

U. PORTO



**FACULDADE DE
MEDICINA DENTÁRIA
UNIVERSIDADE DO PORTO**

Mestrado Integrado em Medicina Dentária
Artigo de Revisão Bibliográfica

Alterações Craniofaciais em diagnóstico pré-natal

Diullia Bravo Braus

Orientadora: Paula Cristina dos Santos Vaz Fernandes
Coorientadora: Inês Sansonetty Gonçalves Côrte-Real

Porto, 2021

Índice

INTRODUÇÃO.....	9
MATERIAIS E MÉTODOS.....	10
DESENVOLVIMENTO.....	12
1. Diagnostico Pré-Natal.....	15
1.1. Métodos de Diagnóstico Pré-Natal Não Invasivos.....	16
1.1.1. Ultrassonografia.....	16
1.1.2. Estudo de DNA fetal livre no sangue materno.....	18
1.2. Métodos de Diagnóstico Pré-Natal Invasivos.....	20
1.2.1. Amniocentese.....	20
1.2.2. Punção das Vilosidades Coriônicas.....	20
1.2.3. Cordocentese.....	21
1.2.4. Fetoscopia.....	22
2. Alterações Craniofaciais.....	24
2.1. Trissomia 21 (Síndrome de Down).....	24
2.2. Trissomia 13 (Síndrome de Patau) e Trissomia 18 (Síndrome de Edwards).....	28
2.3. Monossomia X (Síndrome de Turner).....	31
2.4. Fissura lábio-palatina.....	36
2.5. Síndrome de Treacher Collins (Disostose Mandibulofacial).....	36
2.6. Sequência de Pierre-Robin.....	39
2.7. Espectro óculo-aurículo-vertebral (Síndrome de Goldenhar).....	42
CONCLUSÃO.....	44
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43
ANEXOS.....	49

Índice de Figuras

Figura 1	Evolução anual da prevalência de casos com anomalias congénitas, nos anos de 1997 a 2017, notificados ao Registo Nacional de Anomalias Congénitas (RENAC).....	12
Figura 2	Comparação da prevalência de nascimentos com anomalia congénita em Portugal com a registada pelo EUROCAT, nos anos de 2016 e 2017, distribuída por grande grupo de Anomalias Congénitas, de acordo com a CID 10.....	13
Figura 3	Realização de colheita de produtos fetais e exame invasivo realizado, nos anos de 2016 e 2017, notificados ao RENAC.....	16
Figura 4	Prevalência de nados vivos com Síndrome de Down, de acordo com a idade materna no parto, observado nos casos notificados ao RENAC de 2011 a 2017.....	25
Figura 5	Imagens de ultrassonografia fetal em corte sagital de um feto normal (A) e um feto diagnosticado com Síndrome de Down (B), comparando a translucência da nuca e a ausência do osso nasal.....	26
Figura 6	Características Faciais da Síndrome de Down. Visualização da hipotonia dos músculos faciais e língua, com boca aberta (A/B) e boca fechada (C), lábios hipotónicos e fecho labial incompleto (B/C) e interposição lingual (D/E).....	27
Figura 7	Estudo e planeamento ortodôntico de uma paciente com Síndrome de Down. Fotos em perfil (A) e visão frontal (B), telerradiografia (C), ortopantomografia (D), modelos de estudo (E/F), radiografia anteroposterior do crânio (G) e radiografia do carpo (H).....	27
Figura 8	Imagens de ultrassonografia de feto com Síndrome de Patau: Higroma Quístico às 11 semanas (A), holoprosencefalia às 12 semanas (B), fenda labial bilateral às 20 semanas (C), hidrocefalia às 20 semanas (D)	29
Figura 9	Imagens de ultrassonografia de feto com Síndrome de Edwards: Holoprosencefalia às 11 semanas (A), cistos do plexo coroide às 20 semanas (B), microftalmia unilateral às 30 semanas (C), mãos cerradas e visualização dos dedos indicadores às 32 semanas (D).....	30
Figura 10	Visualização de anomalias congénitas de edema subcutâneo, ascite, higroma quístico e hidrópsia fetal em feto diagnosticado com síndrome de Turner.....	31

Figura 11	Imagens de ultrassonografia da face fetal, com visualização da boca, lábios e nariz em corte coronal (a), perfil facial mediano em corte sagital (b) e órbitas fetais em corte transversal (c).....	34
Figura 12	Imagens pré-natais obtidas por ultrassonografia tri-dimensional, pós-natais e pós-cirúrgicas de três pacientes diferentes com fissura labiopalatina unilateral direita (A1, A2, A3), fissura labiopalatina unilateral esquerda (B1, B2, B3) e fissura labiopalatina bilateral (C1, C2, C3), respectivamente.....	35
Figura 13	Face fetal visualizada em ultrassonografia tridimensional (3D) às 29 semanas de gestação mostrando micrognatia (A), macrostomia (B) e fissuras palpebrais simétricas inclinadas para baixo (A/B).....	37
Figura 14	Imagem de ressonância magnética fetal de secção sagital às 33 semanas de gestação mostrando glossoptose e obstrução das vias aéreas superiores e vias aéreas inferiores intactas (seta branca).....	38
Figura 15	Aspecto da face do recém-nascido semelhante ao obtido pela ultrassonografia tridimensional <i>in utero</i> , mostrando micrognatia, fissuras palpebrais, hipoplasia malar, macrostomia e micrognatia. Além disso, no nascimento também foi identificado fissura palatina e atresia do canal auditivo externo.....	38
Figura 16	Vista Frontal (A) e Perfil (B). Sequência de Pierre Robin com 17 anos demonstrando perfil próximo da normalidade.....	39
Figura 17	Imagem de ultrassonografia bidimensional de feto às 37 semanas de gestação, demonstrando polidrâmio, retrognatia e micrognatia. Não foi possível visualizar o palato. Imagem sugestiva de Sequência de Pierre Robin.....	40
Figura 18	Imagem de ultrassonografia tridimensional de feto às 37 semanas, demonstrando a presença de micrognatia e retrognatia.....	41
Figura 19	Recém-nascido com Sequência de Pierre Robin, um dia após o parto, dependente de traqueostomia devido ao quadro grave de micrognatia e retrognatia.....	41
Figura 20	Imagem de ultrassonografia bidimensional em incidência sagital de feto com Síndrome de Goldenhar evidenciando micrognatia.....	42
Figura 21	Radiografias de bebê com Síndrome de Goldenhar demonstrando hemi-vértebra lombar e ausência do rádio esquerdo.....	43
Figura 22	Hipoplasia hemifacial (A/B) e deformidade do antebraço (B) em autópsia realizada em bebê com Síndrome de Goldenhar.....	43

RESUMO

Atualmente, o diagnóstico pré-natal desempenha um papel importante por fornecer informações sobre o estado de saúde fetal, tendo como particular objetivo identificar mulheres com gestações de alto risco para anomalias cromossômicas ou defeitos congênitos. De acordo com o Registro Nacional de Anomalias Congênitas, entre 2016 e 2017, a prevalência de anomalias congênitas foi de 161,5 casos/10.000 nascimentos, sendo que destas, 82% foram detetadas no período pré-natal. As alterações craniofaciais podem se enquadrar num tipo de anomalias congênitas com relevância para o médico dentista por exigirem uma atuação precoce e distinta.

O objetivo desta revisão consistiu na compilação das informações mais atuais sobre as alterações craniofaciais mais prevalentes com impacto na atuação médico-dentária e que podem ser detetadas em diagnóstico pré-natal. Para a realização desta revisão foi efetuada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed®, Web of Science e SciELO, com palavras-chave específicas, tendo-se selecionado 56 estudos com base na sua relevância.

Durante o diagnóstico pré-natal a detecção de alguns achados ultrassonográficos podem levar a suspeita de determinadas alterações, que condicionam a realização posterior de exames complementares para a confirmação do diagnóstico. Entre esses achados, podemos destacar o aumento da translucência da nuca, visualizada nas Síndromes de Down, de Patau, de Edwards e de Turner; a presença de fissuras orais ou faciais, que podem ocorrer de forma isolada ou estarem associadas com outras alterações, como nas Síndrome de Patau, de Edwards, Treacher Collins, Goldenhar e a Sequência de Pierre-Robin; e, a micrognatia, que pode estar presente nas Síndromes de Patau, de Edwards, Treacher Collins, Goldenhar, Sequência de Pierre-Robin e na fissura lábio-palatina. Outros achados ultrassonográficos específicos também podem ser utilizados como indicadores para algumas alterações craniofaciais, como a ausência do osso nasal, na síndrome de Down, a glossoptose, na Sequência de Pierre-Robin, a presença de higromas quísticos, nas síndromes de Patau, Edwards e Turner, entre outras que foram descritas de forma detalhada ao longo desta revisão.

Ao todo, foram selecionadas nessa revisão 8 anomalias craniofaciais consoante aos resultados obtidos pelas palavras-chave e as maiores taxas de prevalência, podendo todas ser detetadas por meio de métodos de diagnóstico pré-natal.

O conhecimento médico-dentária para a atuação nestas alterações torna-se importante para uma integração harmoniosa na equipa multidisciplinar de que fará parte, possibilitando assim uma abordagem terapêutica individualizada e atempada para a obtenção de melhores resultados a longo prazo.

Palavras-Chave: Anomalias Craniofaciais; Diagnóstico Pré-Natal; Teste Pré-Natal não Invasivo; Imagem Fetal; Triagem Fetal.

ABSTRACT

Currently, prenatal diagnosis plays an important role providing data on the state of fetal health, with the majority of tests intended for screening, with the attempt of pin point women with high-risk pregnancies for chromosomal abnormalities or birth defects. The National Registry of Congenital Anomalies (RENAC) identified, in Portugal, between 2016 and 2017, the prevalence of congenital anomalies and chromosomal anomalies were, respectively: 161.5 / 10,000 births and 33.5 cases / 10,000 births, of which 82% and 61%, respectively, were detected during the prenatal period. Craniofacial alterations can be part of a type of congenital anomaly with relevance to the dentist, as they require an early and distinct action.

The purpose of this review was to compile the most current information on the most prevalent craniofacial changes with an impact on dental and medical practice that can be detected in prenatal diagnosis. A bibliographic search was carried out in the main databases, namely PubMed®, Web of Science and SciELO and 56 articles were included in this paper.

During prenatal diagnosis, the detection of some ultrasonographic findings may lead to the suspicion of certain alterations, which condition the subsequent performance of complementary exams to confirm the diagnosis. Some imaging findings may lead to suspicion of certain alterations, in which further complementary exams are performed to confirm the diagnosis. Among these findings, we can highlight the increased translucency of the nape, seen in Down Syndromes, Patau, Edwards and Turner, the presence of oral or facial fissures, which can occur in isolation or be associated with other changes, such as in the syndromes of Patau, Edwards, Treacher Collins, Goldenhar and the Pierre-Robin sequence and micrognathia, which may be present in the syndromes of Patau, Edwards, Treacher Collins, Goldenhar, Pierre-Robin sequence and in cleft lip palate. Other specific imaging findings can also be used as indicators for some craniofacial alterations, such as the absence of nasal bone in Down syndrome, glossoptosis in the Pierre-Robin sequence, the presence of cystic hygromas in Patau, Edwards and Turner syndromes, among others that were described in detail throughout this work.

In all, 8 craniofacial anomalies were selected in this review, depending on the results obtained by the keywords and the highest prevalence rates, all of which can be detected by means of prenatal diagnosis methods.

The dental knowledge to deal with these changes is important for a harmonious integration into the multidisciplinary team that will be part of it, thus enabling an individualized and timely therapeutic approach to obtain better long-term results.

Key words: Craniofacial Anomalies; Prenatal Diagnosis; Noninvasive Prenatal Testing; Fetal Imaging; Fetal Screening.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) é considerada uma anomalia congénita “qualquer anomalia de desenvolvimento morfológica, estrutural, funcional ou molecular presente ao nascimento (embora se possa manifestar mais tarde), externa ou interna, familiar ou esporádica, herdada ou adquirida, simples ou múltipla e, em geral, qualquer tipo de anomalia ou perturbação do desenvolvimento normal do embrião” ⁽¹⁾. Para a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) “toda a anomalia funcional ou estrutural do desenvolvimento do feto, devido a fatores originados antes do nascimento, sejam estes genéticos, ambientais ou desconhecidos” constitui uma anomalia congénita na qual se incluem as anomalias craniofaciais⁽²⁾.

Na Europa, a European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) é uma organização responsável pelos registos populacionais de anomalias congénitas (AC), cobrindo 1,5 milhões de nascimentos anuais em 22 países. De acordo com dados publicados, entre 2003 e 2007, registou-se uma prevalência de anomalias congénitas de 23,9 a cada 1.000 nascimentos, sendo que deste total 80% eram nados vivos e os outros 20% natimortos e mortes fetais a partir das 20 semanas de gestação. A prevalência de anomalias cromossómicas foi de 3,6 a cada 1.000 nascimentos, contribuindo com 28% de natimortos e mortes fetais a partir das 20 semanas de gestação. Assim sendo, a prevenção primária de anomalias congénitas na população com base no controlo dos fatores de risco ambientais deve ser uma prioridade política crucial, incluindo cuidados pré-concepcionais e abordagens a toda a população ^(3,4). Mais concretamente, foi demonstrado através da análise de indicadores de saúde pública, que por meio da implantação de medidas de diagnóstico pré-natal e o aumento do diagnóstico de AC, diminui-se o risco de mortalidade perinatal associado a este tipo de patologias ⁽⁵⁾.

Crianças com malformações craniofaciais apresentam um risco aumentado para vários problemas clínicos, incluindo distúrbios respiratórios e alimentares, cujo resultado pode ser duradouro. Uma melhoria no atendimento clínico pode ser alcançada por meio do diagnóstico pré-natal e da preparação interdisciplinar do parto. Os distúrbios alimentares podem ser

particularmente preocupantes para a família e requerem a abordagem de uma equipa multidisciplinar, incluindo médicos, enfermeiros, médicos dentistas, terapeutas da fala e nutricionistas, para antecipar, evitar e tratar possíveis sequelas, como deficiências nutricionais, que podem acarretar problemas de crescimento, ou aspirações recorrentes ⁽⁶⁾.

Segundo a OMS, o diagnóstico pré-natal compreende “todas as ações no período pré-natal que tenham por objetivo o diagnóstico de uma anomalia congénita”⁽¹⁾, constituindo, por isso, um procedimento efetuado na mulher grávida na tentativa de detetar este tipo de anomalias antes do nascimento do bebé⁽⁷⁾.

Consoante a metodologia aplicada, o diagnóstico pré-natal pode ser classificado em dois grupos: os métodos de diagnóstico pré-natal não invasivos e os métodos de diagnóstico pré-natal invasivos.

Entre os métodos de diagnóstico pré-natal não-invasivos mais utilizados atualmente, realça-se a importância da ultrassonografia/ecografia bidimensional(2D). Esta ferramenta de diagnóstico é utilizada para uma datação precisa da gravidez, localização e confirmação da viabilidade. Existem registos da sua utilização desde a década de 50 e também nas versões mais recentes, como as ultrassonografias tri e tetradimensionais (3D e 4D), a partir de 1980⁽⁸⁾. Relativamente aos métodos invasivos, incluem-se a punção das vilosidades coriônicas, a amniocentese, a cordocentese e a fetoscopia^(9,10).

Com os avanços recentes na genética molecular e o sequenciamento do DNA, novos exames não invasivos com recurso ao sangue materno têm ganho maior precisão, sendo, conseqüentemente, integrados no atendimento clínico de rotina para o diagnóstico do grupo sanguíneo fetal e para o rastreio de aneuploidias. Este tipo de abordagem não invasiva, na qual também se inclui a ultrassonografia, apresenta como principal vantagem a inexistência de risco de aborto espontâneo⁽¹⁰⁾.

Neste contexto, a presente revisão bibliográfica tem como principal objetivo compilar a informação mais atual sobre as alterações craniofaciais mais prevalentes com impacto na atuação médico-dentária e que podem ser detetadas em diagnóstico pré-natal.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização desta dissertação foi efetuada uma pesquisa bibliográfica nas principais bases de dados, nomeadamente a PubMed[®], Web of Science e SciELO, com as seguintes combinações de palavras-chaves: “*prenatal diagnosis*”, “*prenatal care*”, “*prenatal examination*”, “*non-invasive prenatal diagnosis*”, “*invasive prenatal diagnosis*”, “*prenatal imaging*”, “*fetal imaging*”, “*fetal screening*”, “*craniofacial anomalies*” e “*craniofacial disorders*”.

Os critérios de inclusão adotados foram: artigos nos idiomas português, inglês, francês e espanhol; casos clínicos; revisões sistemáticas; revisões bibliográficas; investigações e disponibilidade do texto integral.

Para a pesquisa bibliográfica inicial do tema proposto, escrita da introdução e parte do desenvolvimento, não foi estabelecido limite temporal (referências 1 a 12). Posteriormente, para a escrita das seções “Métodos de Diagnóstico Pré-Natal” e “Alterações Craniofaciais” o limite temporal estabelecido foi de 5 anos, mas face a ausência ou escassez de artigos sobre o tema proposto, este limite foi estendido até aos últimos 10 anos.

Foram também incluídas doze referências anteriores ao limite temporal estabelecido (Referências 14, 16, 20, 21, 25, 30, 31, 32, 37, 40, 42, 53) pela relevância acerca da temática abordada.

Para a elaboração da seção “Alterações Craniofaciais”, as alterações foram selecionadas utilizando as palavras-chaves anteriores, sendo selecionadas somente as quais são passíveis de serem detetadas no período pré-natal pelos exames abordados dentro deste trabalho.

Ao todo, foram incluídos nesta revisão 56 estudos.

DESENVOLVIMENTO

Em Portugal, o Registo Nacional de Anomalias Congénitas (RENAC) participa na rede europeia de registos do EUROCAT, cujos dados estão disponíveis desde 1997. Entre 2016 e 2017 foram recebidas pelo RENAC 2808 notificações de casos com AC, resultando numa prevalência de 161,5 casos/10.000 nascimentos ⁽¹¹⁾.

Nos últimos anos, tem-se verificado uma prevalência crescente de anomalias congénitas, tendo sido registado o valor mais elevado desde o início de funcionamento do RENAC no relatório referente a 2014 e 2015 (prevalência de 169,4 casos/10.000 nascimentos), o que parece dever-se a uma maior cobertura da vigilância efetiva de nascimentos a nível nacional **(Figura 1)**⁽¹¹⁾.

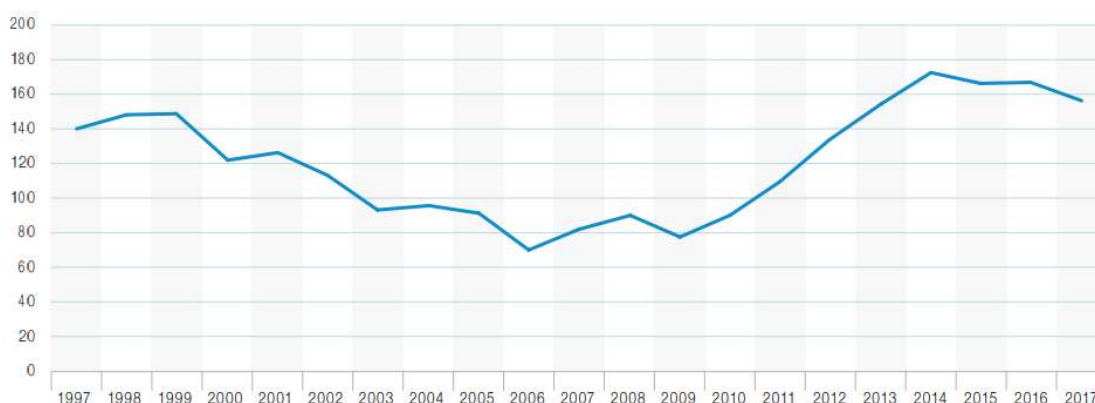


Figura 1 - Evolução anual da prevalência de casos com anomalias congénitas notificados ao RENAC (de 1997 a 2017).

Fonte: Braz *et al.*, 2020. Adaptado, sem autorização dos autores.

No entanto, apesar do esforço no registo das notificações, os valores da prevalência continuam abaixo do valor mínimo estimado internacionalmente (200 casos/10.000 nascimentos) **(Figura 2)**⁽¹¹⁾.

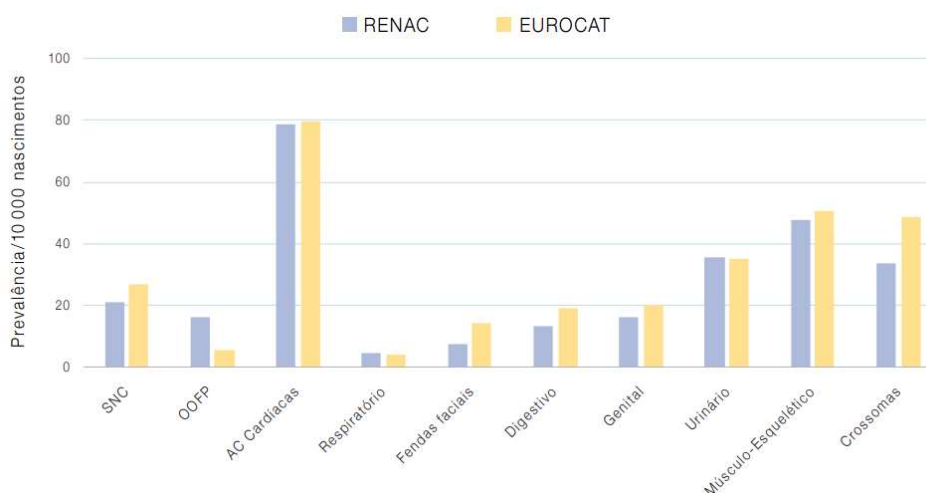


Figura 2 - Comparação da prevalência de nascimentos com anomalia congénita em Portugal com a registada pelo EUROCAT de acordo com a CID 10 (de 2016 a 2017).

Fonte: Braz *et al.*, 2020. Adaptado, sem autorização dos autores.

Segundo os últimos dados do RENAC, cerca de 82,0% das AC foram detetadas na fase pré-natal, valor superior aos anos anteriores, o que poderá estar relacionado com o trabalho desenvolvido pelos centros de diagnóstico pré-natal e a um maior acesso da mulher grávida a estes centros⁽¹¹⁾. No relatório anterior (referente aos anos de 2014 e 2015) o diagnóstico de AC na fase pré-natal foi constatado em 60% dos casos. Em aproximadamente 72,0% dos casos a gestação terminou no nascimento de uma criança viva (sendo considerados como nados vivos após o 7º dia de vida) ⁽¹¹⁾.

Entre os casos notificados o género masculino foi o mais frequentemente afetado (53,7%). A identificação de pelo menos uma anomalia congénita ou suspeita na fase pré-natal foi de 59,0% dos casos notificados. Em 54,1% das notificações o primeiro exame pré-natal alterado correspondeu à ecografia obstétrica, seguido do rastreio bioquímico (3,7%). Em 69,4% dos casos foi efetuada uma ecografia obstétrica no 1º e no 2º trimestre de gravidez, correspondendo a presença de uma alteração ecográfica ao principal motivo para colheita de produtos fetais (26,2%), seguido de um rastreio bioquímico positivo (5,4%) ⁽¹¹⁾.

Durante o período temporal considerado neste relatório (janeiro de 2016 a dezembro de 2017), obteve-se a seguinte distribuição da prevalência de AC (distribuição das prevalências de AC de acordo com a 10ª versão da Classificação Internacional de Doenças e causas de morte (CID 10) ⁽¹²⁾:

- AC do Sistema Nervoso Central de 21,22 casos/10.000 nascimentos, sendo 86,2% registados no diagnóstico pré-natal;

- AC do Grupo Nosológico (olhos, ouvidos, face e pescoço) de 16,16 casos/10.000 nascimentos, sendo 55,5% identificados no diagnóstico pré-natal, seguido de 33,3% identificados no nascimento;

- Anomalias Cardíacas de 78,45 casos/10.000 nascimentos, correspondendo 51,0% a notificações no diagnóstico pré-natal e 26,8% até uma semana de vida;

- AC do Aparelho Respiratório de 4,66 casos/ 10.000 nascimentos, sendo 76,5% identificados no diagnóstico pré-natal e 6,2% no nascimento;

- AC do Grupo das Fendas Labial e do Palato de 7,48 casos/10.000 nascimentos, sendo 60,8% identificados no diagnóstico pré-natal e 29,2% no nascimento. Ademais, em 51,5% dos casos foram diagnosticadas múltiplas anomalias;

- AC do Aparelho Digestivo de 13,23 casos/10.000 nascimentos, correspondendo 54,3% a notificações no diagnóstico pré-natal e 33,0% no nascimento;

- AC do Aparelho Urinário revelam uma prevalência de 35,54 casos/10.000 nascimentos, sendo 87,1% identificados no diagnóstico pré-natal e 4,7% no nascimento;

- AC do Sistema Músculo-esquelético têm uma prevalência de 47,85 casos/10.000 nascimentos, sendo 58,3% identificados no diagnóstico pré-natal e 32,6% no nascimento.

A prevalência de nascimentos com anomalias cromossômicas foi de 33,53 casos/10.000 nascimentos, constituindo a Síndrome de Down a mais frequente (16,91 casos/10.000 nascimentos), sendo 88,9% identificados no diagnóstico pré-natal e 8,4% no nascimento.

1. Diagnóstico Pré-Natal

Atualmente, o diagnóstico pré-natal desempenha um papel importante por fornecer informações sobre o estado de saúde fetal. Em casos saudáveis o diagnóstico pré-natal pode proporcionar tranquilidade para a mãe⁽⁹⁾. Para os progenitores, há diversas razões para a realização da pesquisa de anomalias fetais e a confirmação do diagnóstico no período pré-natal. Enquanto alguns podem optar pela interrupção médica da gravidez nas situações de detecção ainda no início da gestação ^(9,13), outros optam por procurar mais informações, permitindo um ganho de tempo para procurar uma equipa especializada para ajudá-los com os cuidados necessários com o filho afetado⁽¹³⁾.

A maioria dos testes pré-natais é destinada à triagem, e os objetivos destes testes são identificar mulheres com gestações de alto risco de anomalias cromossômicas ou defeitos congénitos. O número e a diversidade de exames pré-natais para rastreamento e diagnóstico pode dificultar o aconselhamento pré-natal para os médicos e, conseqüentemente, dificultar o entendimento para os pacientes. Um aconselhamento pré-teste e pós-teste apropriado é importante para garantir uma boa compreensão dos resultados e garantir que a estratégia do diagnóstico pré-natal seja compatível com os objetivos da paciente ⁽¹³⁾.

No primeiro trimestre de gestação é indicado a realização de um rastreio pré-natal combinado⁽¹⁴⁾. Este rastreio inicial de defeitos congénitos foi desenvolvido na década de 50 com o uso da ultrassonografia pré-natal⁽¹³⁾ e tem como objetivo estimar o risco fetal em relação às alterações cromossômicas mais frequentes, como a Síndrome de Down, de Edwards, de Patau, de Turner, além das trissomias dos cromossomas sexuais⁽¹⁴⁾.

O rastreio combinado do primeiro trimestre é determinado com recurso a três marcadores: a idade materna, a translucência da nuca e os níveis da subunidade β livre da hormona gonadotrófica coriônica (B-hCG livre) e da proteína plasmática A associada à gravidez (PAPP-A) no sangue materno. Com base nestes marcadores é calculado o risco e tomada a decisão de um rastreio simples ou ampliado. A fim de se obter informações genéticas fetais mais completas e evitar colocar o feto em risco, os procedimentos de

diagnóstico pré-natal não invasivo tornaram-se a ferramenta fundamental do diagnóstico pré-natal⁽⁹⁾. Contudo, em gestações de elevado risco é preconizado o rastreio ampliado que inclui o recurso a meios de diagnóstico pré-natal invasivo para a investigação e confirmação do diagnóstico⁽¹⁴⁾. Do grupo dos procedimentos de diagnóstico pré-natal invasivos, os mais realizados são a punção das vilosidades coriônicas, a amniocentese e a cordocentese, especialmente pelos seus valores na confirmação de diagnóstico a partir de achados nos exames não invasivos.

Segundo o relatório da RENAC, de 2016 e 2017, a idade materna foi o principal motivo para a realização de um exame invasivo em 4,1% dos casos notificados. Apesar de ter sido proposta pelo médico, esta colheita é recusada pelos progenitores em 3,0% das gravidezes com anomalia congénita⁽¹¹⁾. A amniocentese, nos anos em estudo, é o exame invasivo mais frequentemente realizado (70,4%), seguido da biópsia das vilosidades coriônicas (26,3%) (**Figura 3**)⁽¹¹⁾.

Técnica de colheita de produtos fetais	n	%
Amniocentese	763	70,4
Biópsia de vilosidades	285	26,3
Cordocentese	11	1,0
Fetoscopia	5	0,5
Desconhecido	20	1,8
Total	1084	100,0

Figura 3 - Colheita de produtos fetais em exame pré-natal invasivo notificados ao RENAC (de 2016 a 2017).

Fonte: Braz *et al.*, 2020. Adaptado, sem autorização dos autores.

Apesar da amniocentese ser o exame realizado com maior frequência, possui a desvantagem dos seus resultados estarem disponíveis tardiamente na gravidez (após as 16 semanas de gestação), sendo que as alternativas anteriores, a punção das vilosidades coriônicas e a amniocentese precoce⁽¹⁵⁾, podem ser realizadas respetivamente no final do primeiro trimestre ou início do segundo trimestre da gravidez (a partir da 13^a semana de gestação)⁽¹³⁾.

1.1. Métodos de Diagnóstico Pré-Natal Não Invasivos

1.1.1. Ultrassonografia

A ultrassonografia é um exame de diagnóstico pré-natal não invasivo, seguro para o uso na prática clínica, não apresentando riscos para o bebê⁽¹⁶⁾. Este exame possui um papel importante na prestação de cuidados na gravidez, tendo evoluído significativamente desde a sua introdução quando consistia essencialmente na medição da translucência da nuca⁽¹⁷⁾.

No Reino Unido, o NICE (Instituto Nacional de Excelência Clínica) emitiu diretrizes sobre os cuidados pré-natais de rotina recomendando que as mulheres grávidas devem realizar duas ultrassonografias durante a gravidez, sendo a primeira entre as 11 e 13 semanas e a segunda por volta das 20 semanas de gestação⁽¹⁸⁾. Essa mesma *guideline*, também especifica que a ultrassonografia com Doppler não deve ser usada como exame de rotina em gestações de baixo risco.

Os objetivos principais da ultrassonografia são: estabelecer a idade gestacional a partir da medição do comprimento cranio-caudal fetal, detetar gestações múltiplas e determinar a corionicidade e medir a translucência da nuca, como parte da triagem para trissomia 21^(17,18,19). Além disso, a primeira ultrassonografia apresenta particular relevância por permitir comparações com ultrassonografias posteriores⁽¹⁶⁾, sendo essencial para estabelecer um perfil de risco individual e ajustar os cuidados necessários com a gravidez⁽¹⁷⁾.

Concomitantemente, foi demonstrado por Kagan *et al.* (2017) que a ultrassonografia realizada no primeiro trimestre pode identificar cerca de metade de todas as principais anomalias fetais diagnosticadas no período pré-natal⁽¹⁹⁾. Em gravidezes não selecionadas e de baixo risco, cerca de 40% de todas as anomalias diagnosticadas no período pré-natal foram identificadas entre a 11^a e a 13^a semana de gestação. Em populações de alto risco, a sensibilidade para detecção foi de 61%⁽¹⁹⁾.

Alguns fatores podem afetar a taxa de detecção de anomalias fetais no rastreamento ultrassonográfico do primeiro trimestre, como a fisiopatologia de certas anomalias fetais, o aumento do índice de massa corporal materno e a posição do feto durante a realização do exame^(18,19). Outros fatores influentes e que podem ser modificáveis, incluem a idade gestacional no momento da

realização do exame; o tipo de ultrassom (abdominal ou transvaginal); o uso de um protocolo anatómico com vistas ultrassonográficas padrão; experiência e prática do operador; e conhecimento da embriologia fetal, nomeadamente marcos de desenvolvimento normal no primeiro trimestre e conhecimento de marcadores facilmente reconhecíveis para o diagnóstico de anomalias, como as fissuras faciais⁽¹⁹⁾.

Apesar das boas taxas de deteção, constatou-se que se tratando de fendas faciais, apenas um décimo dos casos obteve um correto diagnóstico entre as 11 e as 13 semanas de gravidez⁽²⁰⁾. A principal razão é atribuída ao facto da avaliação básica da anatomia fetal ter sido realizada por meio de uma série de incidências sagitais e transversais, que incluíram a avaliação do osso nasal, mas não do lábio superior e maxila⁽²⁰⁾. Uma abordagem recente que pode facilitar o diagnóstico de fenda facial é a avaliação do triângulo retronasal, uma vez que fetos com fenda palatina têm uma configuração anormal desta estrutura^(20,21). No momento da execução da ultrassonografia esta área deve ser procurada na face média, facilitando a deteção precoce da fenda palatina⁽²¹⁾. Consoante a *guideline* publicada pela International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology (ISUOG) que emite orientações práticas para a realização do rastreio ultrassonográfico fetal de rotina, no segundo trimestre a avaliação mínima da face fetal deve incluir uma tentativa de visualização do lábio superior e, quando tecnicamente viável, outras estruturas faciais podem ser avaliadas, incluindo o perfil médio facial, as órbitas, o nariz e as narinas⁽¹⁶⁾.

Apesar da ultrassonografia ser o exame pré-natal não invasivo mais frequentemente realizado, existem outros métodos de diagnóstico por imagem disponíveis, como a ressonância magnética. Esta técnica reproduz com uma elevada fiabilidade a anatomia e as anomalias fetais, tendo contribuído amplamente para a avaliação de gestações de elevado risco⁽²²⁾. Nos últimos cinco anos, a ressonância magnética evoluiu rapidamente, apresentando resultados precisos e complementando a ultrassonografia^(22,23). No entanto, o seu uso na rotina clínica ainda é limitado, sendo um recurso adicional para casos específicos. As indicações comuns incluem anomalias do corpo caloso e da fossa posterior e complicações gemelares⁽²³⁾.

1.1.2. Estudo de DNA fetal livre no sangue materno

O estudo de DNA fetal livre, também incluído nos meios de diagnóstico pré-natal não invasivo, tornou-se comercialmente disponível em 2011⁽¹³⁾. Esta recente tecnologia que envolve a utilização de uma amostra de sangue materno, alterou as expectativas de detecção de aneuploidias no primeiro trimestre^(13,19), já que este exame permite detetar com precisão anomalias cromossómicas fetais no início da gravidez⁽²⁴⁾. Nos últimos anos, tem havido um esforço mundial para validar este exame como uma ferramenta de triagem na gravidez para a síndrome de Down e outras aneuploidias comuns⁽²⁵⁾.

Este método de diagnóstico pré-natal não invasivo é baseado na análise de DNA livre de células (cfDNA) no sangue materno. A maioria do DNA no sangue materno é originário da própria mãe, com o componente fetal (cffDNA) contribuindo com aproximadamente 10–20% do total, estando presente no sangue materno desde o início da gravidez. Este componente tem origem na placenta, mas representa todo o genótipo fetal e é rapidamente eliminado da circulação materna após o parto ⁽²⁶⁾.

No caso do rastreio para determinar o risco da síndrome de Down através deste método, foi demonstrado que este é altamente preciso, com alta sensibilidade (99%) e especificidade (99,5%), podendo ser usado a partir das 10 semanas de gravidez. Este exame também pode ser usado para rastrear outras aneuploidias cromossómicas comuns, como a trissomia 18 (síndrome de Edwards) e a trissomia 13 (síndrome de Patau), embora com menor precisão ^(26,27).

Apesar deste método ter uma sensibilidade muito maior do que os métodos de triagem tradicionais e reduzir a necessidade de exames invasivos, este exame não é considerado um teste de diagnóstico, sendo que a maioria das diretrizes de prática clínica recomenda que todos os resultados positivos sejam confirmados com testes diagnósticos fetais invasivos (punção das vilosidades coriónicas ou amniocentese)^(24,26) e que nenhuma decisão irrevogável sobre a gravidez deve ser tomada com base apenas neste exame ⁽²⁴⁾.

Contudo, a aceitação deste tipo de exame pré-natal, por norma tem sido alta, incluindo pais que anteriormente não teriam considerado outros tipos de exames devido ao risco de aborto. Também foi constatado que muitos pais têm usado as informações obtidas através do exame não para decisões sobre interrupção, mas sim para continuar a gravidez preparados para o nascimento de uma criança afetada com alguma síndrome ⁽²⁶⁾.

Entre todas as preocupações éticas, uma das mais comuns é que esse exame seja visto como um exame de sangue de rotina e não seja realizado uma discussão detalhada de todas as informações para permitir uma escolha informada pelos pais ^(26,28). Portanto, o aconselhamento pré-teste é necessário para esclarecer os benefícios e limitações do diagnóstico pré-natal não invasivo usando DNA fetal livre de células, facilitar a entrega de resultados complexos e auxiliar a posterior tomada de decisão consoante a realização de um teste diagnóstico invasivo ⁽²⁸⁾.

1. 2. Métodos de Diagnóstico Pré-Natal Invasivos

1.2.1. Amniocentese

A amniocentese foi o primeiro teste de diagnóstico cromossômico pré-natal a ser disponibilizado no mercado a partir de 1970⁽¹⁴⁾, tendo sido desenvolvido em 1966 por Steele e Breg⁽¹³⁾ que conseguiram cultivar com sucesso células fetais do líquido amniótico para a realização de análises cromossômicas. Atualmente, este exame é realizado para diversos fins, incluindo rastreios genéticos e para detecção de infecções ^(13,14).

O risco de aborto espontâneo descrito na literatura após amniocentese, quando realizada no segundo trimestre de gestação, é de 0,07-0,68% ^(9,29). Embora existam relatos sobre a realização da amniocentese ainda no primeiro trimestre da gravidez, foi demonstrado que a amniocentese precoce não era tão segura do que quando era realizada no segundo trimestre, apresentando um maior risco de aborto espontâneo ⁽¹⁵⁾.

Este método de diagnóstico pré-natal é aplicável em mulheres no segundo trimestre de gravidez, entre as 16 e as 18 semanas, sendo necessário entre 200 a 300 ml de líquido amniótico no útero para a realização do exame. A

amniocentese é útil para o diagnóstico de diversas anomalias de um único gene e defeitos congênitos, como a síndrome de Down, talassemias, adrenoleucodistrofia e doença de Huntington, entre outras⁽⁹⁾.

1.2.2. Punção das Vilosidades Coriônicas

Este método de diagnóstico pré-natal consiste na realização de uma biópsia das vilosidades coriônicas no primeiro trimestre de gestação, podendo ser realizado por via transcervical ou via transabdominal ^(9,30).

Uma das principais vantagens deste exame é que pode ser adequado para um rastreio precoce em mulheres entre as 10 e as 13 semanas de gravidez, mas em casos especiais, pode ser realizado a partir das 8 semanas ⁽³⁰⁾. O risco de aborto espontâneo após a realização da punção das vilosidades coriônicas é ligeiramente maior do que na amniocentese, entre 0,5–2% ^(9,29), não sendo encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois métodos (via transcervical ou via transabdominal) no risco de abortamento ⁽¹⁵⁾.

As patologias fetais que podem ser identificadas por este método de diagnóstico pré-natal são semelhantes às da amniocentese, incluindo anomalias cromossômicas e defeitos genéticos ^(9,30).

1.2.3. Cordocentese

Denominado de “amostra de sangue fetal” ou “amostra de sangue umbilical percutâneo”, onde são coletadas amostras de sangue diretamente da veia umbilical fetal com uma agulha de amostragem, sendo a técnica guiada por ultrassonografia e o único procedimento que fornece acesso direto à circulação fetal⁽³¹⁾.

Este exame é adequado para o segundo trimestre de gravidez, geralmente realizado após as 17 semanas. O tempo de amostragem mais tardio na cordocentese é necessário devido à veia umbilical fetal no primeiro trimestre ser demasiado frágil e inadequada para a punção ⁽⁹⁾.

Análises estatísticas sobre este método de diagnóstico indicam que o risco de aborto espontâneo após cordocentese pode variar entre 2-3%⁽⁹⁾,

dependendo da indicação, idade gestacional e penetração placentária⁽³¹⁾. Entre outros riscos potenciais da cordocentese, também pode ocorrer: hemorragia no local da punção (20-30%), bradicardia fetal (5-10%) e transmissão vertical do vírus da hepatite B ou do vírus da imunodeficiência humana (VIH)⁽³¹⁾.

A cordocentese pode ser usada para diagnosticar anomalias cromossômicas fetais, infecções e distúrbios metabólicos que não podem ser determinados com outros métodos de diagnóstico pré-natal invasivos⁽⁹⁾. Sendo assim, seu uso não é recomendado para situações em que alternativas menos invasivas e de menor risco estejam disponíveis. A taxa geral de sucesso da cordocentese é elevada e as amostras de sangue podem ser obtidas em mais de 98% dos pacientes⁽³¹⁾.

1.2.4. Fetoscopia

A fetoscopia é uma das técnicas mais recentes de diagnóstico e terapêutica pré-natal, permitindo além da visualização fetal, a realização de intervenções terapêuticas (laserterapia de vasos anormais por exemplo) ou realização de biópsia de vários tecidos. É realizada quando a placenta já está suficientemente desenvolvida para permitir um diagnóstico de possíveis anomalias no crescimento fetal, sendo realizada a partir da 18ª semana de gestação ⁽³³⁾.

Existem 2 tipos de fetoscopia: a externa e a endoscópica. A externa é realizada com um instrumento semelhante a um estetoscópio e tem como objetivo a auscultação dos sons cardíacos para a monitorização fetal, enquanto a endoscópica é realizada por meio de um endoscópio de fibra óptica (que pode estar acoplado a um fibrolaser) que é inserido por via transcervical ou transabdominal e permite a visualização do feto, a obtenção de amostras de tecido fetal ou ainda a realização de cirurgias fetais intra-uterinas ⁽³³⁾.

A fetoscopia é considerada um método de diagnóstico pré-natal invasivo, apresentando riscos como hemorragia fetal ou materna, perda de líquido amniótico e infecção. Ademais, outras complicações podem se desenvolver, nomeadamente a ruptura prematura de membranas e risco de abortamento. A

taxa de abortamento associada à fetoscopia varia usualmente entre 3 a 5%, sendo relatados uma taxa de até 12%. Assim, esse procedimento só está recomendado para o diagnóstico e intervenção em casos específicos, que podem levar ao comprometimento fetal ou que não são passíveis de serem tratados após a gravidez ⁽³³⁾.

A propósito desta técnica Kabagambe *et al.* (2018) e Sacco *et al.* (2019) demonstraram que as cirurgias realizadas por fetoscopia apresentam menores riscos de complicações maternas, como a deiscência uterina, quando comparadas com as cirurgias fetais abertas ^(34,35). Concomitantemente, parece também apresentar um menor risco de parto prematuro quando realizada por via transabdominal ⁽³⁴⁾.

2. Alterações Craniofaciais

Em aproximadamente 3% a 5% das gestações é efetuado o diagnóstico de defeitos congénitos ou distúrbios genéticos. As anomalias cromossómicas estão presentes em aproximadamente 1 em cada 150 nascimentos e as malformações congénitas continuam a ser uma das principais causas de morte infantil ⁽¹³⁾.

A anomalia cromossómica mais comum é a trissomia do cromossoma 21, com uma incidência de 1 por cada 800 nascidos vivos ^(13,32). Outras alterações cromossómicas comuns são a trissomia 13 e 18, que podem também resultar em nados-vivos, embora com uma incidência significativamente menor. A única monossomia viável conhecida é a monossomia do X ⁽¹³⁾.

As anomalias cromossómicas costumam ter uma forte associação com a idade materna, enquanto as alterações congénitas sem a presença de anomalias cromossómicas parecem ser mais dependentes de fatores externos, como os comportamentos maternos relacionados com o consumo de álcool e drogas, correspondendo estes aos fatores mais relevantes. Outros fatores externos associados incluem a presença de algumas doenças crónicas ou agudas, obesidade, nível de educação e características sócio-económicas maternas ⁽¹¹⁾.

2.1. Trissomia 21 (Síndrome de Down)

De acordo com a RENAC, em 2016 e 2017, a prevalência da trissomia 21 foi de 16,91 casos/10.000 nascimentos (**Figura 4**)⁽¹¹⁾. A associação entre a idade materna e a ocorrência da Síndrome de Down é bem conhecida, sendo que a percentagem mais elevada de nascimentos diagnosticados com esta síndrome ocorreu em mulheres com idades entre os 30 e os 39 anos ⁽¹¹⁾.

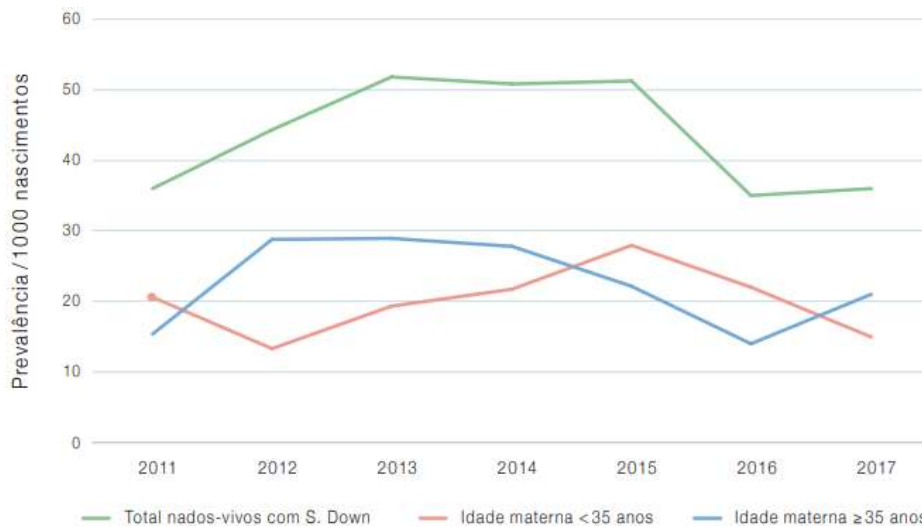


Figura 4 - Prevalência de nados vivos com Síndrome de Down, de acordo com a idade materna no parto, observado nos casos notificados ao RENAC de 2011 a 2017.
Fonte: Braz et al., 2020. Adaptado, sem autorização dos autores.

O exame pré-natal com maior taxa de detecção para a trissomia 21 é o estudo do DNA fetal livre no sangue materno, com uma taxa de aproximadamente 99% ⁽¹³⁾. Este teste pode ser realizado no primeiro trimestre em combinação com a ultrassonografia ⁽²⁶⁾, na qual é realizada a medição da translucência da nuca como parte da triagem para trissomia 21 ⁽¹⁹⁾.

A translucência da nuca ocorre pela acumulação de fluido hipodérmico no pescoço fetal entre as 11 e 14 semanas de gestação, sendo considerado normal uma espessura entre 2,2 mm e 2,8 mm e estando aumentado nos bebês com Síndrome de Down ⁽³⁶⁾.

Outro marcador importante é o osso nasal, sendo que sua ausência implica um risco aumentado para a Síndrome de Down entre 20 e 60% ⁽³⁶⁾.

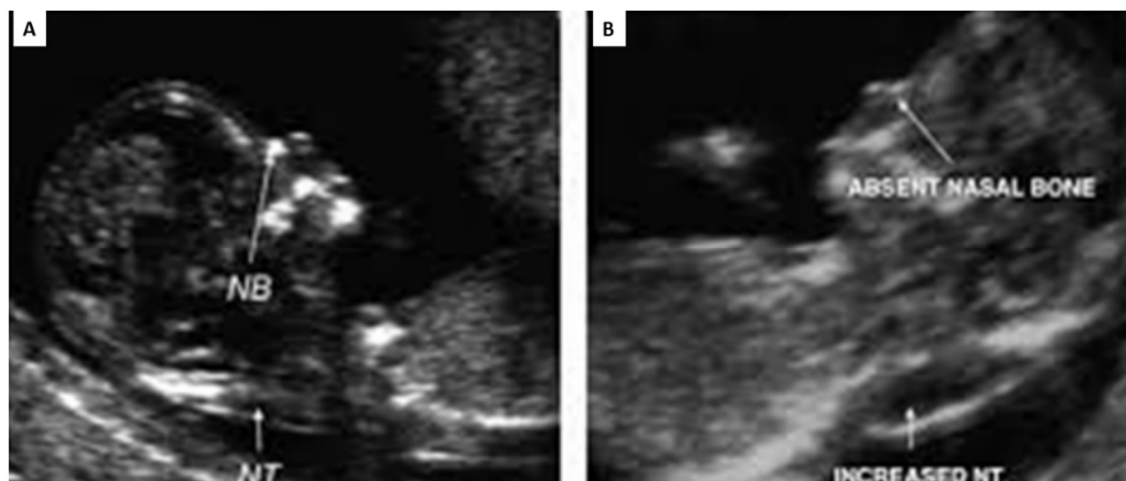


Figura 5 - Imagens de ultrassonografia fetal em corte sagital de um feto normal (A) e um feto diagnosticado com Síndrome de Down (B), comparando a translucência da nuca e a ausência do osso nasal.

Fonte: Shiney *et al.* 2017. Adaptado, sem autorização dos autores.

No caso de diagnóstico da síndrome de Down, haverá uma quantidade superior de DNA específico do cromossoma 21 na circulação materna. Com o avanço da tecnologia, tornou-se possível detectar pequenas alterações na sequência do cromossoma alvo no sangue ^(26,27). Devido à sua alta precisão, sensibilidade e especificidade, este teste reduz a necessidade de realização de outros exames invasivos posteriores, como a punção das vilosidades coriônicas ou a amniocentese⁽²⁶⁾.

As alterações que afetam mais comumente o sistema estomatognático em pacientes com Síndrome de Down incluem: falsa macroglossia, hipotonia muscular e palato gótico (palato estreito, curto, profundo e ogival). Para além do referido, nestes pacientes também podemos encontrar anomalias na articulação temporomandibular, maxila subdesenvolvida com o terço médio da face retruído e a mandíbula normal geralmente resultando na predominância de classe III de Angle⁽³²⁾. Também é frequente a mordida aberta lateral ou anterior, relacionada com a interposição lingual⁽³⁷⁾. As alterações presentes afetam consequentemente a respiração e a deglutição⁽³²⁾.

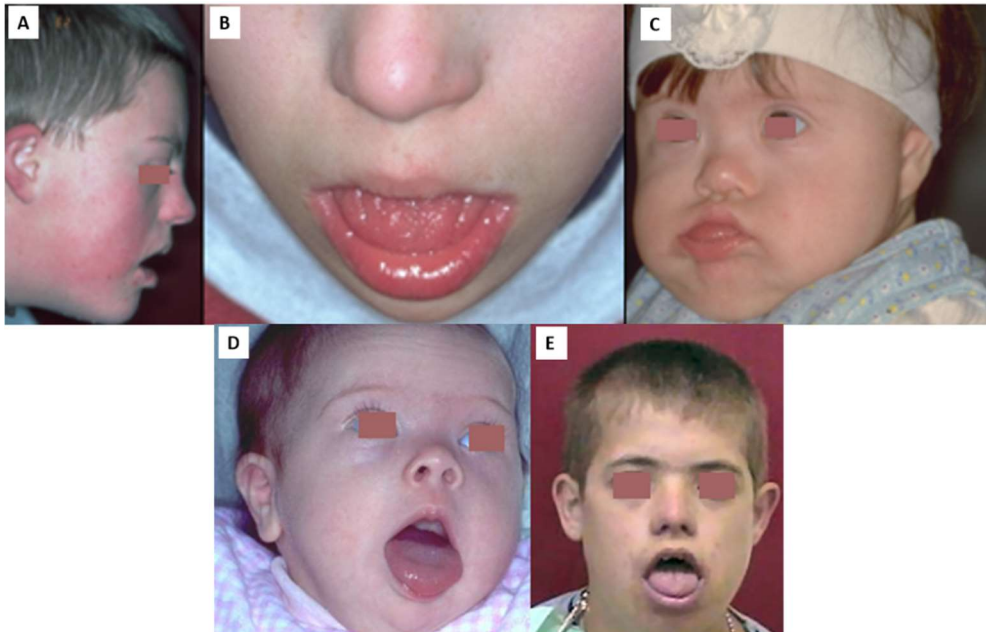


Figura 6 - Características Faciais da Síndrome de Down. Visualização da hipotonia dos músculos faciais e língua, com boca aberta (A/B) e boca fechada (C), lábios hipotônicos e fecho labial incompleto (B/C) e interposição lingual (D/E).

Fonte: Areias *et al.* 2015. Adaptado, sem autorização dos autores.

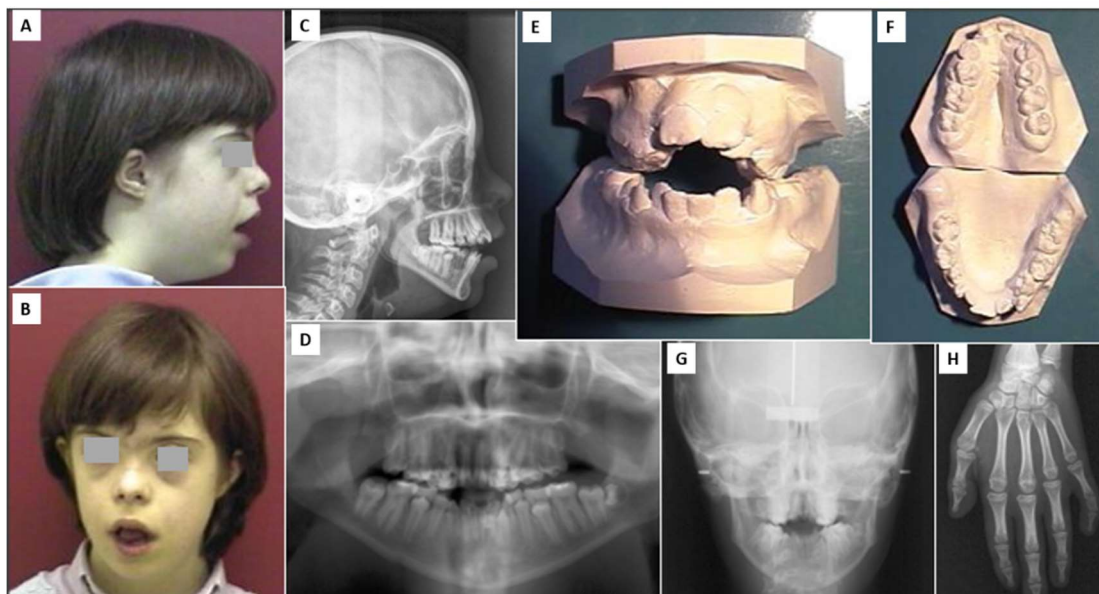


Figura 7 - Estudo e planejamento ortodôntico de uma paciente com Síndrome de Down. Fotos em perfil (A) e visão frontal (B), telerradiografia (C), ortopantomografia (D), modelos de estudo (E/F), radiografia anteroposterior do crânio (G) e radiografia do carpo (H).

Fonte: Areias *et al.* 2015. Adaptado, sem autorização dos autores.

Embora estes distúrbios não sejam características exclusivas da síndrome de Down, numerosas disfunções e parafunções, bem como o atraso do desenvolvimento psicomotor, acabam por dificultar o tratamento destes pacientes^(32,38). Portanto, o tratamento interdisciplinar do paciente com

trissomia 21 e precoce nos primeiros meses de vida, como por exemplo, com o uso da placa de Castillo-Morales, são muito importantes, uma vez que garantem uma melhor adaptação ao aparelho ortodôntico posteriormente utilizado e reduzem o risco de distúrbios do sistema estomatognático⁽³²⁾.

Acresce ainda salientar que durante muito tempo foi considerado que indivíduos com deficiência física ou intelectual (resultante da Síndrome de Down) apresentavam maiores índices de patologias orais e dentário, devido a fatores específicos (como a própria deficiência, dificuldade na adesão aos tratamentos, dificuldade de compreensão e colaboração) e fatores externos (falta de centros e profissionais especializados, negligência e falta de planeamento adequado). Felizmente, a melhoria nas condições sociais e de saúde resultou numa melhor qualidade e expectativa de vida, num maior acesso a recursos médicos e, conseqüentemente, a um aumento na demanda por um atendimento médico-dentário especializado para indivíduos com este tipo de patologia⁽³⁸⁾.

2.2. Trissomia 13 (Síndrome de Patau) e Trissomia 18 (Síndrome de Edwards)

Estima-se que a incidência da trissomia 13 é de 1 a cada 10.000 nados vivos⁽³⁹⁾, enquanto a incidência da trissomia 18 é de cerca de 1 em cada 6.000 nados vivos^(39,40), com predomínio, nas duas síndromes, do género feminino afetado⁽⁴⁰⁾.

Ambas as síndromes são caracterizadas pelas elevadas taxas de aborto espontâneo e sobrevida limitada, sendo estipulado que dos bebés nados vivos, apenas 5-10% sobrevivem além do primeiro ano de vida^(39,40). A ampla disponibilidade do rastreio pré-natal e testes de diagnóstico levou ao aumento da deteção destas síndromes ainda nos períodos iniciais da gravidez⁽⁴¹⁾.

Após o diagnóstico deste tipo de aneuploidias, o aconselhamento é imprescindível para a tomada de decisões da família, de prosseguir ou interromper com a gestação. Cada vez mais é questionada a visão de que estas anomalias são letais e associadas à baixa qualidade de vida, sendo o diagnóstico pré-natal frequentemente utilizado para o planeamento e

preparação de intervenções pós-natais, como solicitações de reanimação, cuidados intensivos neonatais e intervenções cirúrgicas⁽⁴¹⁾.

Na Síndrome de Patau, os fetos podem apresentar restrição de crescimento intrauterino, microcefalia, holoprosencefalia, aumento da translucência da nuca, agenesia do corpo caloso, hipoplasia facial média (incluindo ciclopia), fenda de lábio e/ou palato, inclinação da zona frontal do crânio, orelhas pequenas e malformadas, anoftalmia ou microftalmia, hipotelorismo, micrognatia e marcas pré-auriculares^(42,43). Também podem ser encontrados defeitos do tubo neural, anomalias renais e urogenitais, defeitos cardíacos, artéria umbilical única e polidactilia (**Figura 8**)⁽⁴³⁾.

A ultrassonografia pré-natal após as 17 semanas de gestação é a mais sensível para detetar a trissomia 13, devendo o diagnóstico ser confirmado com amostragem de vilosidades coriônicas, amniocentese ou análise de DNA fetal livre no sangue materno⁽⁴³⁾.

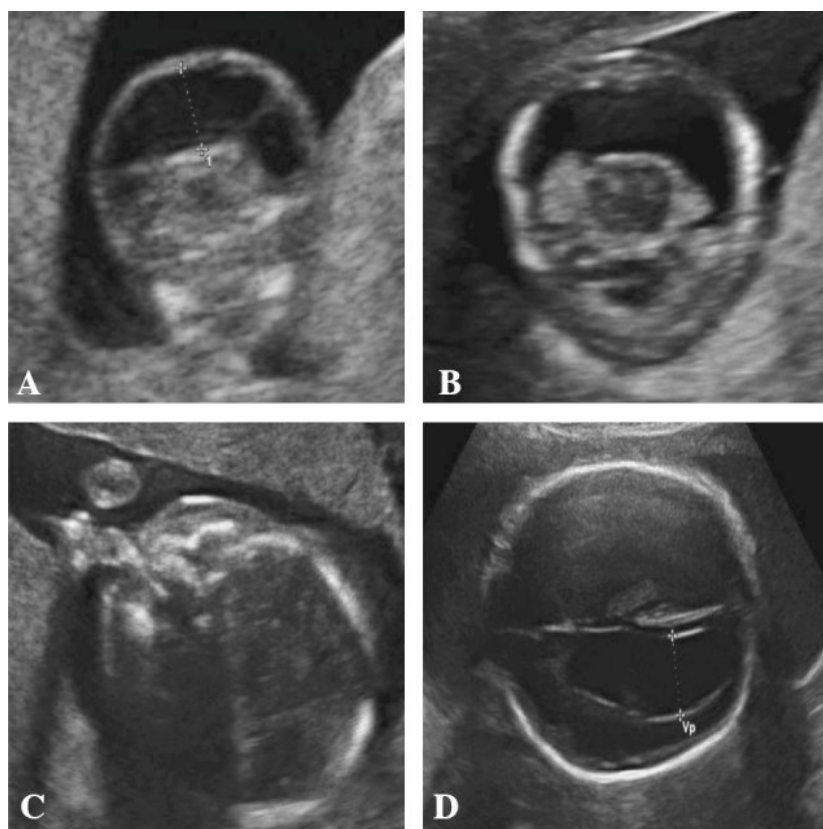


Figura 8 – Imagens de ultrassonografia de feto com Síndrome de Patau: Higroma Quístico às 11 semanas (A), holoprosencefalia às 12 semanas (B), fenda labial bilateral às 20 semanas (C), hidrocefalia às 20 semanas (D).

Fonte: Kroes *et al.* 2014. Adaptado, sem autorização dos autores.

Na síndrome de Edwards, as principais alterações craniofaciais consistem em micrognatia (76%), anomalias das orelhas/orelhas displásicas (70%), osso occipital proeminente (52%), orelhas com orientação posterior (46%) e implantação baixa (44%), fendas palpebrais (46%) e fendas orofaciais (12%)⁽⁴⁰⁾. Outras características físicas incluem agenesia do corpo caloso, espinha bífida, ventriculomegalia, cistos do plexo coroide, microftalmia, hipertelorismo, mãos fechadas e polidactilia, anomalias renais, defeitos cardíacos, polidrâmnio, aumento da translucência da nuca, higroma quístico e holoprosencefalia (**Figura 9**)⁽⁴³⁾.

A detecção da trissomia 13 por ultrassonografia apresenta uma sensibilidade de 90 a 100%, quando realizado um estudo completo do feto, incluindo o coração. Enquanto a taxa de detecção da trissomia 18 é de 80%⁽⁴³⁾.

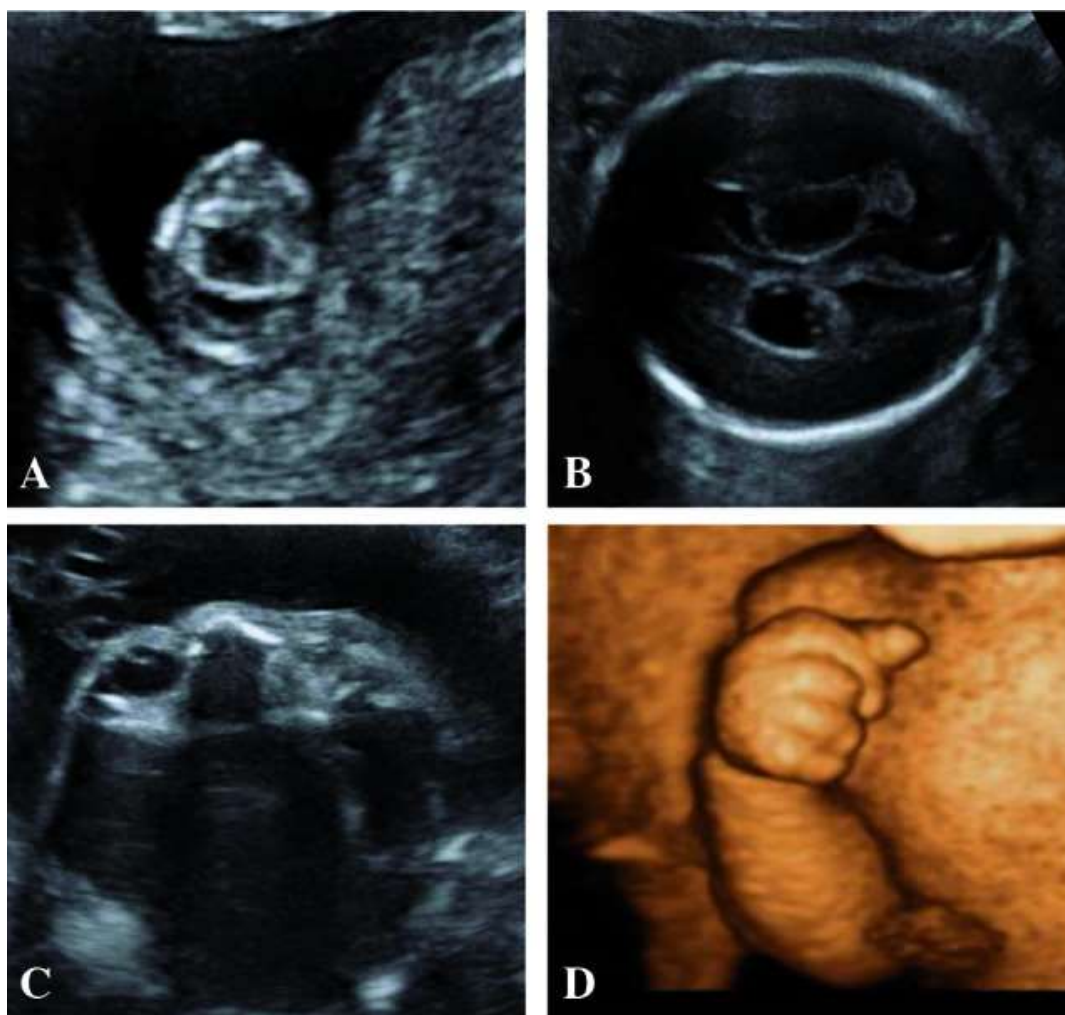


Figura 9 - Imagens de ultrassonografia de feto com Síndrome de Edwards: Holoprosencefalia às 11 semanas (A), cistos do plexo coroide às 20 semanas (B), microftalmia unilateral às 30 semanas (C), mãos cerradas e visualização dos dedos indicadores às 32 semanas de gestação(D).

Fonte: Kroes *et al.* 2014. Adaptado, sem autorização dos autores.

2.3. Monossomia X (Síndrome de Turner)

A monossomia do X ocorre quando o cromossoma X está total ou parcialmente ausente nas mulheres, sendo a única monossomia conhecida em que a gestação é viável. Estima-se que a prevalência desta síndrome é de 1 em cada 2.500 nados vivos^(44,45) sendo responsável por 1-2% das concepções que resultam em abortamento espontâneo no início do primeiro trimestre⁽⁴⁶⁾.

A Síndrome de Turner pode ser diagnosticada ainda no período pré-natal, inicialmente por suspeita da alteração na ultrassonografia e pelo estudo de DNA fetal livre e, posteriormente, confirmado por métodos de diagnóstico invasivos, sendo o padrão de eleição para o diagnóstico a análise do cariótipo⁽⁴⁴⁾. Algumas das características encontradas em ultrassonografia incluem higroma quístico, aumento da translucência da nuca, hidrúpsia fetal não imune, anomalias renais e cardíacas e alterações nos membros⁽⁴⁶⁾.



Figura 10 - Visualização de anomalias congênitas de edema subcutâneo, ascite, higroma quístico e hidrúpsia fetal em feto diagnosticado com síndrome de Turner.

Fonte: Yusrswsti. 2021. Adaptado, sem autorização dos autores.

Na vida pós-natal, as características clínicas da síndrome de Turner incluem alterações dismórficas típicas, tais como baixa estatura, infantilismo

sexual e anomalias renais, cardíacas, esqueléticas, endócrinas e metabólicas⁽⁴⁵⁾.

Entre as alterações mais comuns, podemos destacar as anomalias cardiovasculares congénitas, a presença de doença autoimunes secundárias e anomalias esqueléticas. As alterações cardiovasculares são diagnosticadas em cerca de 41% dos pacientes e associadas a uma taxa de mortalidade 3 vezes superior do que em comparação com a população normal. Em relação às doenças autoimunes, a mais frequente é a tireoidite autoimune, mas os pacientes também apresentam frequentemente colite, doença celíaca, diabetes tipo I e psoríase. Já quanto às anomalias esqueléticas, uma das principais complicações é o risco aumentado de fraturas, sendo cerca de 25% superior do que a população em geral. Entretanto, com o diagnóstico e tratamento na época correta, é possível obter uma condição óssea saudável⁽⁴⁴⁾.

Dentro do contexto médico dentário, a monossomia do X está associada a diversas alterações da morfologia dentária, como a redução do tamanho das coroas dentárias (principalmente na dimensão mesio-distal, tanto em dentes temporários como em dentes permanentes), a presença de uma camada mais fina de esmalte e dentina (quando comparada com a de indivíduos normais), para além do estreitamento da câmara pulpar e subdesenvolvimento das raízes⁽⁴⁷⁾.

Cerca de 38% dos indivíduos com Síndrome de Turner apresentam hipoplasia de esmalte, ocorrendo na forma de sulcos ou manchas opacas de coloração branca ou creme. Alterações semelhantes são encontradas apenas em aproximadamente 2% das mulheres saudáveis⁽⁴⁷⁾.

Outra alteração oral envolve inserções anómalas do freio labial superior e inferior, sendo cinco vezes mais frequentemente encontradas do que na população normal, sendo uma causa frequente de retração gengival. Além do mais, pelas numerosas maloclusões coexistentes, os pacientes muitas vezes apresentam dificuldades em manter uma higiene oral adequada, resultando em elevados índices de placa bacteriana e inflamação gengival⁽⁴⁷⁾.

No atendimento médico dentário de rotina e planeamento ortodôntico de crianças com Síndrome de Turner, é importante enfatizar que tais pacientes apresentam uma idade óssea atrasada em aproximadamente 2 anos em

comparação com a população saudável, enquanto a idade dentária encontra-se avançada. Segundo os estágios de desenvolvimento dos dentes permanentes, estes encontram-se geralmente acelerados em um ano, para além de que esta diferença também manifesta-se numa erupção precoce, sendo relatados casos de pacientes de 8 e 9 anos de idade com a dentição permanente completa (até aos segundos molares)⁽⁴⁷⁾.

2.4. Fissura lábio-palatina

A fenda labial, a fenda palatina e a fenda lábio-palatina podem ser igualmente denominadas como fendas ou fissuras orofaciais, sendo consideradas como a anomalia craniofacial congénita mais comum na população⁽⁴⁸⁾. A prevalência das fendas orofaciais é de cerca de 1,5 casos em cada 1.000 nados vivos⁽⁴⁹⁾, podendo variar dependendo da etnia e do sexo^(48,49). A prevalência de fissuras orofaciais ocorre com mais frequência em asiáticos (2 em cada 1.000 nados vivos), caucasianos (1 em cada 1.000 nados vivos) e africanos (0,3 em cada 1.000 nados vivos)^(48,50). As fendas labiais com ou sem fenda palatina associada ocorrem mais comumente no sexo masculino, enquanto a fenda palatina isolada é mais comum no sexo feminino⁽⁵⁰⁾.

A distribuição típica dos tipos de fenda são de aproximadamente 15% para a fenda labial, 45% para a fissura lábio-palatina e 40% para a fenda palatina isolada⁽⁴⁹⁾.

A etiologia das fissuras orofaciais é complexa e multifatorial, representando uma interação entre fatores genéticos e ambientais durante o estágio crítico de desenvolvimento embriofetal^(48,49), entre a 4^a e a 12^a semana de vida intrauterina⁽⁵⁰⁾. Na maioria dos casos (70%) a fissura orofacial é uma característica isolada, não associada a uma síndrome ou outras malformações⁽⁴⁹⁾.

É possível realizar um rastreio das alterações craniofaciais na realização da ultrassonografia⁽⁴⁸⁾. A precisão da ultrassonografia para o diagnóstico pré-natal de fissura lábio-palatina depende da experiência do operador, do tipo corporal da mãe, da posição fetal, da quantidade de líquido amniótico e do

tipo de fenda^(18,19,47). O conhecimento da embriologia da face pode auxiliar na compreensão e diagnóstico destas fissuras, economizando tempo durante a realização do exame⁽⁵⁰⁾.

A avaliação mínima da face fetal deve incluir a tentativa de visualização do lábio superior para possível detecção de fenda labial⁽¹⁶⁾, apresentando este elemento uma sensibilidade de detecção de 88%⁽⁵⁰⁾. Se o referido for tecnicamente viável, outras características faciais podem ser investigadas como o perfil facial mediano (que também fornece pistas importantes para fissura labiopalatina, proeminência frontal, micrognatia e anomalias do osso nasal), órbitas (devem parecer simétricas e intactas), nariz e narinas⁽¹⁶⁾.

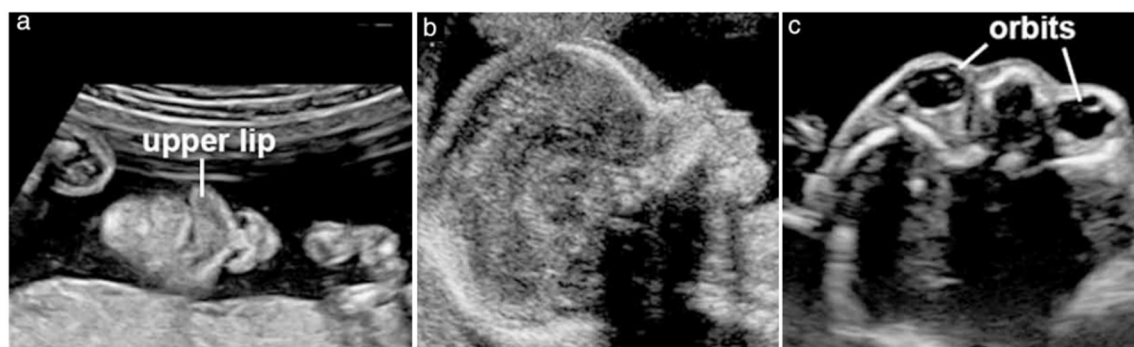


Figura 11 - Imagens de ultrassonografia da face fetal, com visualização da boca, lábios e nariz em corte coronal (a), perfil facial mediano em corte sagital (b) e órbitas fetais em corte transversal (c).

Fonte: Salomon *et al.* 2011. Adaptado, sem autorização dos autores.

Posteriormente, se forem encontradas outras malformações (como defeitos cardíacos) com a presença de micrognatia, a avaliação do palato passa a ser obrigatório. No caso da fissura palatina isolada, excetuando o caso de outras anomalias alertarem para a possibilidade, esta geralmente não é diagnosticada no período pré-natal, uma vez que o palato é circundado por estruturas ósseas que dificultam a sua visualização⁽⁵⁰⁾. Contudo, Smarius *et al.* demonstraram que o aumento do uso da ultrassonografia tridimensional levou a um aumento do diagnóstico de fissuras orofaciais no período pré-natal, visto que este tipo de exame fornece imagens mais precisas do defeito, em comparação com a ultrassonografia convencional bidimensional⁽⁴⁸⁾. Embora, ainda seja pouco discutido na literatura as diferenças nas abordagens da ultrassonografia para a visualização do palato e lábios numa visão bidimensional e tridimensional⁽⁵⁰⁾.

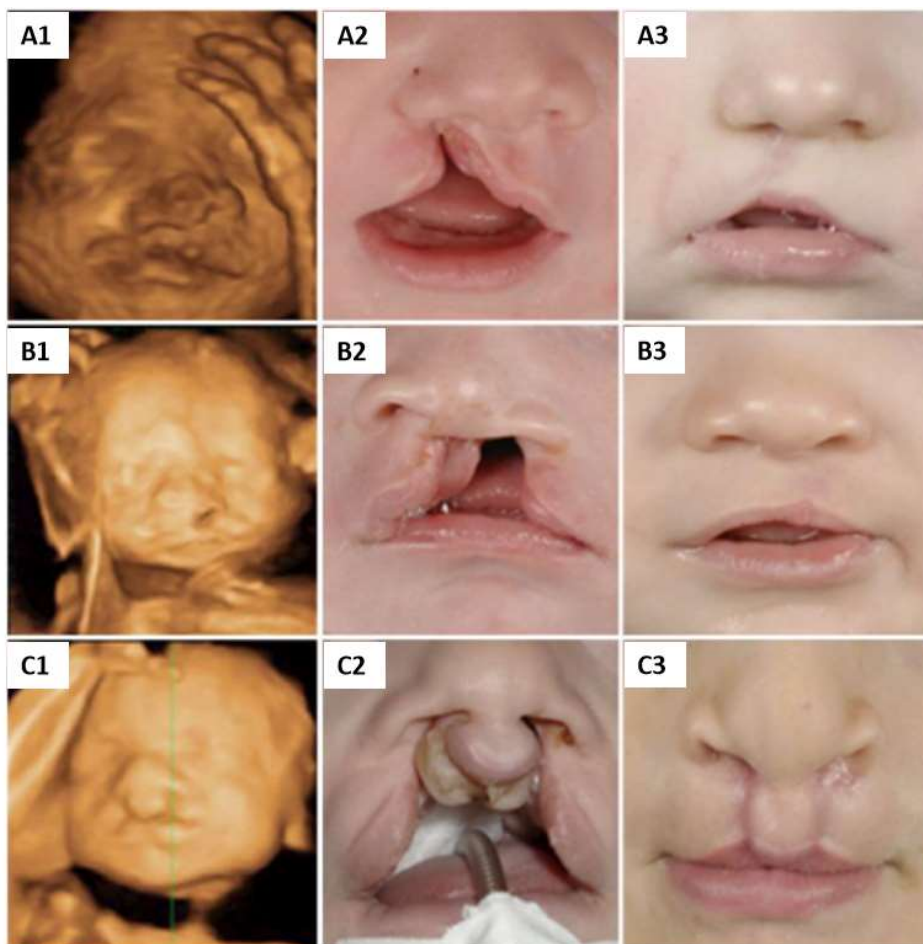


Figura 12 - Imagens pré-natais obtidas por ultrassonografia tri-dimensional, pós-natais e pós-cirúrgicas de três pacientes diferentes com fissura labiopalatina unilateral direita (A1, A2, A3), fissura labiopalatina unilateral esquerda (B1, B2, B3) e fissura labiopalatina bilateral (C1, C2, C3), respectivamente.

Fonte: Smarius *et al.* 2017. Adaptado, sem autorização dos autores.

Os pacientes com fissuras orofaciais apresentam concomitantemente diversos problemas dentários, como dentes natais e neonatais, microdontia, taurodontismo, erupção ectópica, hipoplasia de esmalte e maturação dentária atrasada, além de outros problemas associados à condição, tais como dificuldades na fala, infecções de ouvido e problemas de alimentação⁽⁴⁹⁾.

O diagnóstico pré-natal preciso da fissura lábio-palatina é essencial para estabelecer o planejamento do tratamento a longo prazo, especialmente numa situação que exige intervenção precoce para se conseguir alcançar bons resultados, bem como a previsão do prognóstico e a realização de um aconselhamento adequado para os pais⁽⁴⁸⁾.

Os pacientes com fissura orofacial necessitam de intervenções realizadas na idade certa para alcançar o bem-estar funcional e estético. A abordagem bem-sucedida requer uma série de cuidados coordenados conseguidos

através da colaboração entre diferentes profissionais e especialidades, sendo necessário, rotineiramente, várias fases de intervenção cirúrgica⁽⁴⁹⁾.

O conceito de equipa de reabilitação no tratamento da fissura palatina evoluiu a partir da necessidade de uma face harmónica, um aparelho vocal que permita uma fala correta, e de uma dentição que permita um funcionamento ideal e que esteja dentro dos padrões estéticos ideais⁽⁴⁹⁾. Para atingir esses objetivos, o cuidado ideal é alcançado por uma equipa multidisciplinar, considerada como o padrão para o atendimento em pacientes complexos⁽⁴⁸⁾. Esta equipa é composta por médicos dentistas (englobando as áreas da ortodontia, cirurgia oral, odontopediatria e prótese dentária), médicos especialistas em genética, otorrinolaringologia, pediatria, cirurgia plástica e psiquiatria, e, profissionais de outras áreas da saúde (audiologia, enfermagem, psicologia, serviço social e terapia da fala)^(48,49).

2.5. Síndrome de Treacher Collins (Disostose Mandibulofacial)

A Síndrome de Treacher Collins é uma disostose mandibulofacial rara, com uma incidência de aproximadamente 1 caso em cada 50.000 nascimentos. A Síndrome de Treacher Collins é classicamente classificada em cinco subtipos: forma completa (tendo todas as características conhecidas de anomalias nos olhos, orelhas, nariz, boca e osso facial), forma incompleta (apresentando anomalias nos olhos, orelhas, osso zigomático e mandíbula menos graves), forma abortiva (apenas estão presentes o pseudo-coloboma da pálpebra inferior e a hipoplasia do osso zigomático), forma unilateral (anomalias limitadas a apenas um lado da face) e forma atípica (combinada com outras anomalias que geralmente não fazem parte desta síndrome)⁽⁵¹⁾.

É possível o diagnóstico pré-natal por meio de ultrassonografia tridimensional (3D) e por vezes, na bidimensional (2D), através da deteção de anomalias faciais⁽¹⁸⁾. A ultrassonografia quadridimensional (4D) além de apresentar com maiores detalhes a aparência fetal, tem como vantagem uma boa visualização mesmo sob uma condição de polidrâmio (aumento do líquido amniótico), que dificulta a visualização e diagnóstico na ultrassonografia convencional⁽⁵¹⁾.

A ultrassonografia convencional pode ser utilizada para diagnosticar a obstrução das vias aéreas superiores⁽¹⁶⁾, causada pela hipoplasia maxilar/mandibular e glossoptose⁽⁵¹⁾. No entanto, apresenta limitações como a delimitação da secção correta para a deteção de glossoptose. Nestes casos, a ressonância magnética *in utero* acaba por ser a melhor forma de diagnóstico, além de apresentar a vantagem de descrever o trato respiratório inferior⁽⁵¹⁾.

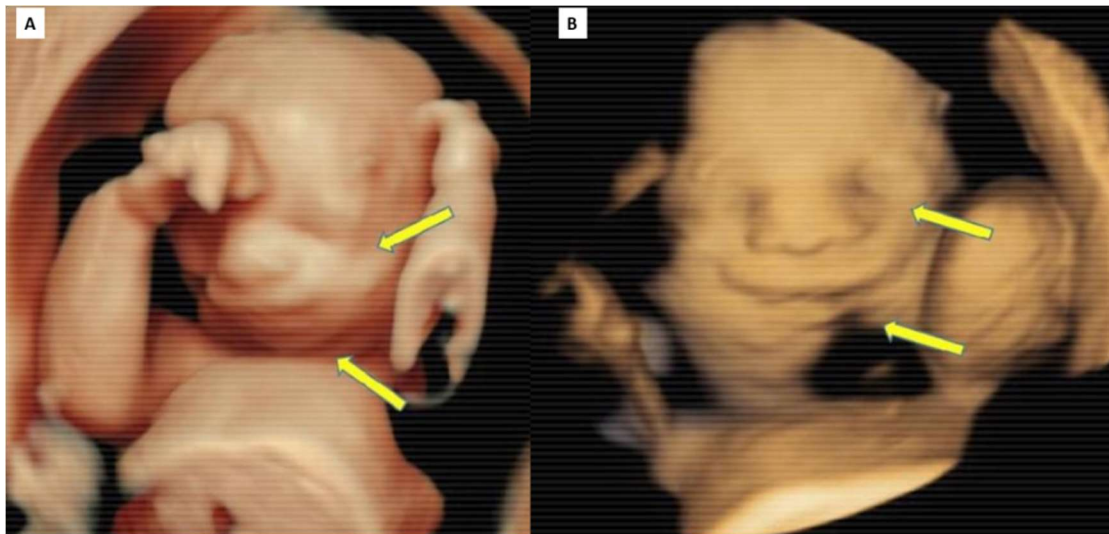


Figura 13 - Face fetal visualizada em ultrassonografia tridimensional (3D) às 29 semanas de gestação mostrando micrognatia (A), macrostomia (B) e fissuras palpebrais simétricas inclinadas para baixo (A/B)

Fonte: Kubo *et al.* 2019. Adaptado, sem autorização dos autores.



Figura 14 - Imagem de ressonância magnética fetal de secção sagital às 33 semanas de gestação mostrando glossoptose e obstrução das vias aéreas superiores e vias aéreas inferiores intactas (seta branca).

Fonte: Kubo *et al.* 2019. Adaptado, sem autorização dos autores.



Figura 15 – Aspecto da face do recém-nascido semelhante ao obtido pela ultrassonografia tridimensional *in utero*, mostrando micrognatia, fissuras palpebrais, hipoplasia malar, macrostomia e micrognatia. Além disso, no nascimento também foi identificado fissura palatina e atresia do canal auditivo externo.

Fonte: Kubo *et al.* 2019. Adaptado, sem autorização dos autores.

Para se poder realizar o diagnóstico diferencial de outros casos com micrognatia (como as Síndromes de Nager e Miller), são importantes descrições das características para além das faciais, nomeadamente da anomalias dos membros e vértebras⁽⁵¹⁾.

2.6. Sequência de Pierre-Robin

Atualmente, ainda não existe consenso sobre a prevalência desta condição. Um estudo realizado no Reino Unido sugeriu cerca de 1 caso em cada 8.500 nascimentos, de etiologia heterogénea^(52,53), enquanto outros sugerem uma prevalência de 1 a cada 20.000 ou 30.000 nascimentos⁽⁵³⁾.

Uma das principais características faciais da sequência de Pierre Robin é a micrognatia, presente em mais de 90% dos casos⁽⁵³⁾, podendo ser confirmada ainda no período pré-natal por ultrassonografia⁽⁴⁴⁾. Outras características comuns incluem glossoptose (encontrada entre 70 e 85% dos casos)⁽⁵³⁾, retrognatia, problemas respiratórios e presença de fenda palatina⁽⁵⁴⁾. A macroglossia e a anquiloglossia são mais raros, estando presentes em 10 a 15% dos casos⁽⁵³⁾.

A micrognatia caracteriza-se pela retracção do arco dentário inferior 10 a 12 mm em relação ao arco superior. O crescimento da mandíbula continua a ocorrer durante o primeiro ano, e a tendência é um perfil próximo ao normal entre os 5 a 6 anos (**Figura 16**)⁽⁵³⁾.

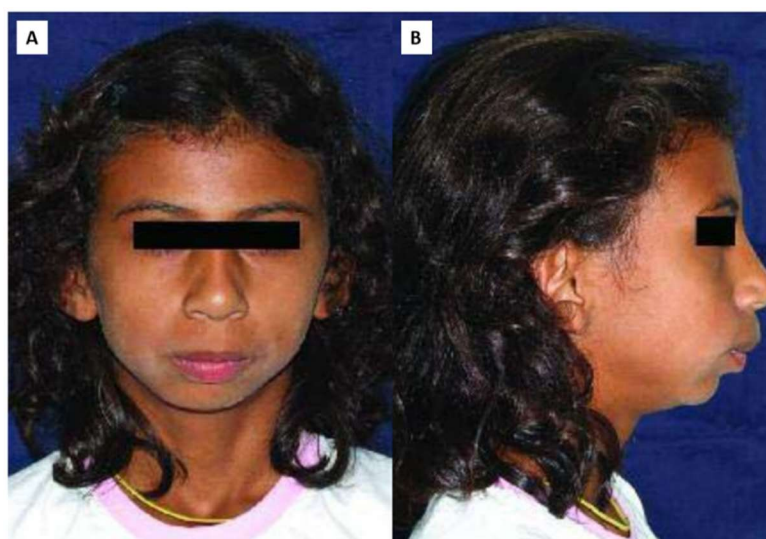


Figura 16 – Vista Frontal (A) e Perfil (B). Sequência de Pierre Robin com 17 anos de idade demonstrando perfil próximo da normalidade.

Fonte: Sato *et al.* 2007. Adaptado, sem autorização dos autores.

Outras alterações como nas orelhas, dedos e membros não estão presentes, podendo, deste modo, realizar-se o diagnóstico diferencial de outras síndromes e alterações craniofaciais, como a Síndrome de Treacher Collins⁽⁵¹⁾.

O diagnóstico pré-natal da Sequência de Pierre-Robin isolado é um desafio, pois outras características podem ser perdidas. O uso de análises cromossômicas como o estudo de DNA fetal livre no sangue materno pode melhorar a precisão do diagnóstico pré-natal. Em todos os casos, se houver suspeitas, deve-se planejar os cuidados neonatais adequados^(52,54).



Figura 17 – Imagem de ultrassonografia bidimensional de feto às 37 semanas de gestação, demonstrando polidrâmnio, retrognatia e micrognatia. Não foi possível visualizar o palato. Imagem sugestiva de Sequência de Pierre Robin.

Fonte: Duek *et al.* 2018. Adaptado, sem autorização dos autores.



Figura 18 – Imagem de ultrassonografia tridimensional de feto às 37 semanas de gestação, demonstrando a presença de micrognatia e retrognatia.

Fonte: Duek *et al.* 2018. Adaptado, sem autorização dos autores.



Figura 19 – Recém-nascido com Sequência de Pierre Robin, um dia após o parto, dependente de traqueostomia devido ao quadro grave de micrognatia e retrognatia.

Fonte: Duek *et al.* 2018. Adaptado, sem autorização dos autores.

2.7. Espectro óculo-aurículo-vertebral (Síndrome de Goldenhar)

A síndrome de Goldenhar ou síndrome óculo-aurículo-vertebral é uma síndrome rara, com uma incidência estimada de 1 caso em cada 3.000 a 5.000 nascimentos⁽⁵⁵⁾, com predomínio no sexo masculino (3:2)⁽⁵⁶⁾. A sua etiologia é heterogênea, não tendo, até ao momento, sido determinada.

São consideradas características desta síndrome a presença de anomalias oculares, faciais e vertebrais. Estes pacientes também apresentam frequentemente anomalias auditivas e aplasia ou hipoplasia do ramo da mandíbula⁽⁵⁶⁾. Aproximadamente 50% pode ser associado a outras características sistêmicas, como malformações cardíacas e do sistema nervoso central⁽⁵⁵⁾.

Esta síndrome pode ser diagnosticada no período pré-natal através de exames imagiológicos, com base na presença de dois ou mais achados: microssomia hemifacial, malformações de orelha (geralmente bilateral) e anomalias vertebrais. A face geralmente é acometida de forma assimétrica, como fenda lateral da face e anomalias oculares. A suspeita de escoliose também pode ser utilizada como um recurso para o diagnóstico diferencial de outras alterações⁽⁵⁶⁾. O prognóstico depende da combinação de malformações e defeitos sistêmicos associados⁽⁵⁵⁾.



Figura 20 – Imagem de ultrassonografia bidimensional em incidência sagital de feto com Síndrome de Goldenhar evidenciando micrognatia.

Fonte: Ribeiro *et al.* 2016. Adaptado, sem autorização dos autores.



Figura 21 – Radiografias de bebê com Síndrome de Goldenhar demonstrando hemi-vértebra lombar e ausência do rádio esquerdo.

Fonte: Ribeiro *et al.* 2016. Adaptado, sem autorização dos autores.



Figura 22 – Hipoplasia hemifacial (A/B) e deformidade do antebraço (B) em autópsia realizada em bebê com Síndrome de Goldenhar.

Fonte: Ribeiro *et al.* 2016. Adaptado, sem autorização dos autores.

CONCLUSÃO

As anomalias craniofaciais afetam o correto desenvolvimento craniofacial, afetando por consequência as suas funções, apresentando efeitos e complicações desde o parto, na vida do recém-nascido e ao longo do desenvolvimento do mesmo. As funções alteradas vão desde a respiração, por comprometimento das vias aéreas, dificuldades na amamentação e nutrição do bebê e alterações ao longo do desenvolvimento, como alteração das bases ósseas, da erupção e posicionamento dentário, levando ao comprometimento da mastigação, deglutição e fala.

Neste contexto, o papel do médico dentista, ao ser incluído nas equipas de assistência especializadas, vai desde a participação na orientação dos pais no pós-diagnóstico acerca das implicações médico-dentárias originadas pelas alterações craniofaciais até aos cuidados odontopediátricos gerais e específicos do bebê recém-nascido. Além disso, o diagnóstico realizado no período pré-natal permitirá ao médico dentista o acompanhamento a longo prazo deste paciente, possibilitando uma previsão de riscos e a elaboração de um plano de tratamento individual especializado, conseguindo intervir no tempo ideal para a otimização dos resultados.

A realização da presente revisão sistemática veio, concomitantemente, destacar a importância do conhecimento, por parte do médico dentista, das anomalias craniofaciais e das suas repercussões, mas também dos métodos de diagnóstico pré-natal utilizados para a identificação e caracterização de tais alterações com relevância na concepção da abordagem terapêutica adequada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization - WHO. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva, Switzerland; 2016.
2. Organización Panamericana de Salud – OPS. Salud materno infantil y atención primaria en las Américas. Washington, DC(USA); 1994.
3. Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Bio.* 2020; 686: 349-364.
4. Khoshnood B, Greenless R, Loane M, Dolk H. Paper 2: EUROCAT public health indicators for congenital anomalies in Europe. *Birth Defects Res A Clin Mol Terap.* 2011;91(1):16-22.
5. Best KE, Rankin J, Dolk H, et al. Multilevel analyses of related public health indicators: The European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Public Health Indicators, *Paediatric and Perinatal Epidemiology.* 2020; 34(2):122-129.
6. Wiechers C, Thjen T, Koos B, Reinert S, Poets C. Treatment of infants with craniofacial malformations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021;106(1):104-109.
7. Costa E. Síndrome de Down e diagnóstico pré-natal: perspectivas das grávidas em risco e das mães de portadores de trissomia 21. Dissertação de Mestrado em Medicina Legal. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar ICBAS, Universidade do Porto; 2004.
8. Sonek J. First trimester ultrasonography in screening and detection of fetal anomalies. *Sonek J. American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)* 145C:45–61 (2007)
9. Cheng WL, Hsia CH, Tseng HW, Lee TP. Noninvasive prenatal diagnosis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015;54(4):343-349.
10. Hui L. Noninvasive Approaches to Prenatal Diagnosis: Historical Perspective and Future Directions. *Methods Mol Biol.* 2019; 1885:45-58.
11. Braz P; Machado A; Roquette R, Dias CM. Registo Nacional de Anomalias Congénitas: relatório 2016-2017. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), 2020.
12. WHO. World Health Organization. International Classification of Diseases 10th. Geneve: World Health Organization, 1992.
13. Carlson LM, Vora NL. Prenatal Diagnosis: Screening and Diagnostic Tools. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017;44(2):245-256.
14. Norwitz ER, Levy B. Noninvasive prenatal testing: the future is now. *Rev Obstet Gynecol.* 2013;6(2):48-62.
15. Alfirevic Z, Navaratnam K, Mujezinovic F. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 4;9(9):32-52.
16. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, Kalavache K, Leung KY, Malinger G, Munoz H, Prefumo F, Toi A, Lee W, ISUOG Clinical Standards Committee. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(1):116-126.
17. Kagan KO, Sonek J, Wagner P, Hoopmann M. Principles of first trimester screening in the age of non-invasive prenatal diagnosis: screening for other major defects and pregnancy complications. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(4):635-643.

18. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Antenatal care for uncomplicated pregnancies. London; 2008. Last update 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg62/resources/antenatal-care-for-uncomplicated-pregnancies-pdf-975564597445>
19. Karim JN, Roberts NW, Salomon LJ, Papageorghiou AT. Systematic review of first-trimester ultrasound screening for detection of fetal structural anomalies and factors that affect screening performance. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(4):429-441.
20. Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, Allan L, Nicolaides KH. Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11–13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31: 90–102.
21. Sepulveda W, Wong AE, Martinez-Ten P, Perez-Pedregosa J. Retronasal triangle: a sonographic landmark for the screening of cleft palate in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(1):7-13.
22. Kadji C, Cannie MM, Resta S, Guez D, Abi-Khalil F, Angelis R, Jani JC. Magnetic resonance imaging for prenatal estimation of birthweight in pregnancy: review of available data, techniques, and future perspectives. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(5):428-439.
23. Tee LM, Kan EY, Cheung JC, Leung WC. Magnetic resonance imaging of the fetal brain. *Hong Kong Med J.* 2016;22(3):270-8.
24. Cernat A, De Freitas C, Majid U, Trivedi F, Higgins C, Vanstone M. Facilitating informed choice about non-invasive prenatal testing (NIPT): a systematic review and qualitative meta-synthesis of women's experiences. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):27.
25. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(3):249-66.
26. Rafi I, Hill M, Hayward J, Chitty LS. Non-invasive prenatal testing: use of cell-free fetal DNA in Down syndrome screening. *Br J Gen Pract.* 2017; 67(660): 298–299.
27. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(3):302-314.
28. Levy B, Wapner R. Prenatal diagnosis by chromosomal microarray analysis. *Fertil Steril.* 2018 Feb;109(2):201-212.
29. Beta J, Lesmes-Heredia C, Bedetti C, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review of the literature. *Minerva Ginecol.* 2018; 70(2):215-219.
30. Wapner RJ, Evans MI, Davis G, Weinblatt V, Moyer S, Krivchenia EL, et al. Procedural risks versus theology: chorionic villus sampling for Orthodox Jews at less than 8 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186(1):1133-1136.
31. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Berry SM, Stone J, Norton ME, Johnson D, Berghella V. Fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 209(3):170-180.
32. Kaczorowska N, Kaczorowski K, Laskowska J, Mikulewicz M. Down syndrome as a cause of abnormalities in the craniofacial region: A systematic literature review. *Adv Clin Exp Med.* 2019;28(11):1587-1592.
33. Proença BLF. Técnicas Invasivas de Diagnóstico e Terapêutica Embrio-Fetal. Artigo de Revisão Bibliográfica. Dissertação [Mestrado em

- Medicina]. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar ICBAS, Universidade do Porto, 2014.
34. Kabagambe SK, Jensen GW, Chen YJ, Vanover MA, Farmer DL. Fetal Surgery for Myelomeningocele: A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes in Fetoscopic versus Open Repair. *Fetal Diagn Ther.* 2018;43(3):161-174.
 35. Sacco A, Veeken LV, Bagshaw E, Ferguson C, Mieghem TV, David AL, Deprest J. Maternal complications following open and fetoscopic fetal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2019;39(4):251-268.
 36. Shiney JO, Singh AJP, Shan PB. A review on Techniques for Computer Aided Diagnosis of Soft Markers for Detection of Down Syndrome in Ultrasound Fetal Images. *Biomedical & Pharmacology Journal.* 2017;10(3):1559-1568.
 37. Areias C, Sampaio–Maia B, Macho V, Norton A, Macedo P, Andrade DV. Oral Health in Down Syndrome, Health Problems in Down Syndrome, Subrata Dey, IntechOpen, DOI: 10.5772/60652. 2015. Available from: <https://www.intechopen.com/books/health-problems-in-down-syndrome/oral-health-in-down-syndrome>
 38. Diéguez-Pérez M, Nova-García MJ, Mourelle-Martínez MR, Begona Bartolomé-Villar. Oral health in children with physical (Cerebral Palsy) and intellectual (Down Syndrome) disabilities: Systematic review. *J Clin Exp Dent.* 2016;8(3):337-43.
 39. Sun X, Lu J, Ma X (2019) An efficient method for noninvasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 13, trisomy 18, and trisomy 21. *PLoS ONE.* 2019;14(4): e0215368.
 40. Rosa RFM, Rosa RCM, Lorezen MB, Zen PRG, Graziadio C, Paskulin GA. Craniofacial abnormalities among patients with Edwards Syndrome. *Rev Paul Pediatr* 2013;31(3):293-8.
 41. Haug S, Goldstein M, Cummins D, Fayard E, Merritt TA. Using Patient-Centered Care After a Prenatal Diagnosis of Trisomy 18 or Trisomy 13: A Review. *JAMA Pediatr.* 2017;171(4):382–387.
 42. Levy PA, Marion R. Trisomies. *Pediatr Rev.* 2018;39(2):104-106.
 43. Kroes I, Janssens S, Defoort P. Ultrasound features in trisomy 13 (Patau syndrome) and trisomy 18 (Edwards syndrome) in a consecutive series of 47 cases. *Facts Views Vis Obgyn.* 2014; 6(4): 245–249.
 44. Cui X, Cui Y, Shi L, Luan J, Zhou X, Han J. A basic understanding of Turner syndrome: Incidence, complications, diagnosis, and treatment. *Intractable Rare Dis Res.* 2018;7(4):223-228.
 45. Álvarez-Nava F, Lanes R. Epigenetics in Turner syndrome. *Clin Epigenetics.* 2018;10:45.
 46. Yusrawati DMP. A Case of Prenatal Diagnosis of Turner Syndrome with Ultrasonography. *Andalas Obstetrics and Gynecology Journal.* 2021;5(1):119-129.
 47. Borkowska M, Gawlik A, Hankus M, Małacka-Tendera E. Dental abnormalities and orthodontic disorders in Turner's syndrome patients. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2016;21(3):143-8.
 48. Sreejith VP, Arun V, Devarajan AP, Gopinath A, Sunil M. Psychological Effect of Prenatal Diagnosis of Cleft Lip and Palate: A Systematic Review. *Contemp Clin Dent.* 2018;9(2):304-308.

49. Vyas T, Gupta P, Kumar S, Gupta R, Gupta T, Singh HP. Cleft of lip and palate: A review. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(6):2621-2625.
50. Smarius B, Loozen C, Manten W, Bekker M, Pistorius L, Breugem C. Accurate diagnosis of prenatal cleft lip/palate by understanding the embryology. *World J Methodol*. 2017;7(3):93-100.
51. Kubo S, Horinouchi T, Kinoshita M, Yoshizato T, Kozuma Y, Shinagawa T, Ushijima K. Visual diagnosis in utero: Prenatal diagnosis of Treacher-Collins syndrome using a 3D/4D ultrasonography. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(4):566-569.
52. Duek I, Gil Z, Solt I. Modified ex utero intrapartum treatment procedure in a bicornuate uterus breech presentation Pierre Robin fetus with severe micrognathia and cleft palate. *Clin Case Rep*. 2018; 6(11): 2040–2044.
53. Sato FRL, Setten KC, Sverzut AT, Moraes M, Moreira RWF. Sequência de Pierre Robin – Etiopatogenia, Características Clínicas e Formas de Tratamento. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*. 2007;48(3):161-166.
54. Di Pasquo E, Amiel J, Roth P, Malan V, Lind K, Chalouhi C, Soupre V, Gordon CT3, Lyonnet S, Salomon LJ, Abadie V. Efficiency of prenatal diagnosis in Pierre Robin sequence. *Prenat Diagn*. 2017;37(11):1169-1175.
55. Ribeiro B, Igreja J, Gonçalves-Rocha M, et al. Gynecology and Obstetrics Department, Hospital de Braga, Braga, Portugal. Goldenhar syndrome: a rare diagnosis with possible prenatal findings. *BMJ Case Rep*. 2016-215258.
56. Calvete LG, Pérez AR, Losada SL, Quintana CL. Síndrome de Goldenhar: a propósito de un caso. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2016;69:49-53.

ANEXOS



Parecer do Orientador

Monografia

Informo que o Trabalho de Monografia desenvolvido pela estudante Diullia Bravo Braus com o título: "Alterações Craniofaciais em diagnóstico pré-natal" está de acordo com as regras estipuladas pela FMDUP, foi por mim conferido e encontra-se em condições de ser apresentado em provas públicas.

Porto, 04 de Julho de 2021

A Orientadora,



Paula Cristina dos Santos Vaz Fernandes


(Professora Auxiliar com Agregação da Faculdade de Medicina Dentária da
Universidade do Porto)

Parecer da Coorientadora

Declaro que o Trabalho da Monografia desenvolvida pela estudante Diullia Bravo do 5º ano do Curso de Mestrado Integrado de Medicina Dentária da FMDUP, intitulada "Alterações Craniofaciais em diagnóstico pré-natal / Craniofacial anomalies in prenatal diagnosis" está de acordo com as regras estipuladas pela FMDUP.

Mais informo que o referido trabalho foi por mim conferido e se encontra em condições de ser apresentado e defendido em provas públicas.

Porto, 04 de julho de 2021



(Inês Sansonetty Gonçalves Côrte-Real)