



CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS

CURSO DE ODONTOLOGIA

EDUARDA VITÓRIA VIANA DUTRA

**SÍNDROME DE ZELLWEGER: VISÃO ODONTOLÓGICA NO CONTEXTO DO
TRATAMENTO MULTIDISCIPLINAR – REVISÃO DE LITERATURA**

FORTALEZA

2024

EDUARDA VITÓRIA VIANA DUTRA

SÍNDROME DE ZELLWEGER: VISÃO ODONTOLÓGICA NO CONTEXTO DO
TRATAMENTO MULTIDISCIPLINAR – REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado ao curso de Odontologia do
Centro Universitário Christus, como
requisito parcial para obtenção do título
bacharel em Odontologia.

Orientadora: Prof(a). Dra. Rebeca Bastos
Vasconcelos Marinho

FORTALEZA

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Centro Universitário Christus - Unichristus
Gerada automaticamente pelo Sistema de Elaboração de Ficha Catalográfica do
Centro Universitário Christus - Unichristus, com dados fornecidos pelo(a) autor(a)

D978s Dutra, Eduarda Vitória Viana.
 Síndrome de Zellweger: visão odontológica no contexto do
 tratamento multidisciplinar - Revisão de literatura / Eduarda Vitória
 Viana Dutra. - 2024.
 34 f. : il. color.

 Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro
 Universitário Christus - Unichristus, Curso de Odontologia,
 Fortaleza, 2024.

 Orientação: Profa. Dra. Rebeca Bastos Vasconcelos Marinho.

 1. Síndrome de Zellweger. 2. Odontologia. I. Título.

CDD 617.6

EDUARDA VITÓRIA VIANA DUTRA

SÍNDROME DE ZELLWEGER: VISÃO ODONTOLÓGICA NO CONTEXTO DO
TRATAMENTO MULTIDISCIPLINAR – REVISÃO DE LITERATURA

TCC apresentado ao curso de Odontologia
do Centro Universitário Christus, como
requisito parcial para obtenção do título de
bacharel em Odontologia

Orientadora: Prof(a). Dra. Rebeca Bastos
Vasconcelos Marinho

Aprovado em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dra. Rebeca Bastos Vasconcelos Marinho
Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

Prof^ª. Dra. Isabella Fernandes Carvalho
Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

Prof^ª. Dra. Juliana Ximenes Damasceno
Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

Dedico esse trabalho primeiramente a Jesus, que sempre me deu forças no meio das adversidades para nunca desistir. A minha mãe e minha vó que fizeram do meu sonho, o sonho delas, que acreditaram, me incentivaram e me deram todo suporte necessário para que eu chegasse até aqui.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a **Jesus**, que plantou esse sonho no meu coração, que apesar dos medos, dúvidas e sem pensar como isso seria possível, Ele esteve comigo durante todo o processo, me fortalecendo, me acalmando e enxugando todas as minhas lágrimas.

A minha mãe **Erilene Viana**, que foi mãe solo e lutou duro para que eu e minha irmã tivéssemos uma boa educação. A sua garra e determinação sempre foi exemplo para que eu nunca desistisse. Ao meu pai **Carlos Dutra**, que me adotou e desde então me deu amor, presença e tudo que precisei como figura paterna e que por noites arriscou a sua vida trabalhando como taxista para que não nos faltasse o pão de manhã.

A minha querida vó **Jusleide Viana** “Vó Neide”, que sempre me apoiou, que só dormia quando eu chegava, que se preocupava se eu conseguia me alimentar e que apesar de ser analfabeta, tinha decorado todos os meus horários de aula e estágio, só pra saber por onde eu andava. A minha irmã **Raysa**, minha sobrinha **Cecília** e meu padrasto **Josa** que me deram apoio e acreditaram que tudo isso seria possível.

Ao meu namorado **Daniel Guimarães**, que tem sido essencial na minha vida, sonhou os meus sonhos, me apoiou e acreditou em mim, trouxe para si uma responsabilidade que não lhe cabia como namorado e trabalhou duro nessa reta final da minha graduação para que eu tivesse a oportunidade de somente estudar e cuidar da minha saúde como um todo.

A minha querida dupla **Jhenefy Torres**, que me ajudou tanto, muitos foram os áudios de revisão de prova que eu recebi, a paciência de me ensinar sobre prótese, além de toda conexão de vida desde o primeiro dia de aula. Muitos foram os momentos que compartilhamos juntas, choro, risos, estresses e crises de ansiedade, mas sempre estando aqui uma pela outra. Aos meus amigos **Alanna Sales** e **Adriano Reis**, que me receberam de braços abertos para fazermos trio,

que me ajudaram e foram essenciais durante minha graduação. Gratidão por todo apoio e paciência.

A minha amiga **Victoria Lima**, que está comigo desde a 6^o série do ensino fundamental. Sou grata pelo seu apoio, por sempre me ouvir, por acreditar e sempre enxergar potencial em mim. As minhas amigas **Daniela Pereira, Mariane Miranda, Shirley Almeida, Julyana Gomes, Ana Lilian** que foram as minhas principais motivadoras quando o medo e a dúvida me assolavam para fazer minha matrícula. Jamais esquecerei de todo o apoio me dado, de todas as palavras de encorajamento e por terem me dado o impulso que eu precisava naquele momento.

A todos os meus professores, por tanta paciência, dedicação, pelas palavras, as correções e as risadas. Sou grata pelos conhecimentos que me foram passados com tanta maestria e que me forjaram para que eu seja uma profissional humana, responsável e sempre em busca do melhor para o próximo. Gratidão aos que conseguiram me enxergar além de uma nota.

Em especial a minha orientadora, Professora **Rebeca Bastos**, que sempre esteve disponível pra me ajudar e esclarecer minhas dúvidas. Serei eternamente grata por ter confiado em mim e por ter segurado minha mão. Tenho guardado no meu coração suas palavras quando disse que estaria comigo pro que eu precisasse. Sua competência, profissionalismo, leveza, honestidade e o amor pelo cuidar me inspiram.

A minha banca Professora **Isabella Carvalho** e Professora **Juliana Ximenes** por aceitarem fazer parte dessa fase tão importante na minha vida. Para mim é uma grande honra ter vocês como banca. Obrigada por todos os ensinamentos e por passar seus conhecimentos de forma tão leve e sábia. A vocês a minha eterna gratidão.

“E agora, que a glória seja dada a Deus, o qual, por meio do seu poder que age em nós, pode fazer muito mais do que nós pedimos ou até pensamos!”

Efésios 3:20

RESUMO

Este estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura acerca dos achados clínicos gerais e a visão odontológica no contexto do tratamento multidisciplinar em pacientes com Síndrome de Zellweger. Foi feita uma busca por artigos nas línguas portuguesa e inglesa, nos anos de 2009 a 2024 através da base de dados PubMed, utilizando os descritores: Síndrome de Zellweger, Odontologia, Medicina, Nutrição e Fonoaudiologia. Foram achados 167 artigos, dentre os quais 22 foram selecionados seguindo os critérios de inclusão. A Síndrome de Zellweger é uma doença rara causada pelos distúrbios nos peroxissomos, tornando-se possível observar suas alterações no período neonatal e na primeira infância que requerem tratamento multidisciplinar precoce. Os pacientes são caracterizados principalmente com dismorfismo craniofacial típico e anormalidades neurológicas. Por apresentarem um prognóstico ruim, geralmente acabam não resistindo e vindo a óbito no primeiro ano de vida. Além disso as manifestações orais são escassas e apenas o palato arqueado alto, possível presença de fissura palatina e a micrognatia são frequentemente mencionados. Com base nos estudos avaliados, concluiu-se que embora haja variados relatos na literatura relacionados as áreas de saúde como: medicina, nutrição, as informações sobre as manifestações orais e a abordagem odontológica são pouco relatadas. Ademais, atualmente não há terapia curativa para tal síndrome, os cuidados são voltados essencialmente ao controle dos sintomas. Contudo, os pacientes apresentam baixa expectativa de vida e conseqüentemente não conseguem passar por uma avaliação e seguir em tratamento odontológico, inviabilizando seguir o plano de cuidado em conjunto com a assistência multidisciplinar.

Palavras-chaves: síndrome de Zellweger; odontologia; medicina; nutrição; fonoaudiologia.

ABSTRACT

This study aimed to carry out a literature review about general clinical findings and dental vision in the context of multidisciplinary treatment in patients with Zellweger Syndrome. A search was carried out for articles in Portuguese and English, from 2009 to 2024 through the PubMed database, using the descriptors: Zellweger Syndrome, Dentistry, Medicine, Nutrition and Speech Therapy. 167 articles were found, of which 22 were selected following the inclusion criteria. Zellweger Syndrome is a rare disease caused by disorders in peroxisomes, making it possible to observe changes in the neonatal period and early childhood that require early multidisciplinary treatment. Patients are mainly characterized with typical craniofacial dysmorphism and neurological abnormalities. Because they have a poor prognosis, they generally end up not resisting and dying within the first year of life. Furthermore, oral manifestations are scarce and only the high arched palate, possible presence of cleft palate and micrognathia are frequently mentioned. Based on the studies evaluated, it was concluded that although there are varied reports in the literature related to health areas such as: medicine, nutrition, information on oral manifestations and dental approach is little reported. Furthermore, there is currently no curative therapy for this syndrome, care is essentially aimed at controlling symptoms. However, patients have a low life expectancy and are consequently unable to undergo an assessment and continue dental treatment, making it impossible to follow the care plan in conjunction with multidisciplinary care.

Key words: Zellweger syndrome, dentistry, medicine, nutrition, speech therapy

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma sobre o levantamento da literatura da presente pesquisa.....	16
Figura 2 – Características físicas de uma criança com Síndrome de Zellweger.....	18
Figura 3 – Paciente com Aspectos dismórficos.....	22
Figura 4 – Características intraorais.....	23
Figura 5 – Características craniofaciais típicas de pacientes com Síndrome de Zellweger.....	23

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO.....	13
2 – OBJETIVO.....	15
2.1 Objetivo geral.....	15
2.2 Objetivo específico.....	15
3 – METODOLOGIA.....	16
4 – REVISÃO DE LITERATURA.....	17
4.1 Epidemiologia e Diagnóstico.....	17
4.2 Diagnóstico diferencial.....	18
4.3 Classificação.....	20
4.4 Perspectiva dos achados de saúde (Medicina, Nutrição e Fonoaudiologia)	20
4.5 Perspectiva dos achados odontológica.....	21
4.6 Tratamento.....	25
4.7 Proposta de tratamento multidisciplinar.....	25
5 – DISCUSSÃO.....	28
6 – CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	31
7 – REFERÊNCIAS.....	32

1-INTRODUÇÃO

A Síndrome de Zellweger que também pode ser chamada de síndrome cérebro-hepatorenal, é uma doença rara, autossômica recessiva que é causada pela mutação de um gene envolvido na biogênese de uma organela chamada de peroxissomo. Além da Síndrome de Zellweger, os distúrbios peroxissomais também podem apresentar outras mutações como a Doença de Refsum e a Adrenoleudistrofia, porém, entre elas, a Síndrome de Zellweger é considerada a mais grave (LERTSIRIVORAKUL; WONGSWADIWAT; TREESUWAN, 2014).

O corpo humano pode produzir substâncias tóxicas e os peroxissomos são organelas importantes para esse processo. Eles atuarão na desintoxicação celular, ou seja, oxidam moléculas que podem fazer mal para as células humana. Além disso, os peroxissomos trabalharão na oxidação de ácidos graxos de cadeia longa, que são matérias primas que formam gorduras, isto é, formam lipídios. Quando ocorre essa oxidação, esses ácidos graxos se transformam em substâncias que podem ser fabricados para formar ATP (Trifosfato de Adenosina), como a acetil – CoA. Outra função muito importante dos Peroxissomos é a degradação de substâncias tóxicas. O peróxido de hidrogênio (H₂O₂) que é geralmente produzido dentro do peroxissomo, sofre uma ação da enzima catalase, sendo quebrada e se transformando em água e oxigênio (2H₂ + O₂). Metabólitos serão oxidados dentro dos peroxissomos e por conta disso, haverá a formação de peróxido de hidrogênio e em seguida ele será quebrado em água e oxigênio (BRAVERMAN *et al.*, 2016)

Dentro deste contexto, a ausência total ou parcial de peroxissomo ou ausência de enzimas no seu interior, levará aos distúrbios peroxissomais. Portanto, os pacientes que apresentam a Síndrome de Zellweger são caracterizados principalmente com dismorfismo craniofacial típico e anormalidades neurológicas. Apresentando testa alta, fontanelas grandes, cristas supraorbitais hipoplásicas, hipotonia grave, ponte nasal plana e larga, crises epiléticas, retardo psicomotor deformidades da orelha externa e micrognatia alterações da função hepática, formação de cistos renais, além de palato alto e arqueado. No período neonatal, as crianças apresentam

profunda hipotonia, convulsões e incapacidade de se alimentar (LERTSIRIVORAKUL; WONGSWADIWAT; TREESUWAN, 2014).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), é considerado doença rara aquela que afeta até 65 pessoas por cada 100 mil indivíduos, além disso estudos mostram que a incidência mundial estimada é que de 1 a cada 50.000 nascidos são afetados pela Síndrome, porém essas projeções podem se elevar com a melhoria da triagem neonatal para distúrbios peroxissomais (BRAVERMAN *et al.*, 2016).

O diagnóstico geralmente é dado pelas manifestações clínicas clássicas, além de testes bioquímicos como a análise de ácidos graxos de cadeia muito longa, dosagem dos ácidos pristânico, fitânico, pipecólicos e biliares e a análise da síntese de plasmalógenos detectada nas hemácias confirmadas pela cultura de fibroblastos. Ressalta-se a importância de também realizar exames de imagem (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Atualmente não há terapia curativa para tal síndrome, os cuidados são baseados essencialmente no manejo dos sintomas. Pode ser feito o uso de medicações como os anticonvulsivantes e vitamina K com o objetivo de melhorar os transtornos hemorrágicos decorrentes da hepatopatia. Faz-se também importante os cuidados com o consumo de gorduras insaturadas e ácido fitânico, além do acompanhamento multidisciplinar para o paciente e aconselhamento genético para os genitores (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Embora haja variados relatos encontrados na literatura relacionados as áreas de saúde como: medicina, nutrição, fonoaudiologia, as informações sobre as manifestações orais são poucas e em forma de informações soltas e breves. Por exemplo, sendo relatado apenas os achados clínicos como: palato arqueado alto, a micrognatia e fissuras labiopalatinas (LERTSIRIVORAKUL; WONGSWADIWAT; TREESUWAN, 2014). Desta forma, este trabalho teve como objetivo relatar e pontuar os achados de saúde mais significativamente descritos na literatura, enfatizando aqueles importantes para uma visão geral do aspecto odontológico em pacientes com a síndrome de Zellweger.

2. OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

O presente trabalho tem como principal objetivo realizar uma revisão de literatura acerca dos achados clínicos gerais e a visão dos aspectos de importância odontológica no contexto do tratamento multidisciplinar em pacientes portadores da Síndrome de Zellweger.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Revisar e descrever os achados clínicos nas áreas da saúde como: Medicina, Nutrição, Fonoaudiologia, enfatizando aqueles de importância na área da Odontologia em pacientes com a síndrome de Zellweger.

- Levantar a possibilidade de propostas de abordagem odontológica e acompanhamento dentro do contexto multidisciplinar na literatura.

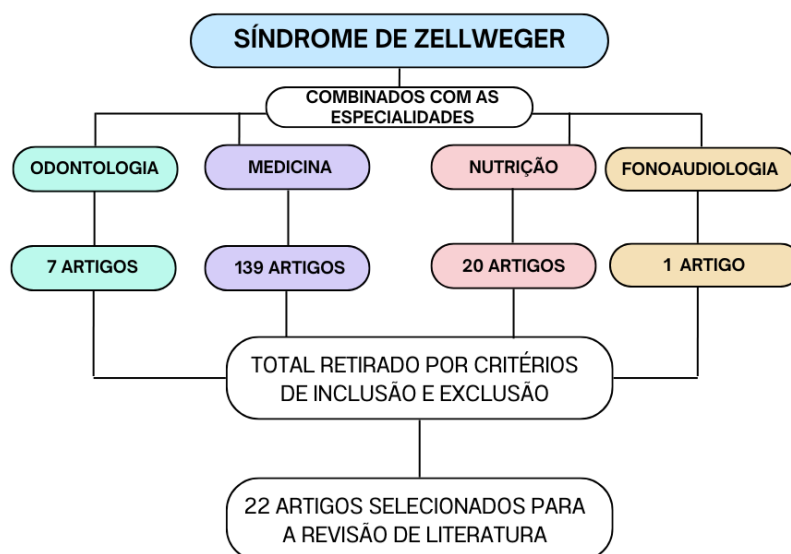
3. METODOLOGIA

Foi realizado um levantamento bibliográfico buscando artigos científicos relacionados ao tema de estudo proposto sobre a Síndrome de Zellweger. Buscou-se como critérios de inclusão as publicações científicas na língua inglesa e portuguesa, publicados entre os anos de 2009 a 2024. Prioritariamente utilizou-se como base de dados o National library of Medicine (PubMed), dispondo das palavras indexadas pelos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS). Ademais, também se utilizou como critério os descritores: Síndrome de Zellweger, Odontologia, Medicina, Nutrição e Fonoaudiologia. Sendo usados de forma isolada ou combinada.

Após avaliação dos títulos e resumos foram selecionados estudos que abordaram e descreveram os aspectos relacionados a Síndrome de Zellweger e suas características clínicas, além de achados odontológicos que cumprissem os critérios de inclusão de tipos de estudo tipo: pesquisas clínicas, experimentais e relatos de caso, além de revisões sistemáticas. Foram excluídos para leitura os estudos que não apresentavam relação com o tema proposto, isto é, que não cumpriram tais critérios de inclusão.

Concluída a busca, foram encontrados 167 artigos. E por seguinte, após aplicados os critérios de inclusão e exclusão, selecionou-se um total de 22 artigos para a realização desta revisão de literatura (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma sobre o levantamento da literatura da presente pesquisa.



4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1 EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO

O transtorno do espectro de Zellweger é o transtorno peroxissomal mais comum que se apresenta na primeira infância, com uma incidência de 1 em 50.000 nascidos vivos nos Estados Unidos, mas varia entre as regiões. Uma incidência maior ocorre na região de Quebec (1 em 12.000) e uma incidência menor no Japão (1 em 500.000). A incidência geral do transtorno peroxissomal é de cerca de 1 em 50.000 a 100.000 nascidos vivos (KLOUWER *et al.*, 2015).

Espera-se que os pacientes com a Síndrome de Zellweger, no período neonatal apresentem fenótipo característico de estigmas faciais distintos, hipotonia pronunciada, má alimentação, disfunção hepática e, frequentemente, convulsões e anormalidades ósseas. Poucos são os relatos de acompanhamento odontológico nesses pacientes, por muitos não conseguirem sequer concluir o período da primeira infância (LEE; GERALD, 2013).

Pacientes que apresentam resultados de atividades peroxissomais prejudicadas podem manifestar um espectro complexo de fenótipos clínicos que normalmente resultam em uma baixa perspectiva de vida. As alterações da biogênese dos peroxissomos, são distúrbios autossômicos recessivos que são caracterizados por biossíntese, ou seja, montagem e funções bioquímicas defeituosas dos peroxissomos. Esses distúrbios são causados principalmente por mutações em qualquer um dos 14 genes diferentes do PEX genes, onde sua principal função é codificar peroxinas, que são as proteínas envolvidas na montagem do peroxissomo (BRAVERMAN *et al.*, 2016).

Para chegar ao diagnóstico da Síndrome de Zellweger, é necessário passar por algumas fases. A primeira etapa geralmente envolve a detecção de ácido graxo de cadeia muito longa elevado em uma amostra de plasma em jejum. As elevações desses ácidos graxos caracterizam um defeito de β -

oxidação de ácidos graxos peroxissomais. A medição dos ácidos graxos ramificados metil ácidos fitânico e pristânico, também podem ser usados como estudo adicional para demonstração de defeitos em múltiplas vias enzimáticas do peroxissomo que também são importantes para o diagnóstico (BRAVERMAN *et al.*, 2016).

Está sendo usado cada vez mais os painéis de sequenciamento de última geração para PEX genes para os testes de diagnósticos genéticos, sendo como um teste confirmatório que podem ser necessários para distúrbios de peroxissomos que são difíceis de resolver por métodos bioquímicos tradicionais. A identificação de mutações pode ter valor prognóstico. A análise da mutação também detectará portadores heterozigotos. Sendo assim, permitirá a família um aconselhamento genético confiável (BRAVERMAN *et al.*, 2016).

Figura 2. Criança com Síndrome de Zellweger apresentando-se debilitada, com perda de peso e de massa muscular. Fonte: YOGI *et al.*, 2024.



4.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O transtorno do espectro, também conhecido como síndrome cerebrohepatorenal, é um transtorno hereditário raro caracterizado pela ausência/redução de peroxissomos funcionais nas células, essenciais para a beta-oxidação de ácidos graxos de cadeia muito longa. Descreve-se que faz

parte do espectro dos distúrbios peroxissomais e tem um diagnóstico diferencial complexo, que inclui diversas condições genéticas e metabólicas (RAFIQUE M; MN; OA, 2013).

A condição é autossômica recessiva na herança, e o espectro da doença inclui síndrome de Zellweger, adrenoleucodistrofia neonatal, doença de Refsum infantil e condrodysplasia punctata rizomélica tipo 1, dependendo do fenótipo e da gravidade. Mais alguns diagnósticos diferenciais importantes para a síndrome de Zellweger incluem: Doença de Refsum clássica, Doença peroxissomal neonatal e Distúrbios de biogênese dos peroxissomos (PBDs), que compartilham algumas características clínicas e laboratoriais (RAFIQUE M; MN; OA, 2013).

Outros diagnósticos diferenciais devem ser investigados com base na história clínica detalhada, exames laboratoriais específicos para função peroxissomal (como níveis de ácidos biliares, ácidos graxos de cadeia muito longa e plasmalogênios) e exames de imagem e genéticos. As mutações mais comuns são o gene *PEX1* ou *PEX6*, vistas em aproximadamente 65% dos pacientes. Esses genes codificam adenosina trifosfato (ATP) necessários para importar a proteína para os peroxissomos do citosol externo (SCHIEFERDECKER; WENDLER, 2019).

Os distúrbios peroxissômicos são subdivididos em 3 grupos com base nos distúrbios funcionais no peroxissomo, da seguinte forma (ELUMALAI; PASRIJA, 2024):

- A síndrome de Zellweger, a adrenoleucodistrofia neonatal e a doença de Refsum infantil estão associadas à perda generalizada da função dos peroxissomos.
- Adrenoleucodistrofia é um distúrbio funcional peroxissomal semelhante, resultando em defeitos neurológicos e adrenais significativos. A adrenoleucodistrofia neonatal é considerada parte do distúrbio do espectro de Zellweger porque resulta de uma mutação *PEX*. Os outros distúrbios da adrenoleucodistrofia resultam de mutações em *ABCD1*,

outro gene que envolve o transporte de ácidos graxos de cadeia muito longa para os peroxissomos.

- O terceiro grupo inclui a condrodysplasia punctata rizomélica associada a múltiplos defeitos enzimáticos no peroxissomo.

4.3 CLASSIFICAÇÃO

Os transtornos da biogênese do peroxissomo são herdados de forma autossômica recessiva e podem ser classificados conforme a variação do seu fenótipo, podendo ser leve, intermediário e grave. Estudos apresentam que o termo “Transtorno do espectro de Zellweger” é usado na atualidade para se referir a todos os pacientes que apresentem defeito em um dos genes PEX, independente do fenótipo. Desta forma ele será classificado como leve para Doença de Refsum, intermediário para doença de adreno-leucodistrofia neonatal e grave para Síndrome de Zellweger. Crianças diagnosticadas pertencente ao grupo de complementação 1, de acometimento leve, são de longe o maior grupo contendo mais da metade dos pacientes Zellweger (STEINBERG *et al.*, 2020).

A perspectiva de vida do paciente também estará relacionada a sua classificação, pois os que se apresentam com a Doença de Refsum, tem uma estimativa de vida maior, podendo chegar à vida adulta e apresentam sintomas semelhantes à de Zellweger como problemas neurológicos, perda de audição, problemas de visão e alterações na pele, como hiperqueratose. Já pacientes com um nível mais grave como a Síndrome de Zellweger, geralmente não sobrevivem além do primeiro ano de vida e seus sintomas são fatais (ANDERSON, 2021).

4.4 PERSPECTIVA DOS ACHADOS DE SAÚDE (MEDICINA, NUTRIÇÃO E FONOAUDIOLOGIA)

As crianças que são diagnosticadas com a Síndrome apresentam uma significativa seletividade alimentar, portanto, é necessário a indicação de um

programa de alimentação comportamental, que irá desenvolver um planejamento alimentar de forma gradual, levando em conta os aspectos fisiológico, social e emocional da alimentação para esse paciente. Proporcionar uma ingestão calórica adequada para crianças afetadas pode exigir a instalação de um tubo G para facilitar na administração doméstica, além do uso de fórmulas elementares, devido à má absorção por conta da deficiência de ácido biliar (BRAVERMAN *et al.*, 2016).

As alterações da função hepática nesses pacientes, torna necessário a suplementação de vitaminas, além de terapias com ácido biliar, que irá auxiliar na função hepática diminuindo o acúmulo de precursores anormais de ácido biliar. É necessário ressaltar a importância do monitoramento dos fatores de coagulação e outras funções hepáticas sintéticas (BRAVERMAN *et al.*, 2016).

Peroxisomos defeituosos impedem que os mesmos desempenhem suas funções metabólicas de forma correta, causando um acúmulo intracelular de ácidos graxos de cadeia muito longa. Em virtude disso, gera uma danificação nos órgãos que estão em desenvolvimento como fígado, rins, ossos e especialmente no cérebro em organização. Por neuroimagem e microscópio, é possível observar as alterações morfológicas cerebral como anormalidades girais corticais, além de leucoencefalopatia generalizada ou focal e atrofia cerebral (LEE; GERALD, 2013).

Por se tratar de uma mutação genética e apresentarem anormalidade no desenvolvimento e alterações craniofaciais, é normal observar nesses pacientes deficiências relacionadas a audição e visão. Estudos mostraram que é comum crianças que são diagnosticadas com a síndrome apresentem perda auditiva do tipo neurosensorial, que é caracterizada por uma condição que afeta o ouvido interno e o nervo auditivo, causando assim uma deficiência na percepção de sons. Desse modo, dispositivos de amplificação ou implante coclear, serão uma das alternativas para o tratamento, pois será essencial para o desenvolvimento de habilidades, fala e linguagem (MOHAN, 2023).

4.5 PERSPECTIVA DOS ACHADOS ODONTOLÓGICOS

No que se refere aos trabalhos analisados nesta revisão, pode-se constatar que pacientes com a Síndrome de Zellweger são diagnosticados ainda no período neonatal e por apresentarem um prognóstico ruim, na grande maioria das vezes, acabam não resistindo e vindo a óbito no primeiro ano de vida. Além disso as manifestações orais são escassas e apenas o palato arqueado alto, ausência de espaçamento dos incisivos com consequente apinhamento dentário na região e a micrognatia craniofacial são frequentemente mencionados (LEE; GERALD, 2013) (Figura 3).

Figura 3. Características intraorais apresentando grande acúmulo de placa dentária, anquiloglossia, ausência e espaçamento dos incisivos inferiores e apinhamento dos incisivos superiores, além da presença de fissura palatina incompleta. Fonte: LERTSIRIVORAKUL; WONGSWADIWAT; TREESUWAN, 2014.



Por se tratar de uma desordem genética rara, é comum que essa condição apresente uma variedade de anomalias, dentre elas também pode estar associada a fissura palatina. Essa condição surge quando o palato não se fecha corretamente durante o desenvolvimento fetal, levando a uma abertura que pode comprometer a função de fala, alimentação e elevar o perigo de infecções. Nos pacientes afetados pela síndrome, a fissura palatina pode estar associada a outras anomalias craniofaciais, como fissuras labiais e deformidades nos dentes (LERTSIRIVORAKUL; WONGSWADIWAT; TREESUWAN, 2014) (Figura 4).

De forma semelhante, a micrognatia nesses pacientes traz várias consequências significativas como aspectos dismórficos, tanto funcionais

quanto estéticas apresentando dificuldade na alimentação, pois a posição da mandíbula torna desafiador o ato de sucção na amamentação ou para comer, levando então a problemas nutricionais e necessidade de intervenção nutricional, como a alimentação por sonda. Além disso, podem apresentar também dificuldades respiratórias, pois a micrognatia contribui para o estreitamento das vias aéreas, dificuldades respiratórias (CARDOSO, 2016).

Figura 4. Paciente com aspectos dismórficos, como rosto comprido, testa alta, orelhas de implantação baixa, cristas supraorbitais hipoplásicas e sobrancelhas finas. Nariz inclinado, ponte nasal deprimida Fonte: KUMAR *et al.*, 2014.



Características faciais são relatadas como características faciais grosseiras, incluindo uma ponte nasal larga e achatada com hipertelorismo orbital (CARDOSO, 2016; SALPIETRO *et al.*, 2015) (Figura 5). As crianças diagnosticadas com a síndrome frequentemente apresentam dismorfismo facial, incluindo testa alta, fontanelas grandes, suturas largas, cristas supraorbitais hipoplásicas e ponte nasal larga. (ELUMALAI; PASRIJA, 2024).

Figura 5. Características craniofaciais típicas de pacientes com Síndrome de Zellweger. Fonte: LERTSIRIVORAKUL; WONGSWADIWAT; TREESUWAN, 2014.



Na literatura, investigações recentes destacam os impactos dessa síndrome no desenvolvimento dental e maxilofacial, englobando defeitos na estrutura dentária, atraso na erupção dos dentes e anomalias craniofaciais (LERTSIRIVORAKUL; WONGSWADIWAT; TREESUWAN, 2014; ELUMALAI; PASRIJA, 2024). Com o objetivo de sintetizar os principais achados odontológicos relacionados à síndrome de Zellweger, este estudo apresenta um quadro com artigos selecionados que discutem essas anomalias e suas implicações para o acompanhamento odontológico dos pacientes diagnosticados com essa condição (Quadro 1).

Quadro 1 – Esquema de artigos dos estudos selecionados de acordo com o tema, ano de publicação, objetivo e os achados odontológicos que foram mencionados na presente revisão de literatura.

AUTORIA/ANO	OBJETIVO	ACHADOS ODONTOLÓGICOS
LERTSIRIVORAKUL; WONGSWADIWAT; TREESUWAN, 2014	Realizar o tratamento odontológico sob Anestesia Geral.	Abóbada palatina distinta, má oclusão de Classe III, falta de dentes, microdontia e atraso na formação dentária.
YOGI, 2024	Paciente de 5 meses de idade, observando sua evolução	Reflexo de deglutição era muito ruim
KUMAR <i>et al.</i> , 2014	Principais diagnósticos diferenciais do pontilhado epifisário	Palato alto e arqueado, lábio superior fino, retrognatia
OLIVEIRA <i>et al.</i> , 2020	Eficácia do Canabidiol nas crises convulsivas	Disfagia progressiva
BRAVERMAN <i>et al.</i> , 2016	Fornecer um ponto de partida para o tratamento dessas condições complexas no contexto de cuidados de saúde personalizados	Relatou a importância do exame odontológico a cada 6 meses por muitas crianças com a Síndrome apresentarem anormalidades no esmalte dos dentes permanentes e por isso devem receber cuidados odontológicos adequados
CARDOSO, 2016	Síndrome de Zellweger em uma criança de 2 meses de idade com desnutrição grave, infecções oportunistas, linfopenia e uma pequena sombra tímica na radiografia de tórax	Ponte nasal larga com hipertelorismo orbital, epicanto, palato alto-arqueado, pescoço curto
LEE; GERALD, 2013	Acompanhar um bebê diagnosticado com a Síndrome	Ultrassonografia de crânio revelou leve dilatação dos ventrículos laterais com pequena

		hemorragia na matriz germinativa
SALPIETRO <i>et al.</i> , 2015	Relatar um caso de duas crianças de 8 meses e uma criança com características clínicas, radiológicas e laboratoriais típicas da síndrome e apresentar evidências microscópicas de luz e ultraestruturais de patologia mitocondrial em suas biópsias musculares	Características faciais grosseiras, incluindo uma ponte nasal larga e achatada e um palato alto e arqueado.

4.6 TRATAMENTO

Por não haver um tratamento específico, apenas cuidados para otimização da qualidade de vida, estudos têm sido realizados para abordar alguns métodos de terapias que possam trabalhar nesse processo. No relato de caso de Oliveira *et al.* (2020), os autores abordaram terapia com Canabidiol, com o objetivo de reduzir as crises convulsivas de um paciente de 1 ano e 9 meses, diagnosticado com a síndrome. Logo após o nascimento apresentou crises convulsivas frequentes, hipotonia acentuada, além de ausência do reflexo de Moro e do reflexo de fuga à asfixia. Os pais também relataram já ter tido uma filha mais velha, que chegou a falecer com quadro similar, mas sem diagnóstico estabelecido na época. O tratamento com canabidiol nesse quadro apresentou melhoras, onde saiu de 4 crises convulsivas por dia, para duas crises diárias.

Os peroxissomos desempenham um papel fundamental para o corpo humano, pois trabalham na biossíntese de ácidos biliares a partir do colesterol no fígado. Quando esse processo não acontece da forma correta, o paciente com a síndrome desenvolve problemas hepáticos. No estudo de Anderson (2021), foi apresentado os benefícios do tratamento com Ácido Cólico para pacientes com doença hepática associada a Síndrome de Zellweger. Concluiu-se que o tratamento com Ácido Cólico melhorou significativamente a química do fígado, apresentando eficácia, segurança e sendo bem tolerado pelos pacientes.

4.7 PROPOSTA DE TRATAMENTO MULTIDISCIPLINAR

Por se tratar de uma doença autossômica recessiva fatal, as crianças diagnosticadas com a síndrome necessitam passar por um trabalho multidisciplinar, sendo necessário o acompanhamento de médicos pediatras, neurologistas e geneticistas, fonoaudióloga, cirurgião-dentista, além de nutricionistas e psicólogos. Mesmo com a ausência de tratamento, faz-se importante fornecer cuidados sintomáticos adequados, testes genéticos e aconselhamento sobre planejamento familiar (LEE; GERALD, 2013).

Alguns pacientes apresentam necessidade de sonda nasogástrica para alimentação, por terem arreflexia. É comum também a manifestação de problemas gastrointestinais não específicos, como anorexia, vômitos e diarreia. Além de apresentarem problemas alimentares e respiratórios que permanecem ao longo da vida. Relata-se também a atrofia dos órgãos linfoides primários, como o timo, que se encontra correlacionada com desnutrição proteica grave na infância, o que leva a um quadro significativo de imunossupressão. No relato de caso de Cardoso (2016), a paciente apresentava falha de crescimento e diarreia. Acrescentou ainda que foi realizado tratamento para infecções e desnutrição e, após a terapia, o paciente não teve mais infecções graves, além de apresentar um regresso de suas alterações imunológicas.

Por não haver exposição a dietas, é comum que paciente que fazem uso de sondas gástricas não apresentem cáries dentárias. Entretanto, por também terem reflexo de deglutição ausente ou diminuída, podem resultar em estagnação salivar e conseqüentemente desenvolver placa e deposição de cálculo, o que pode resultar em doença periodontal. Desta forma, faz-se importante o acompanhamento desses pacientes com cirurgião-dentista. A orientação sobre a higiene oral da criança deve ser passada para os pais, além das visitas regulares ao dentista (LERTSIRIVORAKUL; WONGSWADIWAT; TREESUWAN, 2014).

O acompanhamento com neurologistas faz-se importante pois o acúmulo intracelular de ácidos graxos de cadeia muito longa, danifica órgãos em desenvolvimento, o que conseqüentemente prejudica o cérebro. Existe um

defeito característico de migração neuronal de neurônios corticais que não conseguem atingir seus destinos nas camadas superiores do neocórtex. Como resultado a morfologia cerebral pode apresentar anormalidades girais corticais como Lisencefalia, além da eucoencefalopatia generalizada ou focal e atrofia cerebral (LEE; GERALD, 2013).

Observou-se que cada vez mais vem se evidenciando sobre a genética da Síndrome de Zellweger e que os bebês nascidos que são acometidos pela síndrome refletem a onipresença dos peroxissomos e desta forma apresentam múltiplas anomalias congênitas evidentes no nascimento. Os Testes genéticos para fins de planejamento familiar devem ser considerados em potenciais portadores antes da gravidez. O Aconselhamento genético também tem grande importância, pois irá fornecer aos familiares informações relevantes sobre herança e implicações de distúrbios genéticos. Desta forma, irá ajudá-los a tomar melhores decisões, tanto médica quanto pessoal (STEINBERG *et al.*, 2020).

5. DISCUSSÃO

Ainda que estudos apontem uma baixa perspectiva de vida para os pacientes com a Síndrome, o tratamento será voltado para a otimização da qualidade de vida nos primeiros dias de vida, além das intervenções que a família desejar. É de extrema importância o acompanhamento em serviços especializados com uma equipe multidisciplinar tanto para o paciente, quanto para a família, para orientações sobre os cuidados e apoio psicoterapêuticos (KUMAR *et al.*, 2014).

Elumalai; Pasrija (2024), realizaram um estudo com o objetivo de melhorar o entendimento dos profissionais de saúde quanto ao diagnóstico e tratamento do transtorno do espectro de Zellweger. Os autores tiveram o objetivo de destacar a importância dos exames genéticos, da análise clínica e do manejo dos sintomas. O curso proposto, ressaltava a relevância de trabalhar em conjunto com uma equipe multidisciplinar, onde deveria incluir médicos geneticistas, neurologistas e especialistas em cuidados paliativos, para que os planos terapêuticos fossem aprimorados, além do aprimoramento nos resultados dos pacientes. Desta forma, os participantes conseguiriam adquirir habilidades para oferecer cuidados de suporte eficazes, lidar com as demandas complexas dos pacientes e aprimorar sua qualidade de vida.

Salpietro *et al.* (2015), realizam um estudo com o objetivo de relatar a influência que os defeitos nos peroxissomos podem trazer nas diversas vias metabólicas intracelulares, incluindo o funcionamento mitocondrial. Os autores abordaram dois casos de duas crianças do sexo feminino de 8 meses e uma de 6 meses com características clínicas, radiológicas e laboratoriais típicas da síndrome de Zellweger. A primeira criança apresentava características faciais grosseiras, incluindo uma ponte nasal larga e achatada e um palato alto e arqueado. Ela não tinha sucção eficaz e precisava de uma sonda nasogástrica para alimentação. Após a deterioração progressiva de seu estado cardíaco, respiratório e neurológico, a paciente veio a óbito ainda com 8 meses de idade. A segunda paciente tinha características faciais distintas, incluindo testa alta e apresentou palato alto e arqueado. Os pais relataram terem tido um filho mais velho que havia morrido há 2 anos com uma forte suspeita clínica da mesma síndrome. Embora tenham sido

observadas alterações bucais nos pacientes, o estudo não menciona a realização de acompanhamento odontológico. O provável desfecho do estudo colabora com a falta dados específicos na área odontológica.

Lertsirivorakul; Wongswadiwat; Treesuwan (2014), realizam um estudo onde o principal objetivo foi descrever os achados bucais e o manejo odontológico em uma paciente com a síndrome. E apesar de ter 7 anos de idade, seu primeiro atendimento odontológico tinha sido com 6 anos, onde apenas as instruções de cuidados de higiene bucal da paciente foram fornecidas à mãe. Ela apresentava um peso de 12 kg e 97 cm de altura, o que caracterizava o peso e a altura médios de crianças de 2 anos e 3 anos e meio, respectivamente. Foi avaliado nos exames intraorais dentição decídua com forte deposição generalizada de placa e cálculo. Além disso, também foi observado clinodactilia, abóbada palatina distinta, má oclusão de Classe III, falta de dentes, microdontia e atraso na formação dentária. De acordo com os autores, o que levou a esta paciente sobreviver por mais tempo do que o normal pode ter sido por ter uma variante mais branda da Síndrome e pelos bons cuidados de sua mãe e dos esforços da equipe médica moderna. Tal fato foi o provável motivo de ter tido tempo hábil para uma avaliação odontológica mais específica mesmo fora do período da primeira infância.

Yogi (2024), também relatou um caso de um bebê do sexo masculino com 5 meses de idade, que apresentou ao nascer choro tardio, hipotonia do pescoço e anomalias congênitas graves, como ausência do lóbulo da orelha esquerda, orelhas de inserção baixa, prega simiesca bilateral e testículo não descido. A princípio, suspeitaram de Síndrome de Down. Após a realização de exames detalhados, concluiu-se Síndrome de Zellweger. O paciente apresentava reflexo de deglutição muito ruim e precisou de internação hospitalar por asfixia perinatal e aspiração com sepse neonatal tardia. Mesmo com tratamento rápido e monitoramento cuidadoso, o paciente continuou piorando e em seguida ele desenvolveu sepse grave com falência de múltiplos órgãos, levando a morte. Em virtude disso, uma avaliação odontológica não foi relatada.

Kumar *et al.* (2014), descreveram um relato de caso de um bebê do sexo masculino de 2 meses, diagnosticado com a síndrome, onde apresentou

atividade espontânea diminuída, alimentação deficiente desde o nascimento e dificuldade respiratória. Foi observado testa alta, occipital plano, fontanela anterior e posterior bem abertas e orelhas de inserção baixa. Além de Palato alto e arqueado, lábio superior fino e retrognatia. os pais receberam informações e orientações sobre a doença e sobre os cuidados com a criança e diagnóstico pré-natal para a próxima gravidez. Apesar das manifestações orais no paciente, não foi relatado o acompanhamento odontológico.

Apesar dos poucos relatos de manifestações orais, é constatado ser muito importante a integração do Cirurgião dentista na equipe multidisciplinar. Ainda que grande parte dos pacientes necessitem de sonda gástrica e não se tornem propensos a cárie pela baixa exposição alimentar, é importante ressaltar que por apresentarem um reflexo de deglutição diminuída ou até mesmo ausente, conseqüentemente apresentaram uma estagnação salivar, podendo desenvolver doença periodontal como placa e deposição de cálculo. Portanto, o acompanhamento odontológico é crucial para garantir a prevenção de doenças e melhoria da perspectiva de vida desses indivíduos (LERTSIRIVORAKUL; WONGSWADIWAT; TREESUWAN, 2014).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados de saúde geral estão bem estabelecidos na literatura, porém ainda se observa pouco detalhamento sobre o acompanhamento do tratamento multidisciplinar envolvendo a área da odontologia. Tal fato se deve muito provavelmente pela evidência científica relatada de alta taxa de mortalidade e à falta de tratamentos curativos, sendo este apenas focado em cuidados de suporte visando melhorar a qualidade de vida do paciente.

Em relação a visão odontológica e as alterações bucais em pacientes acometidos com a Síndrome de Zellweger, observou-se que apesar das dificuldades que podem ser encontradas nos atendimentos devido a vários problemas médicos que o paciente apresenta, faz-se importante que o acompanhamento odontológico esteja inserido junto aos atendimentos multidisciplinares, devido aos achados significativos dos acometimentos orais como o palato arqueado alto, micrografia e fenda palatina. Existem condutas e manejos específicos que devem ser realizados durante o tratamento e a colaboração do dentista junto a equipe saúde é fundamental para a melhoria da expectativa de vida desses pacientes.

REFERÊNCIAS

ANDERSON, Janaina Nogueira et al. Cholbam® and Zellweger spectrum disorders: treatment implementation and management. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [s.l.], v. 16, p. 1-13, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13023-021-01940-z> Acesso em: 05 fev. 2024.

BRAVERMAN, Nancy E. et al. Peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger spectrum: An overview of current diagnosis, clinical manifestations, and treatment guidelines. **Molecular genetics and metabolism**, [s.l.], v. 117, n. 3, p. 313-321, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1096719215300937> Acesso em: 05 fev. 2024.

CARDOSO, Patrícia et al. Zellweger syndrome with severe malnutrition, immunocompromised state and opportunistic infections. **Case Reports**, [s.l.], v. 2016, p. bcr2015214283, 2016. Disponível em: <https://casereports.bmj.com/content/2016/bcr-2015-214283.short> Acesso em: 15 mar. 2024.

CRANE, Denis I. Revisiting the neuropathogenesis of Zellweger syndrome. **Neurochemistry international**, [s.l.], v. 69, p. 1-8, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0197018614000370> Acesso em: 03 fev. 2024.

ELUMALAI, Vimala; PASRIJA, Divij. Zellweger Spectrum Disorder. **StatPearls; StatPearls Publishing: Treasure Island**, [Flórida], **USA**, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK560676/> Acesso: 25 set. 2024.

ENNS, Gregory M. et al. Diagnostic challenges and disease management in patients with a mild Zellweger spectrum disorder phenotype. **Molecular genetics and metabolism**, [s.l.], v. 134, n. 3, p. 217-222, 2021. Disponível

em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719221007824>
Acesso em: 15 abr. 2024.

FARRÉ, Jean-Claude et al. Peroxisome biogenesis, membrane contact sites, and quality control. **EMBO reports**, [s.l.], v. 20, n. 1, p. e46864, 2019.

Disponível em:

<https://www.embopress.org/doi/full/10.15252/embr.201846864> Acesso 06 fev. 2024.

FEDICK, A.; JALAS, C.; TREFF, N. R. A deleterious mutation in the PEX2 gene causes Zellweger syndrome in individuals of Ashkenazi Jewish descent. **Clinical Genetics**, [s.l.], v. 85, n. 4, p. 343-346, 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cge.12170> Acesso em: 02 fev. 2024.

FRANSEN, Marc; LISMONT, Celien; WALTON, Paul. The peroxisome-mitochondria connection: how and why?. **International journal of molecular sciences**, [s.l.], v. 18, n. 6, p. 1126, 2017. Disponível em:

<https://www.mdpi.com/1422-0067/18/6/1126> Acesso em: 06 fev. 2024.

FUJIKI, Yukio et al. Molecular insights into peroxisome homeostasis and peroxisome biogenesis disorders. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research**, [s.l.], v. 1869, n. 11, p. 119330, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167488922001227>
Acesso em: 15 abr. 2024.

KLOUWER, Femke CC et al. Zellweger spectrum disorders: clinical overview and management approach. **Orphanet journal of rare diseases**, [s.l.], v. 10, p. 1-11, 2015. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.1186/s13023-015-0368-9> Acesso em: 05 mar. 2024.

KUMAR, Suresh et al. Zellweger syndrome: prenatal and postnatal growth failure with epiphyseal stippling. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, [s.l.], v. 27, n. 1-2, p. 185-188, 2014. Disponível em:

<https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem-2013-0184/html>
Acesso em: 15 fev. 2024.

LEE, Paul R.; RAYMOND, Gerald V. Child neurology: Zellweger syndrome. **Neurology**, [s.l.], v. 80, n. 20, p. e207-e210, 2013. Disponível em: <https://www.neurology.org/doi/full/10.1212/WNL.0b013e3182929f8e> Acesso em: 05 fev. 2024.

LERTSIRIVORAKUL, Jinda; WONGSWADIWAT, Malinee; TREESUWAN, Panta. Oral manifestations and dental management of a child with Zellweger syndrome. **Special Care in Dentistry**, [s.l.], v. 34, n. 1, p. 46-50, 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/scd.12003> Acesso em: 06 fev. 2024.

MOHAN, Vishnu. A Case Study Through an Audiological Perspective on a Pediatric Patient Diagnosed with Zellweger Syndrome. **Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery**, [s.l.], v. 75, n. Suppl 1, p. 429-432, 2023. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12070-023-03485-y> Acesso em: 14 mar. 2024.

OLIVEIRA, Samilly et al. Uso de canabidiol como terapia adjuvante em paciente com síndrome de Zellweger: relato de caso. **Medicina [Ribeirão Preto]**, v. 53, n. 3, p. 321-326, 2020. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/163368/163839> Acesso em: 02 fev. 2024.

RAFIQUE, Muhammad et al. Zellweger syndrome—a lethal peroxisome biogenesis disorder. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, [s.l.], v. 26, n. 3-4, p. 377-379, 2013. Disponível em: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem-2012-0320/html> Acesso em: 22 mar. 2024.

RAVINDRAN, Rini et al. Peroxisome biogenesis initiated by protein phase separation. **Nature**, [s.l.], v. 617, n. 7961, p. 608-615, 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41586-023-06044-1> Acesso em: 16 fev. 2024.

SALPIETRO, Vincenzo et al. Zellweger syndrome and secondary mitochondrial myopathy. **European Journal of Pediatrics**, [s.l.], v. 174, p. 557-563, 2015. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-014-2431-2> Acesso em: 10 fev. 2024.

SCHIEFERDECKER, Anne; WENDLER, Petra. Structural mapping of missense mutations in the Pex1/Pex6 complex. **International journal of molecular sciences**, [s.l.], v. 20, n. 15, p. 3756, 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/15/3756> Acesso em: 10 fev. 2024.

Steinberg, Steven J, et al. Zellweger Spectrum Disorder. **GeneReviews®**, edited by Margaret P Adam et. al., University of Washington, [Seattle], 12 December 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301621/> Acesso em: 03 mar. 2024.

YOGI, Prajwala et al. Zellweger Syndrome: A Case Report. **JNMA: Journal of the Nepal Medical Association**, [s.l.], v. 62, n. 270, p. 155, 2024. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10924519/> Acesso em: 07 fev. 2024.