



**UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA**

SÍNDROME DE DOWN: DA PATOGÉNESE MOLECULAR ÀS ALTERAÇÕES OROFACIAIS E CUIDADOS MÉDICOS DENTÁRIOS – UMA REVISÃO NARRATIVA

[Down syndrome: from molecular pathogenesis to orofacial changes and dental medical
care – a narrative review]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Mohamad Asad

Orientador:

Doutora Maria Gil Ribeiro

Julho, 2024

**SÍNDROME DE DOWN: DA PATOGÊNESE MOLECULAR ÀS
ALTERAÇÕES OROFACIAIS E CUIDADOS MÉDICOS
DENTÁRIOS – UMA REVISÃO NARRATIVA**

[Down syndrome: from molecular pathogenesis to orofacial changes and dental medical
care – a narrative review]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Mohamad Asad

Orientador:

Doutora Maria Gil Ribeiro

Julho, 2024

AGRADECIMENTOS

Vorrei esprimere la mia più profonda gratitudine a tutti coloro che hanno reso possibile il raggiungimento di questo importante traguardo della mia vita.

In primo luogo, ringrazio Dio per tutto ciò che mi ha dato: la vita, la salute, la sicurezza, l'amore e le opportunità. Sono profondamente consapevole che non tutti hanno il privilegio di godere di tali doni, e per questo mi sento immensamente grato.

Un ringraziamento speciale va alla mia famiglia. Grazie per avermi sostenuto nei momenti difficili e per avermi dato la possibilità di studiare. Il vostro amore e il vostro sostegno sono stati fondamentali, specialmente nei miei giorni più duri e difficili. Un pensiero particolare va a mia madre, che con infinita pazienza mi ha accompagnato e motivato a essere la versione migliore di me stesso, vigilando sempre su di me e a mio padre per i sacrifici fatti per permettermi di studiare.

Desidero ringraziare mia sorella Amira, che ha condiviso con me questo percorso e con la quale continuerò a coltivare la nostra passione comune. La tua presenza al mio fianco è stata una fonte di forza.

Un ringraziamento di cuore alla mia fidanzata, che mi ha motivato e sostenuto alla fine di questo mio percorso aiutandomi a raggiungere questo obiettivo senza mollare soprattutto per il futuro che vogliamo costruire insieme. La tua fiducia in me è stato il mio punto di forza.

Grazie ai miei colleghi, con i quali ho condiviso questo viaggio. La vostra compagnia e il vostro supporto mi hanno arricchito, è anche grazie a voi se sono la persona di oggi.

Un ringraziamento sentito alla mia relatrice, la professoressa Maria Gil Ribeiro. La sua dedizione, pazienza e il tempo sacrificato per guidarmi sono stati inestimabili per la realizzazione di questo progetto.

Desidero inoltre ringraziare la mia terra , la Palestina e il popolo palestinese, che nonostante le immense difficoltà e le sofferenze, continuano a lottare per la libertà. Il vostro coraggio e la vostra resilienza sono per me una fonte di ispirazione continua.

Infine, un ringraziamento all'Università Fernando Pessoa e ai suoi professori, che mi hanno formato e reso un medico dentista. Grazie per avermi dato l'opportunità di apprendere e di mettere in pratica le mie competenze, aiutando le persone in difficoltà.

Grazie a tutti, di cuore.

RESUMO

A Síndrome de Down, também conhecida como trissomia do cromossoma 21, é uma condição genética que resulta da presença de uma cópia extra, total ou parcial, do cromossoma 21 no genoma humano. A doença afeta aproximadamente 1 em cada 1000 nascimentos. A apresentação clínica é variável, compreendendo formas leves, moderadas ou graves. As manifestações clínicas da doença englobam características físicas típicas da doença, défices cognitivos e comorbilidades médicas. Um espectro de problemas de saúde oral, tais como distúrbios orofaciais que interferem com a sucção, a deglutição, a mastigação e o desenvolvimento da fala, tendem a manifestar-se com maior gravidade nestes doentes, que também apresentam um risco mais elevado de doença periodontal. Os avanços da medicina têm melhorado a qualidade de vida e a longevidade das crianças com síndrome de Down. Nas últimas décadas, o aumento considerável da sua esperança média de vida reforça a importância do planeamento de cuidados dentários, não só em função do grau de cooperação e adesão do doente ao tratamento, como também do grau de severidade da doença e das necessidades odontológicas únicas de cada doente. A idade materna avançada é considerada o principal fator de risco desta doença. Os avanços científicos proporcionados pela genética e pela genómica nas últimas décadas aceleraram a compreensão acerca da patogénese molecular desta síndrome. Apesar disso, a sua complexidade clínica continua a ser um desafio para cientistas e médicos. No cromossoma 21 humano estão localizados cerca de 500 genes dos quais 200 são genes codificantes. A expressão destes genes pode afetar, direta ou indiretamente, a fisiologia celular e, subseqüentemente, a função dos tecidos, órgãos e sistemas do corpo humano. O presente trabalho visa aprofundar a compreensão acerca da relação entre a existência no genoma humano de três cópias dos genes do cromossoma 21, a patobiologia da síndrome de Down e as manifestações clínicas da doença, assim como as suas implicações para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. A sobre-expressão génica juntamente com a alteração do padrão de expressão génica por reorganização do genoma originam numerosas alterações transcricionais, afetando o nível e a atividade biológica de proteínas que participam em vias metabólicas e celulares variadas e diversas. A integração de diferentes níveis de informação tem conduzido a um entendimento mais amplo e preciso acerca da doença. Esse conhecimento pode ter impacto a vários níveis, nomeadamente na avaliação da condição clínica do doente, atividade de aconselhamento do doente e cuidadores, e gestão dos cuidados médicos, incluindo os cuidados médicos dentários. Adicionalmente, a colaboração interdisciplinar e multidisciplinar será decisiva para acelerar o progresso científico nesta síndrome e a sua translação para a prática clínica.

Palavras-chave: Epigenética, Genética, Patogénese molecular, Saúde oral, Síndrome de Down, Trissomia

ABSTRACT

Down syndrome, also known as trisomy 21, is a genetic condition resulting from the presence of an extra copy of full or partial human chromosome 21. The condition affects approximately 1 in every 1,000 live births. The clinical presentation is variable, comprising mild, moderate and severe forms. The clinical manifestations of the disease include physical features typical of the disease, cognitive deficits and medical comorbidities. A spectrum of oral health problems, such as orofacial disorders that interfere with sucking, swallowing, chewing and speech development, tend to manifest with greater severity in these patients, who also have a higher risk of periodontal disease. Medical advances have improved the quality of life and longevity of children with Down syndrome. The considerable increase in their average life expectancy in recent decades reinforces the importance of dental care planning, not only according to the patient's degree of cooperation and adherence to dental treatment, but also on the severity of the disease and the unique dental needs of each patient. Advanced maternal age is considered the primary risk factor for this condition. Scientific advances in genetics and genomics over the past decades have significantly accelerated the understanding of the molecular pathogenesis of this syndrome. Nevertheless, its clinical complexity remains a challenge for scientists and physicians. About 500 genes are located on human chromosome 21, of which 200 are coding genes. The expression of these genes can directly or indirectly affect cell physiology and, subsequently, the function of tissues, organs and systems in the human body. This work aims to deepen the understanding of the relationship between the existence of three copies of chromosome 21 genes in the human genome, the pathophysiology of Down's syndrome and the clinical manifestations of the disease, as well as its implications for the development of new therapeutic strategies. Gene overexpression together with altered gene expression patterns due to genome reorganisation lead to numerous transcriptional alterations, affecting the level and biological activity of proteins involved in a variety of metabolic and cellular pathways. The integration of different levels of information has led to a broader and more accurate understanding of the disease. This knowledge can have an impact at various levels, namely in the assessment of the patient's clinical condition, counselling activities for the patient and caregivers, and the management of medical care, including dental care. In addition, interdisciplinary and multidisciplinary collaboration will be decisive in accelerating scientific progress in this syndrome and its translation into clinical practice.

Keywords: Down syndrome, epigenetics, genetics, molecular pathogenesis, oral health, trisomy 21.

ÍNDICE GERAL

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS OU ACRÓNIMOS	xv
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. DESENVOLVIMENTO.....	5
2.1. Características Clínicas.....	5
2.2. Causas Genéticas	5
2.3. Fatores de Risco.....	6
2.4. Diagnóstico	8
2.5. Estrutura do cromossoma 21	9
2.6. Patogénese Molecular	10
2.7. Alterações Orofaciais	16
2.7.1. Características craniofaciais	16
2.7.2. Anomalias Dentárias.....	17
2.8. Doença Periodontal, Imunidade e Microbiota Oral.....	18
2.9. Cárie Dentária.....	20
2.10. Cuidados Dentários e Saúde Oral.....	21
2.11. Desafios e Oportunidades	24
3. CONCLUSÃO.....	27
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS OU ACRÓNIMOS

APP	Proteína precursora de amilóide <i>Amyloid beta precursor protein</i>
Cr21	Cromossoma 21 <i>Chromosome 21</i>
CBFβ	Subunidade beta do fator de ligação ao núcleo <i>Core Binding Factor β</i>
CBS	β -Cistationina sintetase <i>Cystathionine- β-synthase</i>
DNA	Ácido Desoxirribonucleico <i>Deoxyribonucleic acid</i>
DSCAM	Molécula de Adesão Celular da Síndrome de Down <i>Down syndrom cell adhesion molecule</i>
DYRK1A	Cinase regulada por fosforilação de tirosina com dupla especificidade <i>Dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 1</i>
H₂S	Sulfeto de Hidrogénio <i>Hydrogen Sulfide</i>
IgA	Imunoglobulina A <i>Immunoglobulin A</i>
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda <i>Acute Lymphoblastic Leukemia</i>
MTHFR	Metilenotetrahidrofolato redutase <i>Methylenetetrahydrofolate Reductase</i>
NIPT	Teste Pré-natal Não Invasivo <i>Non-Invasive Prenatal Testing</i>

RCAN1	Regulador de Calcineurina 1 <i>Regulator of Calcineurin 1</i>
RNA	Ácido Ribonucleico <i>Ribonucleic Acid</i>
ROS	Espécies reativas de oxigênio <i>Reactive Oxygen Species</i>
RUNX1	Fator de Transcrição Familiar 1 <i>Runt-Related Transcription Factor 1</i>
SAM	S-adenosil-metionina <i>S-adenosylmethionine</i>
SD	Síndrome de Down <i>Down Syndrome</i>
SOD1	Superóxido Dismutase 1 <i>Superoxide Dismutase 1</i>

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Down (SD, OMIM 190685), também conhecida como trissomia do cromossoma 21 (Cr21), é uma condição genética que resulta da presença de uma cópia extra, total ou parcial, do Cr21 no genoma humano. Descrita pela primeira vez por John Langdon Down em 1866, ela é considerada a causa genética mais comum de atraso mental, afetando aproximadamente 1 em cada 700 a 1000 recém-nascidos (Abukhaled et al., 2024; Antonarakis et al., 2020; Asim et al., 2015).

Esta síndrome engloba três formas principais: trissomia 21, SD por translocação e SD por mosaïcismo. A trissomia 21 refere-se à presença de uma cópia extra do Cr21 em cada célula e é a forma mais prevalente da doença. A SD por translocação ocorre quando o Cr21 supranumerário está ligado, total ou parcialmente, a outro cromossoma. O mosaïcismo envolve uma mistura de células com duas e três cópias do Cr21, representando o tipo menos comum (Antonarakis et al., 2020; Kazemi et al., 2016; Koul et al., 2023).

A apresentação clínica é variável, compreendendo formas leves, moderadas ou graves, geralmente com o envolvimento de múltiplos sistemas, designadamente musculoesquelético, neurológico e cardiovascular. A idade materna avançada é o principal fator de risco desta doença. As manifestações clínicas comuns incluem estatura baixa, hipotonia, alterações craniofaciais, atraso mental e defeitos cardíacos congênitos. Os doentes apresentam um risco aumentado para doenças de etiologia diversa, nomeadamente, hipotireoidismo, doenças autoimunes, apneia obstrutiva do sono, défice auditivo e visual, doenças hematológicas, epilepsia, infeções, perturbações de ansiedade e doença de Alzheimer de início precoce. Além destas manifestações clínicas, o indivíduo com SD apresenta uma variedade de características físicas, tal como queixo pequeno, olhos oblíquos, tônus muscular fraco, ponte nasal plana e prega única na palma da mão (Antonarakis et al., 2020; Asim et al., 2015).

Apesar dos indivíduos com SD não apresentarem patologias orais específicas, um espectro de problemas de saúde oral tende a manifestar-se com maior gravidade nestes doentes, em comparação com os indivíduos não afetados com a doença, que inclui anomalias dentárias, atraso na erupção dentária, palato estreito e macroglossia. Além disso, nos doentes com distúrbios orofaciais, o risco de desenvolvimento de problemas de saúde oral, nomeadamente doença periodontal e maloclusão dentária, é mais elevado.

A erupção dentária e a hipodontia, por exemplo, interferem com o desenvolvimento normal das estruturas orais comprometendo a sucção, a deglutição, a mastigação e o desenvolvimento da fala (Botero et al., 2024; Elrefadi et al., 2022; Risner-Bauman & Robbins, 2023).

No início deste século, a SD era considerada uma doença rara e praticamente exclusiva da população pediátrica. Nos Estados Unidos, a taxa de prevalência da doença aumentou entre 1950 e 2013 de 3,3:10 000 para 6,7:10 000, respetivamente, em resultado da melhoria das condições de sobrevivência infantil, registando-se a alteração da estrutura etária da doença. Por exemplo, nos Estados Unidos, a longevidade média em 2010 foi estimada em 53 anos, sendo a mediana de 58 anos, muito diferente da situação em 1950, com uma média de 26 anos e a mediana de 4 anos (Antonarakis et al., 2020).

O facto da esperança média de vida destes doentes se encontrar, atualmente, acima dos 50 anos, reforça a importância da intervenção do médico dentista, não só numa fase precoce da doença para a promoção da saúde oral, como também no desenvolvimento de cuidados dentários inclusivos e especializados, contribuindo para o bem-estar do doente e dos seus cuidadores. O aprofundamento do conhecimento sobre a etiopatogénese da SD revela-se, assim, fundamental para o melhor esclarecimento acerca das necessidades únicas de cada doente tendo em vista a prestação dos cuidados odontológicos mais adequados. Nesse sentido, o presente trabalho visa analisar a contribuição da genética e da genómica para compreensão da patogénese da SD, e a influência desses avanços científicos na atividade de gestão de cuidados médicos personalizados, incluindo a reabilitação oral. Para o seu desenvolvimento foi realizada uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos publicados em português ou inglês nos últimos dez anos, por meio da base de dados PubMed/NCBI, utilizando várias palavras-chave, designadamente “down syndrome”, “trisomy 21”, “genetics”, “genomics”, “epigenetics”, “periodontal disease”, “autoimmune disease”, “molecular pathogenesis”, “oral care”, “oral health”, “oral disease” e “oral treatment”, e os operadores booleanos AND ou OR, resultando na seguinte combinação de palavras-chave:

((Down Syndrome OR trisomy 21)) AND ((genetics) OR(genomics) OR (epigenetics)) AND (periodontal disease) AND (autoimmune disease) AND (molecular pathogenesis) AND (oral disease) AND (oral health) AND (oral care) AND (oral treatment). Não foram excluídos estudos em animais, nem consideradas restrições quanto à idade, sexo ou origem dos doentes. A aplicação destes critérios resultou na identificação de 317 artigos

científicos. Após a eliminação dos duplicados, a leitura da informação constante no resumo resultou na exclusão de trabalhos adicionais em virtude da sua desadequação em face do tema proposto, reduzindo o número de artigos para 175. A sua leitura integral permitiu a seleção de 98 artigos científicos com base na pertinência, profundidade e atualidade da informação neles contida. Na sequência da leitura e análise dos artigos selecionados, foram identificados trabalhos publicados em data anterior a 2014 cuja relevância justificou a sua inclusão neste trabalho.

Síndrome de Down: da patogénese molecular às alterações orofaciais e cuidados médicos dentários.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. Características Clínicas

A SD é caracterizada por um conjunto de manifestações clínicas que afetam múltiplos sistemas do corpo. As características físicas distintas e que são frequentemente observadas nos doentes com SD incluem estatura baixa, dedos curtos, hipotonia (baixo tônus muscular) e instabilidade atlantoaxial. As características faciais típicas englobam a presença de pregas epicânticas, ponte nasal achatada, occipital plano, boca e orelhas pequenas, e fissuras palpebrais oblíquas. Além disso, a presença de uma prega palmar transversal única e clinodactilia é comumente observada. O comprometimento cognitivo pode variar sendo, geralmente, leve ou moderado, e, ocasionalmente, severo. Frequentemente, os indivíduos apresentam dificuldades de aprendizagem, com um quociente de inteligência que pode variar entre 20 e 70. As dificuldades cognitivas são regularmente acompanhadas por deficiências na memória de curto prazo, processamento auditivo e comunicação verbal (Antonarakis et al., 2020; Koul et al., 2023).

Entre as comorbidades de maior prevalência encontram-se os defeitos cardíacos congênitos, tais como comunicação interventricular e tetralogia de Fallot, que ocorrem em 50% dos indivíduos com SD. As alterações mais comuns são o defeito do septo atrioventricular e o defeito do septo ventricular. As doenças endócrinas são também comuns, tais como o hipotireoidismo que afeta 4% a 18% dos casos. Cerca de 75% dos indivíduos podem apresentar perda auditiva, enquanto 60% têm problemas de visão, como catarata e erros refrativos graves. A apneia obstrutiva do sono é encontrada em 50% a 79% dos doentes. Além de dificuldades cognitivas, os doentes com SD apresentam um risco aumentado para doenças neurológicas, tais como como epilepsia e doença de Alzheimer. Em comparação com a população geral, a prevalência da doença de Alzheimer é significativamente superior em adultos com SD, com início dos sintomas numa idade próxima dos 40 anos (Antonarakis et al., 2020; Asim et al., 2015; Levin et al., 2023; Zhang et al., 2019).

2.2. Causas Genéticas

Tal como mencionado anteriormente, a SD resulta da presença de uma cópia adicional do Cr21. As suas causas genéticas são a trissomia 21 (ou forma simples da SD), a translocação e o mosaicismo.

Síndrome de Down: da patogênese molecular às alterações orofaciais e cuidados médicos dentários.

A presença de três cópias completas do Cr21 (trissomia 21, cariótipo: 47, XX, +21 para mulheres e 47, XY, +21 para homens) é causada por uma disfunção da maquinaria de segregação dos cromossomas homólogos durante a gametogênese que resulta na não disjunção do Cr21.

A translocação é uma alteração cromossômica estrutural que envolve a união de um segmento do cromossoma ou do cromossoma inteiro a um cromossoma não homólogo. No caso da SD, este rearranjo entre cromossomas não homólogos é observado em apenas 2-5% dos casos, envolvendo frequentemente o cromossoma 14, para além de outros, designadamente os cromossomas 13, 15 e 22. O desenvolvimento da doença ocorre quando o cromossoma translocado com o segmento do Cr21 extra é herdado juntamente com as duas cópias completas do Cr21 (Antonarakis et al., 2020; Asim et al., 2015; Kazemi et al., 2016).

O mosaicismo é a causa mais rara da SD, afetando menos de 2% dos casos. Em algum momento após a fertilização, a ocorrência de erros durante a divisão celular origina a coexistência de duas linhas celulares nos órgãos e tecidos dos indivíduos com SD, uma normal, com 46 cromossomas, e outra típica da trissomia 21, com 47 cromossomas (Asim et al., 2015; Kazemi et al., 2016).

2.3. Fatores de Risco

O risco de nascimento de uma criança afetada com SD aumenta no caso de história familiar da doença, especialmente por translocação, e idade avançada dos progenitores. A translocação do Cr21 é a única forma hereditária da doença, sendo por vezes também denominada SD familiar. A probabilidade de nascimento de uma criança com SD em gestações futuras é maior quando um dos progenitores é portador de uma translocação equilibrada. Neste caso, a translocação não resultou na perda material genético e o número total de cromossomas mantém-se inalterado. A probabilidade de transmissão da translocação depende do sexo do progenitor que é portador do Cr21 reorganizado. Se o pai for o portador, o risco é de cerca de 3%, enquanto se a mãe for portadora, o risco é de cerca de 12% (Flores-Ramirez et al., 2015; Kazemi et al., 2016). De acordo com Kazemi et al. (2016) esta diferença pode dever-se à existência de um mecanismo de seleção que desfavorece a produção de espermatozóides com a translocação equilibrada.

No caso de idade avançada dos progenitores, a não disjunção do Cr21 tem sido observada mais frequentemente na oogénese do que na espermatogénese, podendo ocorrer durante

a meiose I ou meiose II. No caso de idade materna avançada, a alteração ocorre mais frequentemente na meiose I (Antonarakis et al., 2020; Dey et al., 2020).

A idade materna avançada (superior a 35 anos) é considerada o principal fator de risco associado à SD. A relação entre a idade materna avançada e a não disjunção cromossômica implica, aparentemente, fatores biológicos e fatores ambientais.

No âmbito dos fatores biológicos destaca-se o envelhecimento dos ovários que é caracterizado por alterações no nível circulante de hormonas reprodutivas e declínio no número de folículos antrais em maturação por ciclo menstrual. O desequilíbrio hormonal interfere com o processo de maturação do ovócito, a taxa de meiose e a integridade do fuso, originando, eventualmente, a não disjunção do Cr21 (Dey et al., 2020; Sotonica et al., 2016). A presença de polimorfismos genéticos no gene *MTHFR* (metilenotetrahidrofolato redutase; 1p36.22) também tem sido associada ao aumento do risco de SD por idade materna avançada. *MTHFR* é uma das enzimas mais importantes no metabolismo do folato que converte o 5,10-metilenotetrahidrofolato em 5-metiltetrahidrofolato, uma forma ativa de ácido fólico que atua como doador de metilo para a remetilação da homocisteína que é convertida em metionina pela ação da metionina sintetase. A metionina é convertida em S-adenosil-metionina (SAM), que é o principal composto doador de metilo nas reações de metilação intracelulares. O metabolismo do folato fornece as unidades de carbono necessárias para a síntese e metilação do DNA, desempenhando assim um papel fundamental na manutenção da estabilidade do genoma durante as divisões celulares. Segundo James et al. (1999), o metabolismo anormal do folato em resultado da presença de polimorfismos comuns nos genes que codificam para as proteínas envolvidas nas respetivas reações bioquímicas poderia prejudicar os níveis de metilação das regiões pericentroméricas do Cr21 e, assim, favorecer a não disjunção cromossômica. Os autores sugerem que a presença do polimorfismo C677T no gene *MTHFR* pode revelar-se um fator de risco para o nascimento de indivíduos com SD pela provável interferência com a estabilidade da respetiva enzima, reduzindo o nível de SAM e causando hipometilação do DNA. Os resultados de estudos posteriores suportam a associação entre os polimorfismos C677T e A1298C no gene *MTHFR* e o aumento do risco de SD por idade materna avançada (Ginani et al., 2022).

Fatores ambientais tais como a exposição a radiação ionizante, tabaco, ácido fólico e contraceptivos orais podem influenciar o risco de trissomia 21. A caracterização destes fatores é um processo complexo que implica não só a identificação do fator ambiental, a

dose e o tempo de exposição, como também a exposição de múltiplas gerações ao mesmo fator ambiental, e, ainda, a possibilidade dos diferentes tipos de erros meióticos e mitóticos subjacentes à aneuploidia apresentarem um grau de suscetibilidade variável a exposições ambientais específicas (Antonarakis et al., 2020).

2.4. Diagnóstico

O estudo citogenético permite estabelecer o diagnóstico de SD em contexto pós e pré-natal. No âmbito do diagnóstico pré-natal, a indicação da sua realização em caso de idade materna avançada por ser o principal fator de risco conhecido para a SD não permitia a deteção da doença em mulheres mais jovens. Com o aparecimento, na década de 90, dos testes de rastreio do primeiro trimestre que combinam a idade materna com a bioquímica sérica materna e a determinação da espessura da translucência da nuca do feto, a taxa de deteção da doença melhorou significativamente uma vez que estes testes detetam ~ 90-95% dos casos, com uma taxa de falsos positivos de ~ 5% (Bedei et al., 2021).

Com o desenvolvimento da ultrassonografia de alta resolução, aproximadamente 50% das anomalias fetais passaram a ser detetáveis no primeiro trimestre. No entanto, o avanço mais significativo ocorreu com a introdução dos testes pré-natais não invasivos (NIPT) em 2012. Esses testes analisam o DNA fetal livre no plasma materno e oferecem uma deteção altamente precisa das trissomias 21, 13 e 18, com altas taxas de sensibilidade e especificidade. Os NIPTs representaram uma mudança de paradigma na triagem pré-natal. Estes testes podem ser usados a partir da 10^a semana, reduzido drasticamente a necessidade de procedimentos invasivos, como a amniocentese e a biópsia de vilosidades coriônicas que, embora precisos, apresentam riscos de aborto espontâneo. A sua sensibilidade é maior do que a dos métodos de rastreio tradicionais, como é o caso do teste combinado que mede a translucência da nuca e parâmetros séricos maternos. O NIPT é considerado preciso tanto em populações de alto risco quanto na gravidez em geral. (Bedei et al., 2021; Hill et al., 2017; Larion et al., 2014; Rose et al., 2022).

Avanços na tecnologia de imagem, com a ultrassonografia de alta resolução e a ressonância magnética fetal, permitem também uma avaliação detalhada das anomalias estruturais associadas à SD. Estes métodos complementam os testes genéticos, oferecendo uma visão do estado fetal e facilitando a intervenção precoce em casos de complicações. Técnicas como a ecocardiografia fetal são essenciais para a deteção de

defeitos cardíacos congênitos, permitindo uma gestão terapêutica adequada de forma antecipada (Bedei et al., 2021; Bogarapu et al., 2016).

2.5. Estrutura do cromossoma 21

O Cr21 é o menor dos autossomas, representando cerca de 1-9% do genoma humano. A estrutura deste cromossoma e o conteúdo genético foram intensamente estudados desde a descoberta da SD. No início deste século, apenas 17 genes tinham sido identificados no Cr21. Numerosos fragmentos de DNA foram clonados, isolados e mapeados. A presença de polimorfismos de comprimento de fragmentos de restrição resultou na identificação de marcadores genéticos que se revelaram importantes em estudos de investigação posteriores. A investigação contínua da genética molecular do Cr21 revelou-se crucial para uma melhor compreensão acerca dos eventos moleculares subjacentes à trissomia 21, permitindo a identificação de genes específicos associados à doença e a elucidação acerca do eventual envolvimento do Cr21 na doença de Alzheimer e outras condições clínicas associadas à SD. (Hattori et al., 2000; Watkins et al., 1987).

No braço curto do Cr21 podem ser identificadas três regiões: o telómero, uma constrição secundária que contém genes para o RNA ribossómico e um pequeno segmento junto ao centrómero com sequências de DNA altamente repetitivas. Pelo facto do braço curto do Cr21 conter, principalmente, DNA repetitivo, a contribuição do respetivo DNA para o fenótipo da SD não foi considerada relevante (Watkins et al., 1987).

O braço longo do Cr21 compreende cerca de 35 megabases. Nele foram identificados ~500 genes, excluindo pseudogenes que não são funcionais. Entre estes genes, encontram-se 164 que codificam proteínas diversas, 49 que codificam proteínas pertencentes à família de proteínas associadas à queratina e cerca de 300 outros genes que originam transcritos com quadros de leitura ambíguos e, eventualmente, não funcionais. Excluindo as proteínas associada à queratina, os genes codificantes têm sido implicados na produção de diversos fatores e moduladores de transcrição, componentes do processo de maturação do RNA e das vias de ubiquitina/proteassoma. Adicionalmente, alguns deles têm sido associados à doença de Alzheimer, como é o caso da proteína precursora de amilóide (APP) (Moyer et al., 2021).

O mapeamento genético utilizando trissomias parciais tem sido utilizado na identificação de genes com potencial envolvimento nas manifestações clínicas secundárias da SD. Esta estratégia permite correlacionar a ausência de segmentos específicos do Cr21 com a

ausência de determinados sintomas. Por exemplo, a sobre-expressão do gene *APP* (21q21.3, OMIM 104760) está associada ao aumento da β -amilóide cerebral e ao início precoce da doença de Alzheimer em doentes com SD. No caso de um indivíduo com trissomia parcial do Cr21 e ausência do gene *APP* na cópia extra do Cr21, o desenvolvimento de placas indicativas da doença não foi observado, assim como não foram registados sinais da doença ao longo da sua vida.

A metade distal do braço longo do 21 (21q22) apresenta a maioria dos genes críticos e foi denominada "região crítica da síndrome de Down" (Hergenreder et al., 2024; Mégarbané et al., 2009; Moyer et al., 2021; Pelleri et al., 2016). A relação de alguns desses genes com a fisiopatologia da SD é a seguir apresentada.

2.6. Patogénese Molecular

A patogénese molecular refere-se aos mecanismos biológicos e bioquímicos subjacentes ao desenvolvimento e progressão da doença. A SD é associada a várias manifestações clínicas, tanto de ordem cognitiva, como endócrina, cardíaca, imunológica, entre outras. Apesar da associação do Cr21 extra a esta síndrome, a caracterização dos eventos que são sequencialmente desencadeados a partir da presença de três cópias de genes específicos dando origem aos fenótipos associados à doença é essencial para a compreensão da patogénese molecular da SD. Nesse sentido, a sobre-expressão de genes localizados no Cr21 tem sido relacionada com alterações de expressão génica, vias de sinalização celular e outros mecanismos patológicos (Chapman et al., 2024; De Toma et al., 2021).

A proteína codificada pelo gene molécula de adesão celular da síndrome de Down (*DSCAM*, 21q22.2, OMIM 602523) desempenha um papel importante na formação do circuito neural durante o desenvolvimento. A compreensão do papel do *DSCAM* na SD foi impulsionada por estudos em *Drosophila*, um modelo celular comumente utilizado na investigação do papel celular de genes específicos (Hergenreder et al., 2024; Hizawa et al., 2023). Os resultados de estudos em diversas espécies mostrou que o *DSCAM* regula o crescimento de terminais ou axónios pré-sinápticos. Em neurónios de *Drosophila* com mutações nulas homozigóticas para *DSCAM*, registou-se uma redução significativa dos terminais pré-sinápticos. Em contrapartida, a sobre-expressão de *DSCAM* originou o crescimento excessivo desses terminais e a extensão de crescimento foi proporcional ao nível de sobre-expressão do gene. Esta observação sugere o envolvimento de *DSCAM* na patogénese dos defeitos neuronais observados na SD. O estudo realizado por Bruce et al.

(2017) revelou que esta função é conservada nos mamíferos. Adicionalmente, estes investigadores mostraram que, em mutantes murinos com perda de função da proteína DSCAM, o crescimento dos axónios das células ganglionares da retina encontra-se comprometido, enquanto que em mutantes com ganho de função, esses axónios apresentavam um crescimento excessivo (Bruce et al., 2017; Hergenreder et al., 2024; Liu et al., 2023). Em ratinhos mutantes foram observadas malformações graves em áreas diversas do cérebro, tal como retina, mesencéfalo, corpo caloso e medula, sugerindo que o gene desempenha um papel crítico na regulação da função motora e da coordenação (Hizawa et al., 2023). Ainda, segundo Hergender et al. (2024), o aumento do nível da proteína DSCAM no cérebro de doentes com SD poderá estar implicado no desenvolvimento de atraso mental, doença cardíaca congénita e obstrução intestinal congénita.

A proteína codificada pelo gene fator de transcrição familiar 1 (*RUNX1*, 21q22.12, OMIM 151385) desempenha um papel crucial na regulação da hematopoiese, isto é, no processo de formação das células sanguíneas. Este gene codifica a proteína RUNX1 que integra uma família de fatores de transcrição constituída por mais duas proteínas, RUNX2 e RUNX3. Estas proteínas partilham um domínio N-terminal altamente conservado e homólogo de Runt que é essencial para a ligação ao DNA, interações proteína-proteína e localização nuclear das proteínas RUNX. Estes fatores de transcrição integram um complexo proteico heterodimérico que é formado pela dimerização entre a subunidade alfa (RUNX) e a subunidade beta do fator de ligação ao núcleo (CBF β). CBF β aumenta a afinidade do complexo para a ligação ao DNA. Essencialmente, as proteínas RUNX facilitam, aparentemente, a transcrição promovendo o acesso de outros fatores de transcrição à cromatina, embora também possam atuar como repressores. Para além do envolvimento de RUNX1, desde a fase embrionária, na hematopoiese, numerosos estudos têm implicado esta proteína no desenvolvimento do cancro e na imunidade, quer inata quer adquirida (Mével et al., 2019; Rozen et al., 2023). No estudo genético e epigenético realizado por Kubota et al. (2019), a hipermetilação do gene *RUNX1* foi observada em doentes com SD e leucemia linfoblástica aguda (LLA), não tendo sido registada essa alteração em indivíduos com LLA que não possuíam diagnóstico de SD. Os autores concluíram que a hipermetilação do promotor do gene *RUNX1* em precursores de células B pode estar associada ao aumento da incidência de LLA na SD.

A superóxido dismutase 1 (SOD1, EC 1.15.1.1, OMIM 147450) é uma enzima antioxidante que se encontra localizada no citosol e no espaço intermembranar das mitocôndrias. A sua função principal é transformar o radical superóxido em oxigénio e peróxido de hidrogénio através de uma reação de dismutação. O peróxido de hidrogénio pode, subsequentemente, reagir com complexos de ferro e cobre para formar o radical hidroxilo, altamente reativo. Na SD, a sobre-expressão do gene *SOD1* (21q22.11) resulta no aumento da atividade enzimática de SOD, elevando o nível de peróxido de hidrogénio e de outras espécies reativas de oxigénio (ROS). Resultados de vários estudos demonstraram que a atividade de SOD1 em indivíduos com SD pode ser até 150% superior à de indivíduos sem SD, contribuindo, dessa forma, para o desenvolvimento de stress oxidativo. O aumento do stress oxidativo é um fator crítico no desenvolvimento de fraqueza muscular e outras manifestações clínicas associadas à SD, tais como a doença de Alzheimer. A SOD1, juntamente com outras enzimas antioxidantes como a catalase e as peroxidases, protegem as estruturas celulares contra os efeitos nocivos dos radicais livres de oxigénio. No entanto, a atividade excessiva da SOD1 resultante da expressão das três cópias do gene pode potenciar o risco de danos oxidativos, a desregulação da sinalização redox e a morte celular (Cowley et al., 2017). Estudos recentes relacionam o stress oxidativo e a senescência celular que é caracterizada pela perda da capacidade replicativa das células. A produção excessiva de ROS pode causar a oxidação de moléculas e o efeito cumulativo dessas alterações traduzir-se em danos significativos nas células e tecidos do organismo humano. As ROS são produzidas por diversos processos endógenos e exógenos e os seus efeitos negativos podem ser neutralizados pelas defesas antioxidantes. Assim, o estado de stress oxidativo representa um desequilíbrio entre a produção de ROS e as defesas antioxidantes do organismo (Liguori et al., 2018; Pole et al., 2016; Zhu et al., 2018). Marcovecchio et al. (2021) investigaram o papel do stress oxidativo no processo de senescência celular em doentes com SD. Em células epiteliais do timo e células T periféricas, para além de alterações típicas da senescência celular tais como a diminuição do comprimento dos telómeros e o aumento do nível da proteína p16 inibidora do ciclo celular, o aumento do nível de ROS foi também observado, conjuntamente com um aumento da expressão de genes promotores de stress oxidativo, tais como SOD1 e APP, e a diminuição da expressão do fator de transcrição BACH1 que tem um papel regulador na produção de ROS atuando como antioxidante. Estes resultados também sublinham o papel do stress oxidativo nas alterações imunológicas que são observadas na SD.

A enzima β -cistationina sintetase (CBS, EC 4.2.1.22, OMIM 613381) atua no ciclo da metionina. A homocisteína é um intermediário do metabolismo da metionina que pode ser remetilada para originar a metionina ou transformada por transulfuração em cistationina que, por sua vez, é convertida em cisteína, levando à produção de glutatona e sulfeto de hidrogénio (H_2S). Para além de desempenhar um papel crucial no metabolismo do enxofre e na regulação dos níveis de homocisteína, o sulfeto de hidrogénio é considerado um importante gasotransmissor que interfere na transmissão sináptica. Na SD, a presença de uma cópia adicional do Cr21 resulta na sobre-expressão do gene *CBS* (21q22.3) que conduz ao aumento da atividade enzimática da enzima CBS. Na SD, esta alteração molecular tem sido associada a aspetos fenotípicos diversos, designadamente disfunções cognitivas e neurocomportamentais. Os resultados do estudo realizado por Panagaki et al. (2022) utilizando modelos murinos para a SD demonstraram que a normalização dos níveis de CBS, seja por abordagens genéticas ou farmacológicas, pode melhorar significativamente os parâmetros neurocomportamentais e bioenergéticos. Por exemplo, o uso de inibidores de CBS como o aminooxiacetato, aumentou a capacidade do tecido cerebral para produzir ATP *in vitro* e reverteu as alterações eletrofisiológicas e neurocomportamentais *in vivo*. Segundo estes autores, a via CBS/ H_2S deverá contribuir para a patogénese da disfunção neurológica observada na SD, muito provavelmente através da desregulação da bioenergética celular resultante da alteração da expressão génica na SD (Marechal et al., 2019; Panagaki et al., 2022).

O gene regulador de calcineurina 1 (*RCAN1*, 21q22.12, OMIM 602917) é expresso em vários tecidos, incluindo coração e rim, e particularmente expresso no cérebro e nos músculos estriados. A ligação da proteína RCAN1 à calcineurina, uma fosfatase dependente de cálcio/calmodulina, inibe a atividade da calcineurina, regulando assim diferentes eventos fisiológicos através da desfosforilação de substratos específicos. Em relação às características da SD, a sobre-expressão de *RCAN1* contribui para o atraso mental e defeitos cardíacos congénitos, dificultando a desfosforilação de muitos substratos fisiológicos importantes da calcineurina, tais como canais iónicos e transportadores, reguladores da função mitocondrial e o fator nuclear de células T ativadas, influenciando a transcrição de genes importantes para a fisiologia celular. Além da SD, a expressão de *RCAN1* encontra-se aumentada noutras condições clínicas, nomeadamente doença de Alzheimer, hipertrofia cardíaca e diabetes, todas elas

frequentemente associadas à SD (Lee & Ahnn, 2020; Parra et al., 2018; Peiris & Keating, 2018).

Na SD, as características clínicas mais marcantes resultam de alterações no desenvolvimento cerebral. Essas características incluem hipotonia ao nascimento, marcha anormal, hiper mobilidade articular, convulsões, perturbação do desenvolvimento intelectual e alterações neuropatológicas precoces associadas à doença de Alzheimer. A proteína codificada pelo gene *DYRK1A* (21q22.3; OMIM 600855) pertence a uma família de cinases com especificidade dupla que atua como cinase de tirosina e cinase de serina/treonina, desempenhando um papel crucial em várias fases do desenvolvimento cerebral. *DYRK1A* tem sido implicada na neurogénese, migração dos neurónios, formação das dendrites e na transmissão sináptica (Chapman et al., 2024; Qiao et al., 2019). Olmos-Serrano et al. (2016) realizaram o estudo transcriptómico de múltiplas regiões de cérebros humanos recolhidos post-mortem em doentes com SD e grupos controle euplóides, clínica e anatomicamente normais, desde o desenvolvimento fetal (4 semanas pós-conceção) até à idade adulta (42 anos). A análise do RNA total extraído de 11 regiões, incluindo múltiplos locais do neocórtex cerebral, hipocampo e cortex cerebelar, revelou a alteração da expressão de um número considerável de genes. Para além da especificidade temporal e espacial, foi revelada a sua associação a redes moleculares distintas e categorias biológicas diferenciadas. Por exemplo, a expressão do gene *M43* que se encontra envolvido na regulação do potencial de ação e na formação da bainha de mielina do axónio é regulada negativamente no neocórtex e hipocampo dos doentes com SD durante o desenvolvimento. A mielinização é um dos processos de neurodesenvolvimento mais prolongado, continuando até a terceira década de vida. Se este processo for afetado precocemente, o neurodesenvolvimento pode prolongar-se e decorrer ao longo das primeiras décadas de vida. A co-desregulação da expressão de genes associados à diferenciação de oligodendrócitos e mielinização foi validada em camundongos trissómicos.

Os indivíduos com SD também apresentam um risco elevado para o desenvolvimento de certos tipos de cancro, como é o caso da leucemia linfoblástica aguda e leucemia megacarioblástica. Para além do potencial envolvimento dos genes mencionados anteriormente, como é o caso do gene *RUNXI*, um estudo de coorte realizado por Marlow et al. (2021) revelou que as crianças com SD tinham uma probabilidade 10 a 20 vezes maior de serem diagnosticadas com leucemia linfoblástica aguda, em comparação com

as crianças não afetadas com a doença. O fator de transcrição eritróide (GATA1) é essencial para a diferenciação normal das linhagens eritróide e megacariocítica. O risco aumentado para estas doenças pode resultar da presença de mutações somáticas no gene *GATA1* (Xp11.23) que têm sido frequentemente identificadas em células linfóides e células mielóides de doentes com SD (Brás et al., 2018; Marlow et al., 2021).

A presença de um Cr21 extra provoca uma reorganização das regiões genómicas, influenciando a expressão génica através de múltiplos mecanismos epigenéticos. No estudo epigenético realizado por Letourneau et al. (2014) e que incluiu a análise de perfis de marcadores epigenéticos, tais como H3K4me3, a sequenciação para análise da metilação do DNA e o mapeamento da hipersensibilidade à DNase I para avaliar a acessibilidade da cromatina, as células trissómicas mostraram um perfil modificado de H3K4me3 que suporta a implicação da remodelação da cromatina na desregulação da expressão génica. Alguns genes no Cr21 emergiram como possíveis responsáveis pelas modificações epigenéticas observadas, tais como *HLC5* (holocarboxilase sintetase, 21q22.13), que está envolvido na biotinylation de histonas e condensação de cromatina, *HMGNI* (proteína não-histónica de alta mobilidade do grupo N1, 21q22.2) e *BRWD1* (bromodómio e proteína 1 com repetição WD, 21q22.2) na remodelação da cromatina, *DYRK1A* e *RUNX1*. Muito outros estudos foram realizados nos últimos 10 anos corroborando a noção de que a patogênese da SD envolve alterações epigenéticas recorrentes e reprodutíveis no DNA e na cromatina de células com trissomia 21. Em muitos desses estudos os padrões de metilação de CpG foram analisados em leucócitos de sangue periférico e linfócitos T, células e tecidos cerebrais de doentes com SD e controlos com correspondência de tecido e idade. Por exemplo, no caso de leucócitos do sangue periférico e linfócitos T, os padrões de metilação observados entre tecidos e tipos celulares de doentes com SD ou indivíduos controle revelaram consistência. A metilação diferencial na SD afeta genes que codificam proteínas sinalizadoras e fatores de transcrição com envolvimento conhecido, ou provável, no desenvolvimento e atividade de linfócitos e células NK (*natural killer*). Por exemplo, *TMEM131* codifica uma proteína transmembranar que identifica as células precursoras de linfócitos, *SH3BP2* codifica uma proteína adaptadora da sinalização em linfócitos B, e *ZDHHC14* codifica uma palmitoiltransferase potencialmente envolvida na regulação dos recetores tirosina-cinase que são fundamentais para o desenvolvimento de células progenitoras hematopoiéticas, linfócitos T e células NKT (*natural killer T cells*). A metilação diferencial destes genes

pode contribuir para a imunodeficiência ligeira e o aumento significativo de eventos autoimunes na SD. Da mesma forma, uma elevada proporção de genes com um padrão alterado de metilação, designadamente genes que codificam diversas proteínas da família da protocaderina, neuroligina-2, e brsk-2/sad-1 cinase, foi identificada nas células neurais de doentes com SD (Alves da Silva et al., 2016; Bacalini et al., 2015; Do et al., 2017; El-Hajj et al., 2016).

2.7. Alterações Orofaciais

O fenótipo clínico de indivíduos com SD inclui características craniofaciais distintas, nomeadamente hipotonia generalizada, nariz pequeno, ponte nasal baixa, palato estreito, curto, profundo e alto, mandíbula subdesenvolvida, úvula bífida, fissura labial incompleta, língua fissurada, e movimentos lentos e imprecisos da língua. Estas alterações podem influenciar a função oral, a alimentação, a fala e até mesmo a estética facial, afetando o desenvolvimento físico, psicológico e social dos doentes (Lacombe & Roper, 2020).

2.7.1. Características craniofaciais

A hipotonia facial representa uma característica comum em indivíduos com SD. A fraqueza muscular nas regiões orofacial e craniana contribui para problemas diversos, tais como maloclusão, dificuldades na alimentação e na fala, potenciando o desenvolvimento de anomalias craniofaciais. A fraqueza muscular pode resultar numa aparência facial distinta que é caracterizada por face achatada, olhos inclinados e ponte nasal baixa (Macho et al., 2013; Lacombe et al., 2020).

Alguns estudos relatam que, frequentemente, a língua dos indivíduos com SD parece maior do que o normal (macroglossia relativa) devido à fraqueza muscular e à posição anterior e baixa da língua na cavidade oral. Esta condição pode causar dificuldades na deglutição, mastigação e fala, além de contribuir para a obstrução das vias aéreas e respiração oral. A revisão sistemática realizada por Kaczorowska et al. (2019) descreve que os doentes com SD apresentam uma língua mais pequena (2,432 mm²) em comparação com o grupo controle (2,767 mm²). As dimensões do esqueleto facial também estão reduzidas, mas o tamanho da língua comparativamente aos parâmetros ósseos continua a ser superior, indicando, portanto, uma falsa macroglossia no caso da trissomia 21. A respiração pela boca é outra característica comum encontrada em indivíduos com SD e ela é devida à obstrução nasal e à hipotonia muscular. Com a

continuidade, pode originar um desenvolvimento orofacial desequilibrado, resultando em maloclusões e outras anomalias dento-faciais (Kaczorowska et al., 2019; Macho et al., 2013).

Outra característica que tem sido analisada é o palato. Os doentes com SD apresentam uma diminuição do crescimento e do volume do palato nos primeiros meses de vida em comparação com a população neurotípica, mas os parâmetros analisados (largura e profundidade) permanecem inalterados em relação às pessoas sem predisposição genética para esta síndrome. Na faixa etária entre os 10 e os 40 anos, o palato é mais estreito mas as dimensões ântero-posteriores e a altura são semelhantes entre doentes e indivíduos não afetados com SD (Abeleira et al., 2015; Kaczorowska et al., 2019).

Uma das estruturas faciais mais afetadas em doentes com SD é a maxila devido ao desenvolvimento insuficiente do terço médio da face, resultando num perfil côncavo visível no arco zigomático e no osso malar. Vários estudos relatam que a maxila destes doentes é mais curta em comparação com indivíduos saudáveis, levando ao retrognatismo. Estes achados são consistentes com outras pesquisas que evidenciam a hipoplasia maxilar nesta população. No entanto, foi observado que a taxa de crescimento da maxila em indivíduos com SD é semelhante à da população geral, embora o tamanho inicial reduzido possa dificultar o seu desenvolvimento (Van Marrewijk et al., 2016; Weichert et al., 2016).

2.7.2. Anomalias Dentárias

Indivíduos com SD frequentemente apresentam hipodontia (ausência de dentes) e microdontia (dentes menores do que o normal). Estas anomalias são observadas tanto na dentição primária como na dentição permanente. A ausência de dentes pode afetar a oclusão e a estética dentária, enquanto dentes menores podem comprometer a função mastigatória. Foi observado que a erupção dos dentes em indivíduos com SD apresenta-se geralmente atrasada, ocorrendo entre seis a dezoito meses mais tarde do que em indivíduos sem a síndrome. Este atraso pode resultar numa incidência maior de dentes impactados, agenesia dentária e problemas de erupção dentária, requisitando atenção ortodôntica precoce (Macho et al., 2014; Lacombe & Roper, 2020). A prevalência de anomalias dentárias também é superior em indivíduos com SD em comparação com indivíduos saudáveis, designadamente microdontia, taurodontismo e dentes inclusos. O taurodontismo pode ser causado por mitose deficiente nos germes dentários. As

maloclusões são prevalentes em indivíduos com SD e incluem mordida aberta anterior, mordida cruzada posterior e redução do arco maxilar. Estas anomalias oclusais afetam a função oral, incluindo mastigação, deglutição e fala, e podem contribuir para o desenvolvimento de problemas respiratórios (Anggraini et al., 2019; Cuoghi et al., 2016; Ghaith et al., 2019; Javed et al., 2018; Mubayrik, 2016). No estudo realizado por Alkawari (2021) com o objetivo de avaliar as características das maloclusões em pré-adolescentes (10-14 anos) com SD, a mordida cruzada posterior e as mordeduras em tesoura foram observadas em 69,6% e 13,1% dos jovens, respetivamente. Relativamente ao apinhamento dentário, 82,6% das crianças apresentaram apinhamento severo e 17,4% sobremordida profunda. Segundo Martins et al. (2022), as anomalias mais frequentemente observadas nos doentes com SD são o diastema, os dentes conóides, a microdontia e a agenesia. A sua prevalência é 10 vezes superior nos doentes com SD do que na população em geral.

2.8. Doença Periodontal, Imunidade e Microbiota Oral

A SD está frequentemente associada a uma maior prevalência e gravidade das doenças periodontais, incluindo gengivite e periodontite. Estas condições inflamatórias afetam as estruturas de suporte dos dentes, como a gengiva, os ligamentos periodontais, o osso alveolar e o cimento dentário. Em indivíduos com SD, observa-se um início precoce e uma progressão rápida da periodontite, em alguns casos, antes dos 30 anos. O índice elevado de doenças periodontais nestes doentes é atribuído não apenas a uma higiene oral inadequada, mas também a uma disfunção do sistema imunológico. Os distúrbios imunológicos podem ser a principal causa da gengivite e da periodontite em doentes com SD devido à redução da atividade dos neutrófilos e dos linfócitos T, bem como ao aumento da produção de mediadores inflamatórios e enzimas proteolíticas. A imunidade comprometida dos doentes com SD diminui os mecanismos de defesa endógenos. Com uma resposta inflamatória deficiente, na presença de placa bacteriana estes indivíduos tornam-se mais suscetíveis ao desenvolvimento de doenças periodontais. A expressão alterada de genes relacionados com o sistema imunitário como RCAN1 e DSCR1 também foi observada, sublinhando o seu papel no desenvolvimento destas patologias no SD (Ferreira et al., 2016; Ghaffarpour et al., 2024; Scalioni et al., 2018).

O hipotiroidismo é a deficiência hormonal patológica mais comum e, entre os fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de hipotiroidismo encontra-se a SD, geralmente com uma tiroidite autoimune, o que é consistente com a maior prevalência de doenças

autoimunes na SD. Uma vez que o sistema endócrino pode modular o sistema imunitário de forma bidirecional, alguns estudos relacionam positivamente o hipotireoidismo e a periodontite (Amr, 2018; Cuenca et al., 2021; Rahangdale & Galgali, 2018). No estudo transversal realizado por Rahangdale & Galgali (2018), foi encontrada maior profundidade de bolsa periodontal e maior perda de inserção clínica em pacientes com hipotireoidismo quando comparado com pacientes sem esta condição.

A microbiota oral em indivíduos com SD é distinta e contribui significativamente para a patogênese das doenças periodontais. A colonização por espécies bacterianas periodontopatogênicas e a sua persistência na placa bacteriana e no biofilme do sulco gengival é o evento desencadeador da periodontite em indivíduos predispostos à doença. A placa dentária, uma entidade dinâmica composta por proteínas salivares, minerais e bactérias, muda ao longo do tempo e influencia o desenvolvimento da doença periodontal. A placa supragengival é, frequentemente, dominada por bactérias cariogênicas diversas, tal como *Streptococcus mutans*, *Lactobacilli spp.* e *Actinomyces spp.*, enquanto que a placa subgengival é predominantemente composta por bactérias anaeróbias Gram-negativas associadas à periodontite (Contaldo et al., 2021; Kwon et al., 2020). No estudo realizado por Ahmed et al. (2014) em amostras de placa subgengival, os autores observaram, em comparação com os casos controle saudáveis incluídos no estudo, um aumento estatisticamente significativo de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis* em indivíduos com SD e periodontite, assim como dos níveis de *Porphyromonas gingivalis* em relação com *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* no grupo de indivíduos com SD e gengivite. Faria-Carrada et al. (2016) realizaram o estudo de oito bactérias periodontopatogênicas em 30 crianças com SD e 30 sem SD. As espécies com maior representação no grupo SD, em comparação com o grupo de crianças saudáveis, foram *C. rectus*, *P. gingivalis*, *T. denticola*, *F. nucleatum*, *P. intermedia* e *P. nigrescens*. As crianças com SD na faixa etária dos 3 aos 7 anos apresentaram uma densidade bacteriana significativamente mais elevada para o *F. nucleatum*, *P. intermedia* e *P. nigrescens*, enquanto que, na faixa etária dos 8 aos 12 anos, apenas foi observado o *C. rectus*. Mehr et al. (2015) investigou a prevalência do parasita oral *Trichomonas tenax* em lesões periodontais de indivíduos com SD comparando-a com a prevalência em indivíduos saudáveis e sem doença periodontal. O índice de placa foi medido pelo índice de O'Leary. A análise estatística de resultados moleculares mostrou uma diferença significativa entre os grupos de indivíduos, sugerindo uma maior prevalência de *T.*

tenax em doentes com SD e doença periodontal. O índice de placa foi semelhante entre os grupos.

Espécies como *Tannerella forsythia* e *Eikenella corrodens* também apresentam maior prevalência no biofilme subgengival, tal como observado por Cuenca et al. (2021) que conduziram um estudo com o objetivo de investigar a microbiota subgengival em indivíduos com SD e diferentes estados de saúde periodontal (periodonto saudável, presença de gengivite e presença de periodontite) utilizando técnicas microbiológicas e moleculares. Níveis mais altos de sangramento e placa dentária foram observados tanto nos indivíduos com gengivite como nos indivíduos com periodontite. A quantificação de *T. forsythia* e *E. corrodens* por técnicas moleculares e microbiológicas, respetivamente, revelou que o nível destes microrganismos, assim como de anaeróbios, era significativamente maior em doentes com periodontite.

2.9. Cárie Dentária

A cárie dentária é uma doença crónica, não transmissível, de carácter multifatorial e dinâmico que resulta de uma disbiose, ou seja, um desequilíbrio ecológico do microbioma oral causado por fatores como a dieta rica em açúcares e higiene oral deficiente. A relação entre a SD e a incidência de cáries dentárias tem suscitado o interesse de clínicos e investigadores da área da odontologia. Algumas condições orais comuns a indivíduos com SD, tais como doença periodontal, infeções respiratórias crónicas com repercussão na respiração bucal, assim como xerostomia, hipocalcificação do esmalte, além do consumo de diversos medicamentos, que tenham glicose como constituinte, têm sido indicados como fatores predisponentes de cárie dentária nestes doentes (Descamps et al., 2019; Giacaman et al., 2022; Martins et al. 2022). Por exemplo, no estudo conduzido por Shukla et al. (2014), foi observada uma prevalência de cárie na população de doentes de 78% que os autores justificam através da fraqueza muscular e coordenação muscular inadequada observada na SD e da sua relação direta com a regularidade e qualidade dos procedimentos diários de higiene. Contudo, alguns estudos mostram que estes doentes apresentam uma incidência menor de cáries dentárias em comparação com indivíduos saudáveis. Na revisão sistemática e meta-análise realizada por Martins et al. (2022), foi observado que em sete dos nove estudos analisados a incidência de cáries foi menor em crianças e adolescentes com DS do que no grupo controle. Esta aparente discrepância pode ser explicada por fatores protetores, tais como a presença de diastemas, hipodontia e microdontia (tornam as superfícies proximais acessíveis à saliva e à pasta de dentes),

erupção dentária tardia, agenesia dentária e macroglossia. Entre os diversos fatores que explicam a menor incidência de cárie é, ainda, de salientar as alterações das glândulas salivares. Os indivíduos com SD apresentam alterações na proporção de eletrólitos existentes na saliva, aumentando o pH e os níveis de bicarbonato que estão associados à redução da quantidade de *S. Mutans*, uma bactéria cariogênica comum, em comparação com as quantidades médias encontradas na população geral (Macho et al., 2013; Martins et al., 2022; Robertson et al., 2017; Silva et al., 2020). Adicionalmente, no estudo realizado por Hashizume et al. (2017), crianças com SD apresentaram níveis mais elevados de imunoglobulina A (IgA) em comparação com as crianças sem a síndrome. A IgA contribui para a proteção contra a cárie, não só inibindo a adesão bacteriana e suprimindo a ação de enzimas e toxinas, mas também atuando sinergicamente com outros componentes salivares que, globalmente, controlam a microbiota implicada na cárie dentária.

2.10. Cuidados Dentários e Saúde Oral

Em medicina dentária, o atendimento aos doentes com SD requer uma abordagem individualizada que inclui o reconhecimento das suas características orais distintivas e mais frequentes, tais como secura da mucosa oral, alterações oclusais, tónus muscular, bruxismo, macroglossia, e a ponderação da sua influência na prática clínica e na gestão dos cuidados dentários. Devido a deficiências imunológicas únicas e respostas inflamatórias mais intensas, os indivíduos com SD apresentam uma maior suscetibilidade a infeções e doença periodontal, sublinhando a importância de ações preventivas que englobam a melhoria das medidas de higiene oral e a avaliação frequente da saúde periodontal.

No entanto, estes indivíduos enfrentam desafios na manutenção de uma higiene oral adequada que contribuem para a incidência elevada de gengivite e doença periodontal. Além disso, o comportamento das crianças durante o tratamento dentário pode frequentemente dificultar a cooperação de forma significativa, representando uma fonte adicional de preocupação para os odontopediatras (Díaz-quevedo et al., 2021; Doriguetto et al., 2019; Kaczorowska et al., 2019). É necessário que seja realizada uma anamnese detalhada pelos profissionais de medicina dentária, com prioridade aos cuidados essenciais durante o atendimento, compreendendo a particularidades de cada doente (Krishnan et al., 2020; Tong, 2022). A atenção do profissional deve focar-se, não só na eliminação ou controlo das dificuldades inerentes às limitações do próprio doente, como

também no aconselhamento sobre questões específicas, tais como a doença periodontal, cáries dentárias, maloclusão e apneia obstrutiva do sono, como também no tratamento dentário de acordo com a situação do doente no momento da consulta. As técnicas de gestão em odontologia são essenciais para prevenir a progressão de doenças orais. No caso das formas infantis ou mais graves de SD, a cooperação dos pais é muito importante para a criação de vínculos que proporcionem conforto e confiança à criança criando melhores condições para o controle da ansiedade que pode ser um desafio no momento de prestação dos cuidados dentários. A cooperação da família, tanto no consultório como em casa, facilita a adesão ao tratamento dentário e aumenta as taxas de sucesso (Aloufi et al., 2023; Krishnan et al., 2020; Tong, 2022; Uchôa et al., 2024).

A higiene oral adequada e o uso de flúor são métodos eficazes de prevenção. A orientação sobre alimentação e higiene oral, com o suporte da família, é essencial para o desenvolvimento de hábitos saudáveis (Stensson et al., 2021). Recomenda-se a escovagem dos dentes duas vezes ao dia com uma pasta dentífrica que contenha flúor. Para facilitar a escovagem em crianças, os pais devem auxiliar o processo colocando a quantidade adequada de pasta dentífrica numa escova macia e apropriada para a idade da criança, e ajudando na execução e aprendizagem da técnica correta. O flúor possui um papel importante no processo de prevenção da cárie através de mecanismos cariostáticos. Ele ajuda a prevenir a desmineralização do esmalte ao manter uma alta concentração de iões de flúor nos fluídos orais, o que inibe parcialmente a atividade metabólica das bactérias cariogénicas, reduzindo, assim, a produção de ácidos, e promovendo a remineralização do esmalte. O aconselhamento no sentido da modificação dos hábitos alimentares, priorizando o consumo de vegetais, frutas e legumes, e reduzindo a quantidade e frequência de ingestão de hidratos de carbono, é também de importância considerável (Martins et al., 2022).

Em relação ao tratamento das maloclusões, o tratamento ortodôntico deve considerar vários fatores específicos desta população, como por exemplo, abordagens minimamente invasivas para reduzir o desconforto e aumentar a adesão ao tratamento. Uma das principais razões para o tratamento ortodôntico é uma melhoria significativa da estética dentária e facial. O tratamento dos doentes com SD é basicamente semelhante ao dos indivíduos não sindrómicos e consiste geralmente no pré-tratamento com um dispositivo removível seguido de um aparelho fixo (Alkawari, 2021; Möhlhenrich et al., 2023). O estudo recente realizado por Dewi et al. (2021) teve como propósito identificar as

necessidades de tratamento dentário e oral em crianças com SD. Neste estudo, foram recolhidos dados secundários relativos ao exame dentário e oral de 34 crianças com SD, com idades entre 5 e 17 anos. Os resultados indicaram que a maioria dessas crianças necessitava de tratamento ortodôntico. Além disso, grande parte das necessidades estava relacionada a restaurações e extrações dentárias. No estudo realizado por Javed et al. (2018), os efeitos da terapia ortodôntica com placa palatina para o tratamento da disfunção orofacial em crianças com SD foram avaliados a partir de uma meta-análise. Os autores observaram que todos os estudos analisados relataram que este aparelho removível é eficaz na melhoria dos distúrbios orofaciais em crianças com SD. Outros estudos sugerem que a terapia com placa palatina, em combinação com terapia da fala e fisioterapia, parecem ser eficaz na melhoria das perturbações orofaciais em doentes com SD. O tratamento ortodôntico com aparelhos fixos em doentes com SD é possível, embora seja mencionado por alguns estudos que o tratamento seja mais demorado e a frequência das complicações seja maior. Abeleira et al. (2016) realizaram um estudo de caso-controle onde analisaram o uso de terapia dentária com multibracket fixo em pacientes com SD. Como resultados, foi constatado que nesses doentes, o tratamento ortodôntico tende a ser mais prolongado e apresenta uma maior frequência de complicações em comparação com a população geral, como úlceras traumáticas, espessamento gengival e higiene oral deficiente.

O estudo sistemático conduzido por Sales et al. (2023) teve como objetivo avaliar a eficácia dos implantes dentários em doentes com SD e determinar se a SD constitui um fator de risco ou contraindicação para a colocação de implantes dentários. A eficácia dos implantes em doentes com SD foi de 79.1%, inferior à taxa observada na população sem essa condição e que foi ~ 97%. Os resultados sugerem uma maior propensão por parte dos doentes com SD para o desenvolvimento de complicações peri-implantares, como ulcerações traumáticas, espessamento gengival e higiene oral inadequada, que poderão comprometer a osseointegração dos implantes. Em relação aos fatores genéticos relacionados com o insucesso de implantes dentários em indivíduos com SD, o estudo realizado por Baus-Domínguez et al. (2020) mostrou que a diminuição da expressão dos genes *MT1* e *MT2* que codificam metalotioneínas, está associada a um maior risco de falha na osseointegração dos implantes. Estas proteínas deparam um papel importante na homeostase de iões metálicos e na proteção contra o stress oxidativo. Além disso, uma expressão elevada de genes relacionados com a resposta inflamatória e a defesa do

hospedeiro também foi observada, o que pode explicar a maior predisposição para doenças periodontais e insucessos nos implantes dentários.

2.11. Desafios e Oportunidades

Apesar dos avanços científico das últimas décadas ao nível da caracterização dos genes que se encontram localizados na “região crítica” do Cr21 humano e do seu envolvimento na patogénese molecular da doença, presentemente ainda não é clara a compreensão acerca dos eventos que desencadeiam as manifestações clínicas específicas da doença e a complexidade desta síndrome. Na maioria dos casos, a doença resulta da presença de um cromossoma adicional completo. Para além do impacto da presença de uma cópia adicional de cada gene codificante do Cr21 humano, a presença de uma quantidade considerável de material genético adicional no genoma dos doentes com SD tem sido associada a instabilidade genómica que, promovendo a reorganização da cromatina, pode resultar na modulação diferencial da expressão de genes muito diversos. A identificação de padrões alterados de metilação suporta a noção de que a patogénese da SD envolve alterações epigenéticas e que elas poderão estar associadas à co-expressão de múltiplos genes pertencentes a redes biológicas distintas. Este enquadramento molecular, em si mesmo complexo, juntamente com a possibilidade de existirem regiões críticas adicionais, tem dificultado a elucidação das bases moleculares e a patobiologia da SD (Antonarakis et al., 2020; Letourneau et l., 2014).

Perante a evidência de que um gene ou grupo de genes desempenham um papel relevante na patogénese da SD, a questão acerca da melhor forma de intervenção terapêutica emerge naturalmente. Os estudos realizados em modelos animais que mimetizam a SD sugerem várias possibilidades que poderiam resultar na melhoria, ou até restauração completa, da função. A prevenção, neste caso, exigiria que o tratamento fosse aplicado no início do desenvolvimento fetal. Embora os genes possam ser individualmente inibidos através, por exemplo, de RNAs de interferência que silenciam os genes pós-transcricionalmente, a situação torna-se mais complexa quando estão envolvidos múltiplos genes, grandes regiões cromossómicas ou cromossomas inteiros. Neste cenário, muitas outras questões, algumas de natureza ética, poderiam ser colocadas, por exemplo, quando e como seria o tratamento aplicado, e se seria, ou não, administrado às mães que estão à espera de um bebé com SD (Chapman et al., 2024; Stagni & Bartesaghi, 2022). Além disso, considerando que a SD pode resultar de trissomias parciais do Cr21 e que os doentes podem apresentar mosaïcismo, os desafios práticos da utilização deste tipo de

terapia génica tornam-se ainda mais complexos. No estudo realizado por Inglis et al. (2014) a partir da aplicação de um questionário que visava conhecer a opinião dos pais de doentes com SD sobre a aplicação da terapia génica, 41% afirmaram que tratariam os filhos com esta abordagem terapêutica e 27% afirmaram que não o fariam. Não obstante as limitações decorrentes do tamanho reduzido da amostra usada no estudo, os autores sublinham a importância de uma reflexão perante a possibilidade de intervenções futuras com recurso à terapia génica (Inglis et al., 2014).

A investigação em modelos animais e em amostras de indivíduos com trissomia 21 parcial têm possibilitado a identificação de outras regiões genómicas críticas e genes associados a alterações que são sensíveis à “dosagem génica”, alargando o conhecimento acerca das bases moleculares e dos mecanismos patogénicos subjacentes aos diversos fenótipos clínicos observados na SD, criando, por sua vez, oportunidades para o desenvolvimento de novas intervenções terapêuticas. As manipulações dietéticas seguras e não tóxicas no período pós-natal podem influenciar os padrões de metilação do DNA. Um exemplo clássico é a suplementação com compostos dadores de metilo, tal como o ácido fólico, a betaína e a vitamina B12. Estas dietas, que podem ajudar a manter os níveis de metilação em todo o genoma, foram administradas a indivíduos com SD no âmbito de estudos controlados. Apesar dos efeitos variados, os autores consideraram os resultados promissores para a saúde em geral (Blehaut et al., 2010; Yu et al., 2019). Se tais alterações são benéficas para a função imunitária na SD depende do padrão diferencial de metilação nas células sanguíneas, sendo esta uma questão ainda em aberto. De um modo geral, a identificação de genes-alvo específicos dos padrões de metilação associados ao quadro clínico da SD, tal como a desregulação imunológica e o atraso mental, pode fornecer pistas importantes para futuras terapias dirigidas tanto a indivíduos com SD como a doentes em que a função imunológica ou cognitiva se encontre comprometida (Yu et al., 2020).

3. CONCLUSÃO

A SD é uma das causas mais comuns de deficiência intelectual e está associada a uma série de características físicas distintivas e comorbilidades que afetam a qualidade de vida dos doentes. A diversidade das manifestações clínicas exige uma compreensão detalhada das suas bases genéticas e moleculares. A tríade diagnóstica típica inclui a trissomia 21 livre, a translocação e o mosaïcismo, sendo a primeira delas a forma mais comum da doença. Cada uma dessas variantes genéticas apresenta implicações clínicas distintas. Consequentemente, a informação de natureza clínica e laboratorial é crucial para possibilitar ao profissional de saúde, independentemente da sua área de atuação, a gestão mais adequada da doença.

As manifestações sistêmicas da SD são extensas e variam amplamente entre os indivíduos afetados com a doença, globalmente compatíveis com um processo de envelhecimento precoce. Além disso, a SD está frequentemente associada a defeitos cardíacos congênitos que representam causas significativas de morbidade e mortalidade nos primeiros anos de vida. Complicações endócrinas, como hipotireoidismo e diabetes são frequentes e requerem monitorização contínua. Ao nível neurológico, indivíduos com SD apresentam um risco elevado de desenvolver doença de Alzheimer de início precoce, com uma prevalência variável entre 50% a 70% em adultos com mais de 60 anos. No genoma dos doentes com SD, a presença de uma dose tripla do gene APP que codifica a proteína precursora amiloide, tem sido associada ao desenvolvimento da doença.

A etiologia da SD está predominantemente associada à não disjunção meiótica e ela ocorre mais frequentemente com o aumento da idade materna. Além da idade materna, o histórico familiar de anomalias cromossômicas e fatores ambientais de natureza diversa podem influenciar o risco de não disjunção do Cr21.

Os avanços nos métodos de diagnóstico pré-natal, especialmente os testes pré-natais não invasivos, têm revolucionado a detecção precoce da SD. Esses testes permitem um diagnóstico precoce e seguro, proporcionando geralmente às famílias condições para uma decisão informada.

A compreensão dos mecanismos genéticos subjacentes à SD é fundamental para o desenvolvimento de estratégias que permitam melhorar a saúde e a qualidade de vida destes doentes, assim como terapias. Adicionalmente, ela pode fornecer pistas importantes para o tratamento de doentes afetados com as comorbilidades que estão

associadas à SD. Ao longo das últimas décadas foram observados progressos significativos ao nível da caracterização dos genes que estão localizados na denominada região crítica do Cr21 humano e do impacto da expressão de uma dose tripla, e não dupla, nas características fenotípicas desta síndrome, assim como do envolvimento de mecanismos epigenéticos na patogénese da SD. Estudos genéticos recentes têm focado a sua atenção na identificação de regiões críticas adicionais. Globalmente, a investigação revela-se promissora e é bem possível que no futuro seja possível identificar os intervenientes moleculares e as redes de expressão que cooperativamente conduzem aos fenótipos clínicos da SD, criando oportunidades adicionais para a melhoria da gestão da doença, especialmente das formas mais graves.

Os indivíduos com SD apresentam características craniofaciais distintas, como macroglossia, hipotonia muscular, maloclusões e anomalias dentárias, dificultando significativamente a função oral e a qualidade de vida. Intervenções ortodônticas e terapias de reabilitação oral são fundamentais para melhorar a estética facial e a função mastigatória. O uso de aparelhos ortodônticos pode corrigir maloclusões e alinhar os dentes, enquanto terapias fonoaudiológicas podem melhorar a articulação e a deglutição. Esses tratamentos, quando iniciados precocemente, podem ter um impacto positivo, muito significativo, na saúde geral e no bem-estar dos indivíduos com SD. Nos indivíduos com SD regista-se um índice elevado de doenças periodontais que é atribuído não apenas a uma higiene oral inadequada, mas também a uma disfunção do sistema imunológico que começa agora a ser compreendida do ponto de vista molecular. A intervenção do médico dentista é, por isso, fundamental desde cedo, a partir da infância, para promover a saúde oral do doente contribuindo para o bem-estar do doente e dos seus cuidadores. O facto da esperança média de vida destes doentes se encontrar, atualmente, acima dos 50 anos reforça a importância do planeamento de cuidados dentários, não só em função do grau de cooperação e adesão do doente aos tratamentos dentários, como também da severidade da doença e das necessidades odontológicas únicas de cada doente. Compreender as particularidades de cada doente é, assim, fundamental não só para proporcionar os cuidados dentários mais adequados, como também para adaptar as intervenções e a partilha da informação com o doente e os seus cuidadores de forma tão personalizada quanto possível e tendo em vista a melhor reabilitação possível.

O avanço na compreensão das bases moleculares e genéticas da SD promete abrir novas fronteiras, com tratamentos mais eficazes e personalizados. No futuro, a gestão da doença

poderá passar uma abordagem interdisciplinar e integrativa que engloba o diagnóstico precoce, hábitos comportamentais e estilo de vida, terapias gênicas para a normalização da expressão de genes específicos, e programas educacionais inclusivos. A implementação de políticas de saúde pública voltadas para o rastreio precoce, o apoio e a inclusão dos indivíduos com SD é importante para garantir que esses avanços científicos sejam traduzidos em benefícios tangíveis na vida quotidiana dos doentes e familiares.

Po último, a informação constante deste trabalho também sublinha a importância da continuidade da investigação e do desenvolvimento tecnológico tendo em vista intervenções mais personalizadas e melhorias mais significativas na qualidade de vida dos doentes com SD, melhorando a sua função cognitiva e reduzindo as comorbilidades associadas à doença. Nesse sentido, a colaboração entre investigadores, médicos, doentes e famílias revela-se essencial para acelerar a investigação sobre a SD, sublinhando-se a importância da atualização contínua dos conhecimentos aos mais diversos níveis, genéticos, clínicos e terapêuticos, por parte dos profissionais de saúde, seja em contexto clínico ou de investigação.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abeleira, M. T., Outumuro, M., Diniz, M., Limeres, J., Ramos, I., & Diz, P. (2015). Morphometry of the hard palate in Down's syndrome through CBCT-image analysis. *Orthod Craniofac Res.*, 18(4), 212–220.
- Abeleira, M. T., Pazos, E., Limeres, J., Outumuro, M., Diniz, M., & Diz, P. (2016). Fixed multibracket dental therapy has challenges but can be successfully performed in young persons with Down syndrome. *Disabil Rehabil.*, 38(14), 1391–1396. doi: 10.3109/09638288.2015.1103318
- Abukhaled, Y., Hatab, K., Awadhalla, M., & Hamdan, H. (2024). Understanding the genetic mechanisms and cognitive impairments in Down Syndrome: towards a holistic approach. *Journal of neurology*, 271(1), 87–104. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11890-0>
- Ahmed, N., Parthasarathy, H., Arshad, M., Victor, D. J., Mathew, D., & Sankari, S. (2014). Assessment of Porphyromonas gingivalis and Aggregatibacter actinomycetemcomitans in Down's syndrome subjects and systemically healthy subjects: A comparative clinical trial. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 18(6), 728–733. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.147408>
- Alkawari, H. (2021). Down Syndrome Children, Malocclusion Characteristics and the Need for Orthodontic Treatment Needs (IOTN): A Cross-Sectional Study. *Children*, 8, 888. <https://doi.org/10.3390/children8100888>
- Aloufi, A., Abed, H., Andreasson, S., & Newton, T. (2023). Oral health characteristics of patients living with intellectual disability at transition phase from pediatric dental service to adult dental service: A systematic review. *Special Care in Dentistry*, 43(4), 464-474.
- Alves da Silva, A. F., Machado, F. B., Pavarino, E. C., Biselli-Perico, J. M., Zampieri, B. L., da Silva Francisco Jr., R., Mozer Rodrigues, P. T., Terra Machado, D., Santos-Reboucas, C. B., Gomes Fernandes, M., Chuva de Sousa Lopes, S. M., Lopes Rios, A. F., & Medina-Acosta, E. (2016). Trisomy 21 alters DNA methylation in parent-of-origin-dependent and -independent manners. *PLoS One*, 11, e0154108.
- Antonarakis, S. E., Skotko, B. G., Rafii, M. S., Strydom, A., Pape, S. E., Bianchi, D. W., Sherman, S. L., & Reeves, R. H. (2020). Down syndrome. *Nature reviews disease primers*, 6(1), 9. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0143-7>.
- Amr, N. H. (2018). Thyroid Disorders in Subjects with Down Syndrome: An Update. *Acta Biomed.*, 89, 132–139.
- Anggraini, L., Rizal, M. F., & Indiarti, I. S. (2019). Prevalence of dental anomalies in Indonesian individuals with Down syndrome. *Pesqui Bras Em Odontopediatria E Clínica Integr.*, 19.
- Asim, A., Kumar, A., Muthuswamy, S., Jain, S., & Agarwal, S. (2015). "Down syndrome: an insight of the disease". *Journal of biomedical science*, 22(1), 41. <https://doi.org/10.1186/s12929-015-0138-y>
- Bacalini, M. G., Gentilini, D., Boattini, A., Giampieri, E., Pirazzini, C., Giuliani, C., Fontanesi, E., Scurti, M., Remondini, D., Capri, M., Cocchi, G., Ghezzi, A., Del Rio, A., Luiselli, D., Vitale, G., Mari, D., Castellani, G., Fraga, M., Di Blasio, A. M., Salvioli, S., Franceschi, C., & Garagnani, P. (2015). Identification of a DNA methylation signature in blood cells from persons with Down syndrome. *Aging (Albany NY)*, 7, 82–96.
- Baus-Domínguez, M., Gómez-Díaz, R., Corcuera-Flores, J.-R., Torres-Lagares, D., Ruiz-Villandiego, J.-C., Machuca-Portillo, G., Gutiérrez-Pérez, J.-L., & Serrera-Figallo, M.-A. (2020). Using genetics in periodontal disease to justify implant failure in Down Syndrome Patients. *Journal of Clinical Medicine*, 9(8), 2525. <https://doi.org/10.3390/jcm9082525>
- Blehaut, H., Mircher, C., Ravel, A., Conte, M., de Portzamparc, V., Poret, G., de Kermadec, F. H., Rethore, M. O., & Sturtz, F. G. (2010). Effect of leucovorin (folinic acid) on the developmental quotient of children with Down's syndrome (trisomy 21) and influence of thyroid status. *PLoS One*, 5, e8394.
- Bedei, I., Wolter, A., Weber, A., Signore, F., & Axt-Fliedner, R. (2021). Chances and challenges of new genetic screening technologies (NIPT) in prenatal medicine from a Clinical Perspective: A Narrative Review. *Genes*, 12(4), 501. <https://doi.org/10.3390/genes12040501>
- Bogarapu, S., Pinto, N. M., Etheridge, S. P., Sheng, X., Liesemer, K. N., Young, P. C., & Saarel, E. V. (2016). Screening for Congenital Heart Disease in Infants with Down Syndrome: Is Universal

- Echocardiography Necessary? *Pediatric Cardiology*, 37(7), 1222–1227.
<https://doi.org/10.1007/s00246-016-1419-2>
- Botero J.E., Rodríguez-Medina, C., Amaya-Sanchez, S., Clara Lina Salazar, & Contreras, A. (2024). A Comprehensive Review of the Relationship Between Oral Health and Down Syndrome. *Current Oral Health Reports*. <https://doi.org/10.1007/s40496-024-00363-6>
- Brás, A., Rodrigues, A. S., Gomes, B., & Rueff, J. (2018). Down syndrome and microRNAs. *Biomedical reports*, 8(1), 11–16. <https://doi.org/10.3892/br.2017.1019>
- Bruce, F. M., Brown, S., Smith, J. N., Fuerst, P. G., & Erskine, L. (2017). DSCAM promotes axon fasciculation and growth in the developing optic pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 114, 1702–1707.
- Chapman, L. R., Ramnarine, I. V. P., Zemke, D., Majid, A., & Bell, S. M. (2024). Gene Expression Studies in Down Syndrome: What Do They Tell Us about Disease Phenotypes?. *International journal of molecular sciences*, 25(5), 2968. <https://doi.org/10.3390/ijms25052968>
- Contaldo, M., Lucchese, A., Romano, A., Della Vella, F., Di Stasio, D., Serpico, R., & Petrucci, M. (2021). Oral microbiota features in subjects with Down Syndrome and Periodontal Diseases: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17), 9251. <https://doi.org/10.3390/ijms22179251>
- Cowley, P. M., Nair, D. R., DeRuisseau, L. R., Keslacy, S., Atalay, M., & DeRuisseau, K. C. (2017). Oxidant production and SOD1 protein expression in single skeletal myofibers from Down syndrome mice. *Redox biology*, 13, 421–425. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.07.003>
- Cuenca, M., María José Marín, Nóvoa, L., O'Connor, A., María Carmen Sánchez, Blanco, J., Jacobo Limeres, Sanz, M., Diz, P., & Herrera, D. (2021). Periodontal condition and subgingival microbiota characterization in subjects with Down Syndrome. *Applied Sciences*, 11(2), 778–778. <https://doi.org/10.3390/app11020778>
- Cuoghi, O. A., Topolski, F., Perciliano de Faria, L., Occhiena, C. M., Ferreira, N. D., Ferlin, C. R., et al. (2016). Prevalence of dental anomalies in permanent dentition of Brazilian individuals with Down syndrome. *Open Dent J*, 10, 469–473.
- Dewi, A. M., Saskianti, T., & Puteri, M. M. (2021). Dental and Oral Care Treatment Needs in Children with Down Syndrome in Surabaya. *Indian J. Forensic Med. Toxicol.*, 15, 1990–1998.
- Dey, S. K., Bhaumik, P., & Bhattacharya, M. (2020). Impact of Biological Factors Related to Maternal Aging: Risk of Childbirth with Down Syndrome. In *www.intechopen.com*. IntechOpen. <https://www.intechopen.com/chapters/70204>. DOI:10.5772/intechopen.90262
- De Toma, I., Sierra, C., & Dierssen, M. (2021). Meta-analysis of transcriptomic data reveals clusters of consistently deregulated gene and disease ontologies in Down syndrome. *PLoS computational biology*, 17(9), e1009317. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009317>
- Descamps, I., Fernandez, C., Van Cleynenbreugel, D., Van Hoecke, Y., & Marks, L. (2019). Dental care in children with Down syndrome: A questionnaire for Belgian dentists. *Med. Oral Patol. Oral Cirugía Bucal.*, 24, 3851. doi: 10.4317/medoral.22129.
- Díaz-Quevedo, A. A., Castillo-Quipe, H. M. L., Atoche-Socola, K. J., & Arriola-Guillén, L. E. (2021). Evaluation of the craniofacial and oral characteristics of individuals with Down syndrome: A review of the literature. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 122(6), 583–587.
- Do, C., Xing, Z., Yu, Y. E., & Tycko, B. (2017). Trans-acting epigenetic effects of chromosomal aneuploidies: lessons from Down syndrome and mouse models. *Epigenomics*, 9, 189–207.
- Doriguetto, P. V. T., Carrada, C. F., Scalioni, F. A., Abreu, L. G., Devito, K. L., Paiva, S. M., & Ribeiro, R. A. (2019). Malocclusion in children and adolescents with Down syndrome: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 29(4), 524–541.
- El Hajj, N., Dittrich, M., Bock, J., Kraus, T. F., Nanda, I., Muller, T., Seidmann, L., Tralau, T., Galetzka, D., Schneider, E., & Haaf, T. (2016). Epigenetic dysregulation in the developing Down syndrome cortex. *Epigenetics*, 11, 563–578.
- Elrefadi, R., Beayou, H., Herwis, K., & Musrati, A. (2022). Oral health status in individuals with Down syndrome. *The Libyan journal of medicine*, 17(1), 2116794. <https://doi.org/10.1080/19932820.2022.2116794>

- Faria Carrada, C., Almeida Ribeiro Scalioni, F., Evangelista Cesar, D., Lopes Devito, K., Ribeiro, L. C., & Almeida Ribeiro, R. (2016). Salivary periodontopathic bacteria in children and adolescents with Down Syndrome. *Plos one*, *11*(10), e0162988. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162988>
- Ferreira, R., Michel, R. C., Gregghi, S. L. A., Resende, M. L. R. de, Sant'Ana, A. C. P., Damante, C. A., & Zangrando, M. S. R. (2016). Prevention and Periodontal Treatment in Down Syndrome Patients: A Systematic Review. *Plos One*, *11*(6), e0158339. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158339>
- Flores-Ramírez, F., Palacios-Guerrero, C., García-Delgado, C., Morales-Jiménez, A. B., Arias-Villegas, C. M., Cervantes, A., & Morán-Barroso, V. F. (2015). Cytogenetic profile in 1,921 cases of trisomy 21 syndrome. *Archives of medical research*, *46*(6), 484–489. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.08.001>
- Ghaffarpour, M., Karami-Zarandi, M., Rahdar, H. A., Feyisa, S. G., & Taki, E. (2024). Periodontal disease in down syndrome: Predisposing factors and potential non-surgical therapeutic approaches. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, *38*(1-2), e25002. <https://doi.org/10.1002/jcla.25002>
- Giacaman, R. A., Fernández, C. E., Muñoz-Sandoval, C., León, S., García-Manríquez, N., Echeverría, C., Valdés, S., Castro, R. J., & Gambetta-Tessini, K. (2022). Understanding dental caries as a non-communicable and behavioral disease: Management implications. *Frontiers in oral health*, *3*, 764479. <https://doi.org/10.3389/froh.2022.764479>
- Ginani, C. T. A., Luz, J. R. D. D., Silva, S. V. E., Coppedè, F., & Almeida, M. D. G. (2022). Association between MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms and maternal risk for Down syndrome: A protocol for systematic review and/or meta-analysis. *Medicine*, *101*(3), e28293. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028293>
- Ghaith, B., Al Halabi, M., Khamis, A. H., & Kowash, M. (2019). Oral health status among children with Down syndrome in Dubai, United Arab Emirates. *J Int Soc Prev Community Dent.*, *9*(3), 232–239.
- Hattori, M., Fujiyama, A., Taylor, T. D., Watanabe, H., Yada, T., Park, H. S., Toyoda, A., Ishii, K., Totoki, Y., Choi, D. K., Groner, Y., Soeda, E., Ohki, M., Takagi, T., Sakaki, Y., Taudien, S., Blechschmidt, K., Polley, A., Menzel, U., Delabar, J. (2000). Chromosome 21 mapping and sequencing consortium. The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature*, *405*(6784), 311–319. <https://doi.org/10.1038/35012518>
- Hashizume, L. N., Schwertner, C., Moreira, M. J. S., Coitinho, A. S., & Faccini, L. S. (2017). Salivary secretory IgA concentration and dental caries in children with Down syndrome. *Spec. Care Dent.*, *37*, 115. doi: 10.1111/scd.12222.
- Hizawa, K., Sasaki, T., & Arimura N. (2023). A Comparative Overview of DSCAM and its Multifunctional Roles in Drosophila and Vertebrates. *Neuroscience Research*, *202*, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2023.12.005>
- Hergenreder, T., Yang, T. & Ye, B. (2024). The role of Down syndrome cell adhesion molecule in Down syndrome. *Medical Review*, *4*(1), 31-41. <https://doi.org/10.1515/mr-2023-0056>
- Hill, M., Barrett, A., Choolani, M., Lewis, C., Fisher, J., & Chitty, L. S. (2017). Has noninvasive prenatal testing impacted termination of pregnancy and live birth rates of infants with Down syndrome?. *Prenatal diagnosis*, *37*(13), 1281–1290. <https://doi.org/10.1002/pd.5182>
- Inglis, A., Lohn, Z., Austin, J. C., & Hippman, C. (2014). A “cure” for Down syndrome: What do parents want? *Clin. Genet.*, *86*, 310. doi: 10.1111/cge.12364.
- Javed, F., Akram, Z., Barillas, A. P., Kellesarian, S. V., Ahmed, H. B., Khan, J., & Almas, K. (2018). Outcome of orthodontic palatal plate therapy for orofacial dysfunction in children with Down syndrome: a systematic review. *Orthod Craniofac Res.*, *21*(1), 20–26. doi: 10.1111/ocr.12211.
- James, S. J., Pogribna, M., Pogribny, I. P., et al. (1999). Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Clin Nutr.*, *70*, 495–501.
- Kaczorowska, N., Kaczorowski, K., Laskowska, J., & Mikulewicz, M. (2019). Down syndrome as a cause of abnormalities in the craniofacial region: A systematic literature review. *Advances in Clinical & Experimental Medicine*, *28*(11).

- Kazemi, M., Salehi, M., & Kheirollahi, M. (2016). Down Syndrome: Current status, challenges and future perspectives. *International journal of molecular and cellular medicine*, 5(3), 125–133.
- Krishnan, L., Iyer, K., & Kumar, P. M. (2020). Barriers to utilisation of dental care services among children with special needs: a systematic review. *Indian Journal of Dental Research*, 31(3), 486–493.
- Koul, A. M., Ahmad, F., Bhat, A., Aein, Q. U., Ahmad, A., Reshi, A. A., & Kaul, R. U. (2023). Unraveling Down Syndrome: From genetic anomaly to artificial intelligence-enhanced diagnosis. *Biomedicines*, 11(12), 3284. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11123284>
- Kubota, Y., Uryu, K., Ito, T., Seki, M., Kawai, T., Isobe, T., Kumagai, T., Toki, T., Yoshida, K., Suzuki, H., et al. (2019). Integrated genetic and epigenetic analysis revealed heterogeneity of acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome. *Cancer Sci.*, 110, 3358–3367.
- Kwon, T., Lamster, I. B., & Levin, L. (2020). Current concepts in the management of periodontitis. *Int. Dent. J.*
- LaCombe, J. M., & Roper, R. J. (2020). Skeletal dynamics of Down syndrome: A developing perspective. *Bone*, 133, 115215. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.115215>
- Larion, S., Warsof, S. L., Romary, L., Mlynarczyk, M., Peleg, D., & Abuhamad, A. Z. (2014). Uptake of noninvasive prenatal testing at a large academic referral center. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 211(6), 651.e1–651.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.06.038>
- Lee, S. K., & Ahnn, J. (2020). Regulator of Calcineurin (RCAN): Beyond Down Syndrome Critical Region. *Molecules and cells*, 43(8), 671–685. <https://doi.org/10.14348/molcells.2020.0060>
- Letourneau, A., Santoni, F. A., Bonilla, X., Sailani, M. R., Gonzalez, D., Kind, J., Chevalier, C., Thurman, R., Sandstrom, R. S., Hibaoui, Y., Garieri, M., Popadin, K., Falconnet, E., Gagnebin, M., Gehrig, C., Vannier, A., Guipponi, M., Farinelli, L., Robyr, D., & Migliavacca, E. (2014). Domains of genome-wide gene expression dysregulation in Down's syndrome. *Nature*, 508(7496), 345–350. <https://doi.org/10.1038/nature13200>
- Levin, J., Hasan, A., Alexandre, I. A., Lorenzi, I., Mall, V., & Rohrer, T. R. (2023). Diseases affecting middle-aged and elderly individuals with trisomy 21. *Deutsches Arzteblatt international*, 120(1-2), 14–24. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0371>
- Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Testa, G., Cacciatore, F., Bonaduce, D., & Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*, 13(13), 757–772. <https://doi.org/10.2147/cia.s158513>
- Liu, H., Caballero-Floran, R. N., Hergenreder, T., Yang, T., Hull, J. M., Pan, G., et al. (2023). DSCAM gene triplication causes excessive GABAergic synapses in the neocortex in Down syndrome mouse models. *PLoS Biol.*, 21, e3002078.
- Macho, V., Palha, M., Macedo, A. P., Ribeiro, O., & Andrade, C. (2013). Comparative study between dental caries prevalence of Down syndrome children and their siblings. *Spec Care Dentist.*, 33, 2–7. doi: 10.1111/j.1754-4505.2012.00297.x
- Marechal, D., Brault, V., Leon, A., Martin, D., Lopes Pereira, P., Loaëc, N., Birling, M. C., Friocourt, G., Blondel, M., & Herault, Y. (2019). Cbs overdosage is necessary and sufficient to induce cognitive phenotypes in mouse models of Down syndrome and interacts genetically with Dyrk1a. *Human molecular genetics*, 28(9), 1561–1577. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy447>
- Marcovecchio, G. E., Ferrua, F., Fontana, E., Beretta, S., Genua, M., Bortolomai, I., Conti, A., Montin, D., Cascarano, M. T., Bergante, S., D'Oria, V., Giamberti, A., Amodio, D., Cancrini, C., Carotti, A., Di Micco, R., Merelli, I., Bosticardo, M., & Villa, A. (2021). Premature Senescence and Increased Oxidative Stress in the Thymus of Down Syndrome Patients. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.669893>
- Marlow, E. C., Ducore, J., Kwan, M. L., Cheng, S. Y., Bowles, E. J., Greenlee, R. T., Pole, J. D., Rahm, A. K., Stout, N. K., Weinmann, S., et al. (2021). Leukemia risk in a cohort of 3.9 million children with and without Down Syndrome. *J. Pediatr.*, 234, 172.
- Martins, M., Mascarenhas, P., Evangelista, J. G., Barahona, I., & Tavares, V. (2022). The incidence of dental caries in children with Down Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dentistry Journal*, 10(11), 205. <https://doi.org/10.3390/dj10110205>

- Mevel, R., Draper, J. E., Lie-A-Ling, M., Kouskoff, V., & Lacaud, G. (2019). RUNX transcription factors: Orchestrators of development. *Development*. <https://doi.org/10.1242/dev.148296>.
- Mégarbané, A., Ravel, A., Mircher, C., Sturtz, F., Grattau, Y., Rethoré, M. O., Delabar, J. M., & Mobley, W. C. (2009). The 50th anniversary of the discovery of trisomy 21: the past, present, and future of research and treatment of Down syndrome. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, *11*(9), 611–616. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181b2e34c>
- Mehr, A. K. (2015). Prevalence of Oral Trichomonas tenax in Periodontal Lesions of Down Syndrome in Tabriz, Iran. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2015/14725.6238>
- Moyer, A. J., Gardiner, K., & Reeves, R. H. (2021). All Creatures Great and Small: New Approaches for Understanding Down Syndrome Genetics. *Trends in Genetics*, *37*(5), 444–459. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2020.09.017>
- Möhlhenrich, S. C., Schmidt, P., Chhatwani, S., Kniha, K., Tsipkis, A., Jackowski, J., Schulte, A. G., & Danesh, G. (2023). Orofacial findings and orthodontic treatment conditions in patients with down syndrome - a retrospective investigation. *Head & face medicine*, *19*(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s13005-023-00362-5>
- Mubayrik, A. B. (2016). The dental needs and treatment of patients with Down syndrome. *Dent Clin North Am.*, *60*(3), 613–626.
- Olmos-Serrano, J. L., Kang, H. J., Tyler, W. A., Silbereis, J. C., Cheng, F., Zhu, Y., Pletikos, M., Jankovic-Rapan, L., Cramer, N. P., Galdzicki, Z., et al. (2016). Down Syndrome Developmental Brain Transcriptome Reveals Defective Oligodendrocyte Differentiation and Myelination. *Neuron*, *89*, 1208–1222.
- OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man. <https://www.omim.org/>.
- Panagaki, T., Lozano-Montes, L., Janickova, L., Zuhra, K., Szabo, M. P., Majtan, T., Rainer, G., Maréchal, D., Herault, Y., & Szabo, C. (2022). Overproduction of hydrogen sulfide, generated by cystathionine β -synthase, disrupts brain wave patterns and contributes to neurobehavioral dysfunction in a rat model of Down syndrome. *Redox biology*, *51*, 102233. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102233>
- Parra, V., Altamirano, F., Hernández Fuentes, C. P., Tong, D., Kyrychenko, V., & Rotter, D. (2018). Down syndrome critical region1 gene, rcan1, helps maintain a more fused mitochondrial network. *Circ. Res.*, *122*, e20–e33.
- Peiris, H., & Keating, D. J. (2018). The neuronal and endocrine roles of RCAN1 in health and disease. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, *45*(4), 377–383. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12884>
- Pelleri, M. C., Cicchini, E., Locatelli, C., Vitale, L., Caracausi, M., Piovesan, A., Rocca, A., Poletti, G., Seri, M., Strippoli, P., & Cocchi, G. (2016). Systematic reanalysis of partial trisomy 21 cases with or without Down syndrome suggests a small region on 21q22.13 as critical to the phenotype. *Human molecular genetics*, *25*(12), 2525–2538. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw116>
- Pole, A., Dimri, M., & Dimri, G. P. (2016). Oxidative Stress, Cellular Senescence and Ageing. *AIMS Mol Sci.*, *3*, 300–324. doi: 10.3934/molsci.2016.3.300
- Qiao, F., Shao, B., Wang, C., Wang, Y., Zhou, R., Liu, G., Meng, L., Hu, P., & Xu, Z. (2019). A De Novo Mutation in DYRK1A Causes Syndromic Intellectual Disability: A Chinese Case Report. *Front. Genet.*, *10*, 1194.
- Rahangdale, S., & Galgali, S. (2018). Periodontal status of hypothyroid patients on thyroxine replacement therapy: A comparative cross-sectional study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, *22*(6), 535. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_316_18
- Risner-Bauman, A., & Robbins, M. R. (2023). Patient with a history of Down Syndrome presents for periodic examination and cleaning. *Dental clinics of North America*, *67*(4), 569–571. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2023.05.003>
- Rose, N. C., Barrie, E. S., Malinowski, J., Jenkins, G. P., McClain, M. R., LaGrave, D., Leung, M. L., & ACMG Professional Practice and Guidelines Committee. Electronic address: documents@acmg.net (2022). Systematic evidence-based review: The application of noninvasive

- prenatal screening using cell-free DNA in general-risk pregnancies. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 24(7), 1379–1391. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.03.019>
- Robertson, M. D., Schwendicke, F., de Araujo, M. P., Radford, J. R., Harris, J. C., McGregor, S., & Innes, N. P. T. (2019). Dental caries experience, care index and restorative index in children with learning disabilities and children without learning disabilities; a systematic review and meta-analysis. *BMC oral health*, 19(1), 146. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0795-4>
- Rozen, E. J., Ozeroff, C. D., & Allen, M. A. (2023). RUN(X) out of blood: emerging RUNX1 functions beyond hematopoiesis and links to Down syndrome. *Human genomics*, 17(1), 83. <https://doi.org/10.1186/s40246-023-00531-2>
- Sales, P. H. H., Barros, A. W. P., Lima, F. J. C., Carvalho, A. A. T., & Leão, J. C. (2021). Is Down syndrome a risk factor or contraindication for dental implants? A systematic review. *Journal of Prosthetic Dentistry*. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2021.06.031>
- Scalioni, F. A. R., Carrada, C. F., Martins, C. C., Ribeiro, R. A., & Paiva, S. M. (2018). Periodontal disease in patients with Down syndrome. *The Journal of the American Dental Association*, 149(7), 628–639. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2018.03.010>
- Shukla, D., Bablani, D., Chowdhry, A., Thapar, R., Gupta, P., & Mishra, S. (2014). Dentofacial and cranial changes in down syndrome. *Osong Public Health and Research Perspectives*, 5(6), 339–344. <https://doi.org/10.1016/j.phrp.2014.09.004>
- Silva, M. C. P. M., Lyra, M. C. A., Almeida, H. C. R., Filho, A. V. A., Heimer, M. V., & Rosenblatt, A. (2020). Caries experience in children and adolescents with Down Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Arch. Oral Biol.*, 115, 104715. doi: 10.1016/j.archoralbio.2020.104715.
- Sotonica, M., Mackic-Djurovic, M., Hasic, S., Kiseljakovic, E., Jadric, R., & Ibrulj, S. (2016). Association of parental age and the type of Down Syndrome on the territory of Bosnia and Herzegovina. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*, 70(2), 88–91. <https://doi.org/10.5455/medarh.2016.70.88-91>
- Stensson, M., Norderyd, J., Van Riper, M., Marks, L., & Björk, M. (2021). Parents' perceptions of oral health, general health and dental health care for children with Down syndrome in Sweden. *Acta Odontologica Scandinavica*, 79(4), 248–255.
- Tong, F. (2022). Breaking Down: a critical discourse analysis of John Langdon Down's (1866) classification of people with trisomy 21 (Down syndrome). *Critical Discourse Studies*, 19(6), 648–666.
- Uchôa, S., Corrêa, S., Corrêa, D., & Corrêa, V. (2024). Pediatric dental care in patients with down syndrome: a literature review.
- Van Marrewijk, D. J., van Stiphout, M. A., Reuland-Bosma, W., Bronkhorst, E. M., & Ongkosuwito, E. M. (2016). The relationship between craniofacial development and hypodontia in patients with Down syndrome. *Eur J Orthod.*, 38(2), 178–183.
- Vidaki, M., Drees, F., Saxena, T., Lanslots, E., Taliaferro, M. J., Tatarakis, A., Burge, C. B., Wang, E. T., & Gertler, F. B. (2017). A Requirement for Mena, an Actin Regulator, in Local mRNA Translation in Developing Neurons. *Neuron*.
- Watkins, P. C., Tanzi, R. E., Cheng, S. V., & Gusella, J. F. (1987). Molecular genetics of human chromosome 21. *Journal of Medical Genetics*, 24(5), 257–270. <https://doi.org/10.1136/jmg.24.5.257>
- Weichert, J., Gembicki, M., Ribbat-Idel, J., & Hartge, D. R. (2016). Assessment of Midfacial Hypoplasia in down syndrome fetuses - validity of a two-line approach and introduction of a novel angle (Maxilla-Mandible-Nasion angle). *Ultrasound Int Open*, 2(2), E58–62.
- Yu, Y. E., Xing, Z., Do, C., Pao, A., Lee, E. J., Krinsky-McHale, S., Silverman, W., Schupf, N., & Tycko, B. (2020). Genetic and epigenetic pathways in Down syndrome: Insights to the brain and immune system from humans and mouse models. *Progress in brain research*, 251, 1–28. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2019.09.002>
- Zhang, H., Liu, L., & Tian, J. (2019). Molecular mechanisms of congenital heart disease in Down Syndrome. *Genes & Diseases*, 6(4), 372–377. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2019.06.007>

Síndrome de Down: da patogénese molecular às alterações orofaciais e cuidados médicos dentários.

Zhu, M., Wang, X., Shi, L., Liang, L. Y., & Wang, Y. (2018). Senescence, Oxidative Stress and Mitochondria Dysfunction. *Med Res Innov.*, 2, 1–5. doi: 10.15761/MRI.1000149