



Características da Síndrome de Marfan: uma revisão narrativa

Thiago José Islanderson dos Santos Castro, Felipe Viana Ferreira Gomes, Luiza Magalhães Emerenciano, Carolina Magalhães Emerenciano, Ana Paula Angeline Uzêda Lodi, Amanda Vanessa de Melo Sampaio, Rômulo José Falcão Farias, Felipe De Novaes Alves, Jéssica Raianne Silva Cruz, Palloma Oliveira de França, Claudianne Borges da Silva Bispo, Helena Eduarda Terres Hennrichs, Thiago Melo do Espírito Santo.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n2p105-118>

Artigo publicado em 01 de Fevereiro de 2025

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

Este artigo teve como objetivo identificar características sobre fisiopatologia, quadro clínico e intervenções terapêuticas da Síndrome de Marfan (SM), com base na literatura científica recente. Foram selecionados artigos publicados entre 2019 e 2024, em inglês e português, por meio da base de dados PubMed, utilizando termos relacionados à Síndrome de Marfan. A SM é uma condição genética causada por mutações em genes que codificam componentes da matriz extracelular e do tecido conjuntivo, principalmente a fibrilina 1, responsável pela resistência e elasticidade dos tecidos. Por envolver tecidos conjuntivos presentes em diversos órgãos, a SM apresenta manifestações em múltiplos sistemas, com destaque para os cardiovasculares, oftalmológicos e musculoesqueléticos. As complicações mais graves estão relacionadas à artéria aorta, incluindo dissecção, aneurisma e dilatação. O diagnóstico é fundamentado nos critérios Ghent II, que consideram histórico médico pessoal e familiar, além de análises genéticas. Não há cura para a síndrome, mas intervenções específicas, como o uso de betabloqueadores, contribuem para a redução da mortalidade por causas vasculares. A compreensão adequada da SM é fundamental devido ao seu potencial para complicações fatais. O prognóstico dos pacientes depende do diagnóstico precoce e de um acompanhamento multidisciplinar contínuo.

Palavras-chave: Síndrome de Marfan, Doenças do Tecido Conjuntivo, Fibrilina-1, Aneurisma Aórtico.

Characteristics of Marfan Syndrome: a narrative review

ABSTRACT

This article aimed to identify characteristics of the pathophysiology, clinical presentation, and therapeutic interventions of Marfan Syndrome (MS), based on recent scientific literature. Articles published between 2019 and 2024, in English and Portuguese, were selected through the PubMed database, using terms related to Marfan Syndrome. MS is a genetic condition caused by mutations in genes that encode components of the extracellular matrix and connective tissue, mainly fibrillin 1, responsible for tissue resistance and elasticity. Because it involves connective tissues present in several organs, MS presents manifestations in multiple systems, with emphasis on the cardiovascular, ophthalmological, and musculoskeletal systems. The most serious complications are related to the aorta, including dissection, aneurysm, and dilation. Diagnosis is based on the Ghent II criteria, which consider personal and family medical history, in addition to genetic analyses. There is no cure for the syndrome, but specific interventions, such as the use of beta-blockers, contribute to reducing mortality from vascular causes. A proper understanding of MS is essential due to its potential for fatal complications. The prognosis of patients depends on early diagnosis and continuous multidisciplinary follow-up.

Keywords: Marfan syndrome, Connective tissue diseases, Fibrillin-1, Aortic aneurysm.

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A síndrome de marfan é uma doença de caráter genético, autossômica dominante, causada por uma mutação localizada no cromossomo 15, mais especificamente no gene FBN1. Esse gene é essencial para a codificação de uma proteína chamada fibrilina, componente importante do tecido conjuntivo. Nesse sentido, a mutação desse gene acarreta numa construção errônea do tecido conectivo, com a produção desregulada de fibras elásticas. Uma vez que o tecido conjuntivo está presente por praticamente todos os sistemas fisiológicos, os órgãos que possuem esse tecido podem exibir alguma alteração (GONÇALVES et al., 2023).

Epidemiologicamente, existe uma incidência de um caso para cada 5000 pessoas. Todavia, uma vez que existem muitos fenótipos associados à variantes do gene FBN1, sua prevalência acaba sendo de determinação complexa, com algumas estimativas ditando uma prevalência entre 1,5 a 17,2 para cada 100.000 pessoas (AQUINO et al., 2022). A doença exibe penetrância completa, com expressividade variável (intra ou interfamiliar) e, aparentemente, não tende a ter predileção por etnia ou gênero (LEITE et al., 2023).

A síndrome de marfan acomete, particularmente, os sistemas cardiovascular, musculoesquelético e ocular. Uma vez que o excesso de fibras elásticas provoca fraqueza no tecido conjuntivo, as manifestações cardiovasculares mais típicas são o prolapso de valva mitral, bem como a dilatação da raiz da aorta. Destaca-se também a dissecação e rotura de aorta, pela sua importante mortalidade (LEITE et al., 2023).

Outras manifestações clínicas, porém de origem musculoesquelética, são: aracnodactilia, dolicoftenomelia (estatura elevada, com extremidades longas e desproporcionais, quando comparadas com o tronco), hiperflexibilidade e deformidades da caixa torácica. Ainda, dentre os acometimentos oculares, pontua-se subluxação do cristalino e deslocamento da retina (CANTARINO et al., 2021).

Para o diagnóstico da síndrome de marfan, é utilizado um conjunto de critérios conhecidos por Nosologia Ghent, que agrupa manifestações maiores e menores nos diversos sistemas orgânicos. Tal nosologia foi proposta em 1996, como uma revisão da Nosologia Berlin (primeira nosologia para o diagnóstico da síndrome de marfan), e leva

em consideração as manifestações clínicas do paciente e o seu histórico familiar (BARRIL et al., 2020).

Essa desordem genética não tem cura, entretanto é possível buscar uma estabilização da clínica apresentada pelo paciente. Betabloqueadores podem ser utilizados para reduzir sintomas cardiovasculares, a pressão arterial do indivíduo necessitará de monitoramento e uma equipe multidisciplinar deve acompanhar o portador dessa síndrome (QUADROS et al., 2023).

A síndrome de Marfan é uma desordem do tecido conjuntivo, com manifestações que repercutem em vários sistemas fisiológicos – cardiovascular, ocular, musculoesquelético - e que exhibe o potencial para consequências mais graves (dissecção de aorta, por exemplo). Sendo assim, é crucial o entendimento sobre essa doença, pois um diagnóstico correto e manejo cuidadoso pode influenciar no prognóstico. O objetivo do estudo foi analisar as características da síndrome de Marfan.

METODOLOGIA

Os artigos selecionados para contribuir com esta revisão narrativa foram encontrados na plataforma PubMed. Não houve processo de sistematização dos artigos, todavia, para garantir informações relevantes e recentes, foram escolhidos trabalhos publicados entre 2019 e 2024, em inglês e português, disponíveis gratuitamente. Foram utilizados combinações do descritor “Marfan Syndrome” com os descritores “epidemiology”, “physiopathology”, “management” e “symptoms”.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Definição e epidemiologia

A síndrome de Marfan (SM) se trata de uma doença do tecido conjuntivo, de transmissão autossômica dominante, e que atinge vários tecidos orgânicos. Apresenta uma penetrância completa, com uma expressividade intra e interfamiliar variável, sem predileção por gênero, etnia ou qualquer distribuição geográfica (COELHO; ALMEIDA, 2020).

No que se refere à epidemiologia da SM, seus valores não são muito precisos,

pois os critérios diagnósticos sofreram mudanças com o tempo, implicando nos valores epidemiológicos. Uma estimativa inicial da prevalência da SM levou em consideração pacientes da região de Baltimore-Washington e avaliada no Hospital John Hopkins, com a conclusão aproximada de 1 caso para cada 4000-6000 habitantes. Em 1986, os primeiros critérios diagnósticos foram postulados em Berlin, como uma forma de ajudar os profissionais a identificar a síndrome nos pacientes e, com esses critérios iniciais, obtiveram alguns valores de prevalência, para cada 100.000 pessoas: 1,5 na Irlanda do Norte, 4,6 da Dinamarca e 6,8 no nordeste da Escócia. Posteriormente, foi identificado o gene FBN1, motivando a criação de novos critérios em 1996 (Ghent I), modificados em 2010 (Ghent II) e utilizados para a tentativa de calcular novos índices de prevalência (MILEWICZ et al., 2022).

Milewicz DM, et al. (2022), afirmam que o cálculo de uma prevalência para a SM se torna complexo pois os critérios diagnósticos mudam com o passar do tempo. Todavia, Gonçalves IM, et al. (2023), relatam que a incidência seria de 1 para cada 9800 nascidos vivos, enquanto que Aquino IP, et al. (2022) exibem um valor de 1 caso para cada 5000 indivíduos, além de ressaltar que cerca de 25% dos pacientes adquiriram uma nova mutação, enquanto que os outros 75% são hereditários de parentes afetados.

Genética e fisiopatogenia

As alterações sofridas por um paciente com SM baseia-se em um defeito genético primário no cromossomo 15, mais especificamente na porção q21.1, onde está situada a região de codificação do gene da fibrilina 1 (FBN1). A FBN1 é uma glicoproteína, secretada e produzida por fibroblastos, e incorporada dentro da matriz extracelular como microfibrilas insolúveis, que servem como plataformas para a deposição de elastina e são necessárias para a construção de uma arquitetura adequada para a manutenção da elasticidade do tecido conjuntivo (ZEIGLER et al., 2021). Cerca de 3077 mutações do gene da FBN1 já foram identificadas em pacientes, com aproximadamente 2499 mutações pontuais e 51 rearranjos maiores (DU et al., 2021).

A FBN1 está presente em vários locais do corpo: pulmões, vasos sanguíneos, pele, rins, músculos, tendões, córnea, cartilagem e zona ciliar. É formada pela repetição de 47 domínios homólogos ao fator de crescimento epidérmico, sendo que 43 são

domínios do fator de crescimento epidérmico ligado ao cálcio (cdEGF) e exibem papel importante na proteção contra a destruição da FBN1, bem como de outros componentes da estabilização das microfibrilas (COELHO; ALMEIDA, 2020).

Alguns estudos demonstraram que alterações do gene FBN2 participa igualmente da patogênese da SM. O gene FBN2 é encontrado no cromossomo 5q23.3 e codifica a proteína fibrilina 2 (FBN2), que também é um componente das microfibrilas da matriz extracelular. A expressão da FBN2 acontece antes da FBN1, e foi observado que a primeira está associada com a construção das fibras elásticas, enquanto que a segunda se associa com a manutenção da elasticidade dessas estruturas (DU *et al.*, 2021).

Foi demonstrado que a expressão da FBN1 persiste durante toda a vida do indivíduo, enquanto que a FBN2 tem a sua expressão diminuída significativamente após o nascimento. Ainda, a FBN2 é expressa principalmente durante as primeiras etapas do desenvolvimento, o que permitiu o pensamento de que sua importância é reduzida depois do nascimento (PEETERS *et al.*, 2022).

O gene TGFBR2 se encontra no cromossomo 3p24.1 e codifica a proteína TGFBR2, que forma um complexo com outra proteína chamada TGFBR1. Esse complexo se liga ao Fator de Crescimento Transformador Beta (TGF- β), mediando fosforilação de proteínas e modulando proliferação celular, progressão do ciclo celular e, dessa forma, controlando a produção de matriz extracelular. Mutações do TGFBR2 se associam a formas de SM sem sintomas oftalmológicos importantes (DU *et al.*, 2021).

Outro membro dessa família de proteínas é a fibrilina 3 (FBN3), cujo genes para a sua codificação se encontram no cromossomo 19. O RNA mensageiro da FBN3 é encontrado principalmente no trato reprodutivo feminino e em alguns tecidos embrionários e fetais, bem como em células pluripotentes (SUMMERS, 2024). Peeters S, *et al.* (2022), apontam que a expressão da FBN3 também reduz drasticamente após o nascimento e que não existe doença em humanos que esteja bem associada com mutações de FBN3.

Outros genes podem estar também implicados na gênese da SM: (1) mutações do gene TGFBR1, localizado no cromossomo 9q22.33, foram encontradas em alguns pacientes com SM, contudo seu papel ainda não está muito claro; (2) alterações dos

genes LPTB 1, 2, 3 e 4, que codificam proteínas do mesmo nome, podem estar implicados em alguns dos fenótipos da doença, como vascular e oftalmológico (DU et al., 2021).

A aorta é uma artéria elástica, cuja manutenção de suas propriedades histológicas é crucial para uma de suas funções: receber o fluxo sanguíneo de alta pressão diretamente do ventrículo esquerdo. A túnica média de uma aorta torácica humana é espessa e composta por mais de 50 camadas de lâminas elásticas, predominantemente compostas de elastina e células musculares lisas, dispostas de maneira a fornecer resistência e elasticidade e, dessa forma, construindo uma estrutura para suportar o estresse mecânico (MILEWICZ et al., 2022).

A túnica íntima da aorta também apresenta microfibrilas de maneira abundante, onde fornecem suporte estrutural ao controle do tônus vascular que é mediado pelo endotélio. As mutações genéticas da FBN1, por levar a desarranjos na estrutura das microfibrilas, pode se associar com disfunção endotelial, produção anormal da matriz extracelular, infiltrados inflamatórios localizados e prejuízo nas propriedades mecânicas. Esses processos fisiopatológicos apresentam potencial de cursar com Aneurisma da Aorta Torácica, a manifestação da SM com maior ameaça à vida (ASANO et al., 2022). Ainda, observou-se que fibras elásticas sem uma rede de microfibrilas são mais suscetíveis a sofrer deposição de cálcio, cursando com calcificação difusa da túnica média (COELHO; ALMEIDA, 2020).

Quadro clínico e diagnóstico

A SM é uma condição genética complexa, que exhibe um amplo espectro de repercussões nos sistemas fisiológicos e, conseqüentemente, em uma sintomatologia rica e variada. Ainda, muitos dos achados da SM não são específicos da mesma, podendo ser encontrados de maneira constitucional em pessoas saudáveis ou em outras síndromes (Ehlers-Danlos, Loeys-Dietz). Os pacientes necessitam de acompanhamento, uma vez que as alterações podem ser cardiológicas, oftalmológicas e musculoesqueléticas (MARELLI et al., 2023).

Cerca de 90% dos pacientes com SM desenvolvem alguma alteração estrutural no coração ou em vasos sanguíneos, e, deste grupo, 40% morrem devido à sangramento

causado por rotura da aorta. Outras complicações envolvendo tal vaso sanguíneo incluem insuficiência da valva aórtica, rotura de aneurisma da aorta e dilatação da base da aorta. Alguns fatores de risco para o surgimento de dissecação de aorta são elevação da pressão arterial, aterosclerose, aneurisma de aorta (que podem causar acidente vascular encefálico) e valvopatia aórtica (CARBONE *et al.*, 2023). Além disso, cerca de 14% dos pacientes podem apresentar aneurisma intracraniano e 3% mostram alguma dissecação no mesmo compartimento (MARELLI *et al.*, 2023).

Do ponto de vista cardiovascular, existem outras possíveis formas de acometimento do paciente: as valvas mitral e tricúspides podem sofrer prolapso, muitas vezes presentes na infância, o que necessitará de um acompanhamento médico à longo prazo; a artéria pulmonar principal pode sofrer dilatação, visto em cerca de 10% das crianças com SM; e alterações na condução elétrica cardíaca, apesar de tal evento não ter epidemiologia muito bem definida (PYERITZ, 2019).

As principais repercussões oculares são a miopia, o descolamento da retina e a subluxação do cristalino. Nesse sentido, uma importante reação inflamatória causada por um deslocamento do cristalino pode apresentar várias consequências, como edema de córnea, uveíte, opacificação vítrea e glaucoma secundário. Caso não haja manejo correto, esse conjunto de complicações pode danificar a acuidade visual do paciente (RIBEIRO *et al.*, 2019).

Alguns estereótipos faciais incluem rosto estreito e longo, com os olhos profundamente inseridos, cartilagem auricular anormal e fissuras palpebrais direcionadas para baixo. A prevalência dessas características em pacientes com SM não é bem estabelecida devido à variações amplas entre estudos, todavia estima-se que 83% dos pacientes jovens com SM apresentem algumas dessas alterações. Inclusive, estudos recentes defendem a importância de um reconhecimento precoce dessas características faciais, sobretudo em crianças, para aumentar as chances de diagnóstico também precoce, impactando positivamente no prognóstico (MARELLI *et al.*, 2023).

As alterações bucais mais prevalentes em pacientes com SM são as mudanças na maxila, que se tornam maior do que é estabelecido como normal, além de má oclusão, definidos como um desvio da normalidade do arco dental do esqueleto facial. Outros achados incluem hipoplasia malar, retrognatía mandibular, palato alto arqueado,

anomalias radiculares e apinhamento dentário (LAMMERS *et al.*, 2020).

No que se refere ao sistema osteomuscular, as manifestações mais clássicas que indivíduos com SM tendem a apresentar são a alta estatura e a aracnodactilia, incluindo também pé plano (potencialmente desencadeador de algia à deambulação). Ainda, destaca-se que muitas alterações vistas na infância podem agravar conforme o crescimento, sendo necessário acompanhamento com fisioterapia. Por exemplo, a frouxidão articular apresenta, como potenciais complicações, instabilidade, rotura de ligamentos ou tendões, dano à capacidade de realizar atividade física e, futuramente, artrite degenerativa (PYERITZ, 2019).

Ainda, a alteração esquelética mais evidente da SM é o crescimento desproporcional dos ossos dos membros superiores e inferiores, bem como aumento do crescimento longitudinal das costelas, que por sua vez pode causar deformidades da caixa torácica (pectus carinatum e pectus excavatum). Mais de 50% apresentam escoliose toracolombar e a protusão acetabular geralmente não cursa com sintomatologia em jovens adultos (COELHO; ALMEIDA, 2020).

Cerca de 5 a 10% dos pacientes com SM apresentarão pneumotórax espontâneo, devido à ruptura de blebs pulmonares (áreas de fraqueza da parede pulmonar, possivelmente causadas por rápido crescimento parenquimatoso), geralmente no ápice. Além disso, as alterações esqueléticas da caixa torácica (pectus carinatum ou excavatum), bem como as alterações da coluna vertebral torácica, estão associadas com possíveis reduções do volume pulmonar, não raro necessitando de intervenção cirúrgica dessas alterações, de modo a evitar futuros decréscimos no volume dos pulmões (PYERITZ, 2019).

Estrias na pele, hérnia inguinal (muitas vezes congênita), hérnia umbilical e diástese do músculo reto abdominal são outras possíveis manifestações da SM. Ainda, no que se refere à acometimentos psiquiátricos, ainda não está muito bem definido o papel da SM, entretanto é bem defendido que pacientes com alguma desordem genética necessita de apoio, sobretudo no processo de adaptação e acompanhamento a longo prazo dessas doenças (MARELLI *et al.*, 2023).

Outras manifestações menos comuns já foram relatadas em literatura: Yip SY, *et al.* (2024) observaram que alguns pacientes apresentaram patologias gastrointestinais

como rotação anômala de alça intestinal, volvulo cecal, diverticulose e aneurisma da vasculatura intestinal; Rocha FT, et al. (2024) apontam que a SM é um fator de risco para a ocorrência de prolapso genital, ainda que em paciente jovens e nulíparas.

Não raro, são os acometimentos osteomusculares que despertam a suspeita clínica da SM. Todavia, o diagnóstico de SM é complexo e analisa o histórico pessoal e familiar, além de necessitar de um exame físico completo. Como ferramenta de diagnóstico, os critérios mais recentes, conhecidos por nosologia de Ghent II, envolvem as numerosas manifestações sistêmicas citadas (divididas, por sua vez, em critérios maiores e menores), testes genéticos e avaliação da aorta torácica (AQUINO et al., 2022).

Para complementar o diagnóstico, alguns exames de imagem podem ser utilizados, exemplificados por aortogramas, que são capazes de mostrar dilatação na raiz da aorta ou até mesmo aneurisma no mesmo vaso sanguíneo. Ainda, valvopatias podem ser demonstradas por ecocardiograma transtorácico ou transesofágico (QUADROS et al., 2023).

Tratamento

A SM, por ser uma doença multissistêmicas e com diferentes fenótipos, necessita de uma assistência multidisciplinar e intervenções individuais, não sendo possível estabelecer um único plano terapêutico para todos os pacientes. As abordagens direcionadas para as manifestações, bem como constante monitoramento por especialistas (cardiologista, oftalmologista, ortopedista) e capacitação profissional são cruciais para desfechos positivos (GONÇALVES et al., 2023).

O paciente deve ser orientado a realizar mudanças do estilo de vida, como incluir atividade física na rotina e cessar tabagismo (AQUINO et al., 2022). É uma doença que não tem cura e o tratamento se define por estabilização do quadro do paciente e melhora da qualidade de vida (QUADROS et al., 2023).

O manejo padrão para evitar a progressão para as complicações aórticas da SM se baseia no uso de betabloqueadores, pois exercem efeito de diminuição do estresse mecânico da aorta ao reduzir a frequência cardíaca e, conseqüentemente, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Além de amenizar o estresse hemodinâmico, tais

fármacos se associam a menor rigidez da aorta e a menor risco de dilatação da raiz dessa artéria, influenciando positivamente no prognóstico. O alvo, em indivíduos acima dos 5 anos, é obter uma frequência cardíaca abaixo de 100 batimentos por minuto depois de exercício físico submáximo (COELHO; ALMEIDA, 2020).

Outras opções farmacológicas utilizadas para prevenção de desfechos negativos na artéria aorta são agentes que interferem no sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA). O Enalapril foi associado com melhora da distensibilidade da aorta, enquanto que o Losartana foi considerado como fator de proteção em algumas análises retrospectivas. Todavia, não se estabeleceu diferença na eficácia da terapia com betabloqueadores ou com moduladores do SRAA, ambos retardando complicações da aorta (ASANO *et al.*, 2022). Em caso de síndromes aórticas agudas (dissecção, aneurisma), avaliação cirúrgica deve ser solicitada para definir melhor conduta (AQUINO *et al.*, 2022).

Consultas oftalmológicas de rotina, com sugestão de periodicidade anual, devem ser estimuladas, de maneira a rastrear possíveis acometimentos oculares. Ainda, para manifestações osteomusculares moderadas a graves, intervenção ortopédica pode se fazer necessária: como exemplo, pacientes com escoliose moderada e que ainda estejam em etapa de crescimento se beneficiam do colete ortopédico (CANTARINO *et al.*, 2021).

Em relação ao prognóstico, as complicações cardiovasculares da SM estão associadas com redução da expectativa de vida. Todavia, após instituição da terapia com betabloqueadores e do reparo cirúrgico eletivo da aorta, a expectativa de vida dos pacientes aumentou, atingindo valor médio de 72 anos (COELHO; ALMEIDA, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SM é uma doença com base genética complexa, cujas mutações em determinados genes acarretam num desarranjo da arquitetura da matriz extracelular e do tecido conjuntivo, conseqüentemente prejudicando as suas funções histológica. É uma patologia multissistêmica, com possíveis repercussões em vários órgãos e tecidos, contribuindo para o amplo espectro de sintomas apresentados pelo paciente. Os

sistemas mais afetados são o cardiovascular, o musculoesquelético e o ocular. O diagnóstico necessita da nosologia de Ghent II, que analisa o histórico pessoal e familiar do indivíduo acometido, bem como mutações genéticas apresentadas pelo mesmo. É uma doença que não tem cura, uma vez que as intervenções são voltadas individualmente para as manifestações apresentadas. É de total importância o conhecimento da SM pelos profissionais da saúde, pois o prognóstico do paciente depende do reconhecimento da síndrome e de um acompanhamento multidisciplinar e com várias especialidades.

REFERÊNCIAS

1. AQUINO, I. P. et al. Síndrome de Marfan e seu impacto cardiovascular: aspectos etiopatogênicos, métodos diagnósticos e condutas terapêuticas. *Brazilian Journal of Development*, v. 8, p. 60327-60344, 2022.
2. ASANO, K. et al. Pathophysiology and therapeutics of thoracic aortic aneurysm in Marfan syndrome. *Biomolecules*, v. 12, p. 1-10, 2022.
3. BARRIL, N. et al. Síndrome de Marfan: aspectos diagnósticos de acordo com os critérios de Ghent. *CuidArte Enfermagem*, v. 14, n. 2, p. 247-250, 2020.
4. CANTARINO, C. W. L. et al. Síndrome de Marfan. *Acta MSM: Periódico da Escola de Medicina Souza Marques*, v. 8, n. 3, p. 145-163, 2021.
5. CARBONE, R. G. et al. Marfan syndrome and aortic involvement: a narrative review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, v. 27, p. 8218-8224, 2023.
6. COELHO, S. G.; ALMEIDA, A. G. Síndrome de Marfan revisitada: da genética à clínica. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, v. 39, n. 4, p. 215-226, 2020.
7. DU, Q. et al. The molecular genetics of Marfan syndrome. *International Journal of Medical Sciences*, v. 18, n. 13, p. 2752-2766, 2021.
8. GONÇALVES, I. M. et al. Aneurisma aórtico associado à síndrome de Marfan. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 24, n. 2, p. 1-10, 2023.
9. LAMMERS, R. A. et al. Aspectos gerais e bucais da síndrome de Marfan. *Archives of Health Investigation*, v. 9, n. 5, p. 498-502, 2020.
10. LEITE, M. F. M. P. et al. Síndrome de Marfan: importância da história familiar: relato de caso. *Residência Pediátrica*, v. 13, n. 2, p. 1-6, 2023.
11. MARELLI, S. et al. Marfan syndrome: enhanced diagnostic tools and follow-up management strategies. *Diagnostics*, v. 13, p. 1-28, 2023.



12. MILEWICZ, D. M. et al. Marfan syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 8, p. 1-56, 2022.
13. PEETERS, S. et al. The fibrillinopathies: new insights with focus on the paradigm of opposing phenotypes for both FBN1 and FBN2. *Human Mutation*, v. 43, p. 815-831, 2022.
14. PYERITZ, R. E. Marfan syndrome: improved clinical history results in expanded natural history. *Genetics in Medicine*, v. 21, n. 8, p. 1683-1690, 2019.
15. QUADROS, A. C. R. et al. Síndrome de Marfan: uma abordagem diagnóstica, evolução clínica e revisão. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 5, p. 21831-21838, 2023.
16. RIBEIRO, B. B. et al. Facoanafilaxia por cristalino mergulhado na síndrome de Marfan. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, v. 78, n. 6, p. 399-402, 2019.
17. ROCHA, F. T. et al. Associação entre a síndrome de Marfan e o prolapso urogenital. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 6, n. 9, p. 971-984, 2024.
18. SUMMERS, K. M. Genetic models of fibrillinopathies. *Genetics*, v. 226, n. 1, p. 1-19, 2024.
19. YIP, S. Y. et al. Cecal volvulus in Marfan syndrome. *Journal of Surgical Case Reports*, v. 11, p. 1-3, 2024.
20. ZEIGLER, S. et al. The pathophysiology and pathogenesis of Marfan syndrome. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v. 1348, p. 185-206, 2021.