stroke: A report of 2 cases and literature review. **Front Pediatr**, [S.I.], p.1-8, 2022. DOI: 10.3389/fped.2022.1056225. 2022. DOI 10.3389/fped.2022.1056225.

ANEXO 1: NORMAS DA REVISTA *Brazilian Journal of Development*

<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/about/submissions>



Diretrizes para Autores

O BJD aceita apenas artigos originais, não publicados em outras revistas. São aceitos artigos apresentados em eventos, desde que essas informações sejam disponibilizadas pelos autores.

As regras para formatação e preparação de originais são:

- Máximo de 20 páginas e 8 autores;
- Fonte Times New Roman, tamanho 12, espaçamento entre linhas de 1,5;
- Figuras, Gráficos e Tabelas deverão aparecer junto ao texto, editáveis, em fonte 10, tanto para o conteúdo quanto para o título (que deverá aparecer logo acima do elemento gráfico) e fonte (que deverá aparecer logo abaixo do elemento gráfico).
- Título em português e inglês, no início do arquivo, com fonte 14;
- Resumo e resumo, juntamente com palavras-chave e palavras-chave, com espaçamento simples, logo abaixo do título;
- O arquivo enviado não deverá conter a identificação dos autores.

Esta revista adota como política editorial as diretrizes de boas práticas em publicação científica da Associação Nacional de Pesquisa e Pós-Graduação em Administração (ANPAD), disponíveis em: http://www.anpad.org.br/diversos/boas_praticas.pdf.

Modelo de publicação: [modelo BJD](#)



Título do artigo (Português)
(Fonte Times New Roman, tamanho 14)

Título do artigo (Inglês)
(Fonte Times New Roman, tamanho 14)

DOI:10.34117/bjdv8n7-

Recebimento dos originais: 08/08/2022

Aceitação para publicação: 08/09/2022

Nome do Autor

Formação a acadêmica mais alta: (Ex: Pós-doutorado em..., Doutor em ..., Mestre em...)

Instituição: De formação ou de trabalho atual

Endereço: Institucional ou pessoal/profissional

E-mail:

RESUMO: (Fonte Times New Roman, tamanho 12, espaçamento simples)

Palavras-chave:

ABSTRACT:

Keywords:

1 INTRODUÇÃO

Corpo do texto

(Fonte Times New Roman, tamanho 12, espaçamento 1,5)

CITAÇÃO

Recuo de 4cm (esquerdo).

Fonte Times New Roman, tamanho 10.

Espaçamento simples

REFERÊNCIAS: (Fonte Times New Roman, tamanho 12, espaçamento simples)

ANEXO 2: INSTRUMENTO INTEGRADO PARA AVALIAÇÃO DE REVISÕES DE LITERATURA PROPOSTO POR SOARES E YONEKURA (2011)

Instrumento para avaliação inicial dos critérios de inclusão – São Paulo – 2010

Avaliação inicial dos critérios de inclusão

Código do estudo _____

Título _____

Autor (es) _____

Revisor _____

Data ____/____/____

Crítérios	Sim	Não	Indeterminado
O estudo se encontra no âmbito da revisão selecionada?			
A teoria ou o modelo teórico foi descrito no estudo?			

Decisão inicial: ☐ Incluído
☐ Indeterminado
☐ Excluído

Instrumento para apreciação crítica – São Paulo - 2010

Apreciação crítica

Código do estudo _____

Título _____

Autor (es) _____

Revisor _____

Data ____/____/____

Crítérios	Sim	Não	Indeterminado
A teoria foi claramente explicitada?			
O modelo teórico utilizado encontra-se baseado em uma teoria única ou múltipla?			
A metodologia escolhida está coerente com o que a teoria afirma?			
A análise do estudo está coerente com o que a teoria afirma?			
A teoria está sendo aplicada, testada, criada ou discutida?			
Os limites e as potencialidades da(s) teoria(s) foram avaliados?			

Comentários do revisor

Instrumento para extração de dados – São Paulo – 2010

Extração de dados

Código do estudo _____

Título _____

Autor (es) _____

Afiliação do(s) autor(es) _____ País _____

Ano _____ Local de publicação _____

Revisor _____ Data ____/____/____

Fenômeno de interesse

Objetivos do estudo

População de estudo

Metodologia (se houver)

Teoria: ☐ aplicada ☐ testada ☐ criada ☐ discutida

Teoria: ☐ única ☐ múltipla

Nome da(s) teoria(s)

Descrição da(s) Teoria(s)

Resultados

Conclusões dos autores

Comentários do revisor

Objetivos do estudo

População de estudo

Metodologia (se houver)

Teoria: ☐ aplicada ☐ testada ☐ criada ☐ discutida

Teoria: ☐ única ☐ múltipla

Nome da(s) teoria(s)

Descrição da(s) Teoria(s)

Resultados

Conclusões dos autores

Comentários do revisor