

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTARIA

ALTERAÇÕES DA CAVIDADE ORAL NA SÍNDROME DE MARFAN

Trabalho submetido por
ADAM KAMAL MEHDI TIJARI
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

junho de 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

ALTERAÇÕES DA CAVIDADE ORAL NA SÍNDROME DE MARFAN

Trabalho submetido por
ADAM KAMAL MEHDI TIJARI
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor José Manuel Furtado

junho de 2025

AGRADACIMENTOS

Gostaria de começar por expressar a minha profunda gratidão ao meu orientador, Prof. Dr. José Manuel Furtado, pelo seu acompanhamento inestimável ao longo da elaboração desta tese. A sua disponibilidade constante, mesmo nos momentos em que o tempo escasseava, bem como a sua rapidez, dedicação e apoio incondicional, foram fundamentais para a concretização deste trabalho.

Agradeço sinceramente à Universidade Egas Moniz, a todo o corpo docente, bem como a toda a equipa da clínica e da faculdade, pela qualidade do ensino recebido e pelas excelentes condições de trabalho proporcionadas ao longo deste percurso.

Agradeço do fundo do coração à minha família, a quem devo tudo. Aos meus pais, que me permitiram realizar os estudos com que sempre sonhei e que me apoiaram incondicionalmente ao longo de todo este percurso. Às minhas duas irmãs, que me mostraram o caminho com o seu exemplo e inspiração.

Aos meus irmãos de coração — Alexandre, Anis e Lucas — que tornaram estes anos em Lisboa inesquecíveis e que ficarão para sempre gravados na minha memória.

Aos meus melhores amigos de França, com quem cresci e que tanto me fizeram falta ao longo destes anos — Antonin, Camille e Théo — deixo um agradecimento especial e cheio de saudade.

Não poderia deixar de agradecer também a todas as outras belas pessoas que tive a sorte de fazer aqui: Alexandre, Anna, Anatole, Baptiste, Charlotte, Gaspard, Marie, Mélissa, Manon, Solène, Valentin e tantos outros que contribuíram para tornar esta etapa ainda mais rica e humana.

RESUMO

A síndrome de Marfan é uma doença genética do tecido conjuntivo, com transmissão autossômica dominante e prevalência estimada em 1/5.000 indivíduos. Na maioria dos casos, é causada por mutações no gene que codifica a fibrilina-1, uma proteína essencial para a integridade das microfibrilas na matriz extracelular.

Os principais sistemas afetados incluem o cardiovascular, com prolapso e regurgitação mitral, dilatação da raiz da aorta e risco elevado de aneurisma ou dissecação aórtica — complicações potencialmente fatais. No sistema oftálmico, são comuns a miopia, alongamento axial do globo ocular, achatamento da córnea e deslocamento do cristalino, sendo este último considerado uma característica típica da síndrome.

As alterações músculo-esqueléticas incluem estatura elevada, membros e dedos longos, deformidades torácicas, hiperlaxidão articular e anomalias na coluna vertebral. A cavidade oral também pode apresentar alterações como micrognatia, palato em ogiva, má oclusão, apinhamento dentário, hiperlaxidão ligamentar e alterações dentárias, que dificultam tanto o tratamento ortodôntico como a gestão das vias aéreas. Estas manifestações orais podem ainda aumentar o risco de complicações como endocardite infecciosa, exigindo cuidados específicos na prática odontológica.

O diagnóstico é baseado em critérios clínicos atualizados, exames genéticos e diferenciação com outras síndromes de apresentação semelhante. Este trabalho propõe uma revisão atual sobre a síndrome de Marfan, destacando as manifestações orais mais prevalentes e fornecendo orientações clínicas para profissionais de odontologia, a fim de promover um diagnóstico precoce, prevenir complicações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Síndrome de Marfan, Anomalias do Tecido Conjuntivo, Diagnóstico genético, Manifestações Oraís

ABSTRACT

Marfan syndrome is a genetic connective tissue disorder with autosomal dominant inheritance and an estimated prevalence of 1 in 5,000 individuals. In most cases, it is caused by mutations in the gene that encodes fibrillin-1, a protein essential for the integrity of microfibrils in the extracellular matrix.

The main systems affected include the cardiovascular system, with mitral valve prolapse and regurgitation, aortic root dilation, and a high risk of aortic aneurysm or dissection — potentially life-threatening complications. In the ocular system, common features include myopia, increased axial length of the eyeball, corneal flattening, and lens dislocation, the latter being a typical feature of the syndrome.

Musculoskeletal alterations include tall stature, disproportionately long limbs and fingers, chest deformities, mild to moderate joint hyperlaxity, and spinal anomalies. Oral cavity involvement may include micrognathia, high-arched palate, malocclusion, dental crowding, ligament hyperlaxity, and dental anomalies, which can complicate both orthodontic treatment and airway management. These oral manifestations may also increase the risk of complications such as infective endocarditis, requiring specific precautions in dental practice.

Diagnosis is based on updated clinical criteria, genetic testing, and differentiation from other syndromes with similar phenotypic features. This work aims to provide an up-to-date overview of Marfan syndrome, highlighting the most prevalent oral manifestations and offering clinical guidance for dental professionals to support early diagnosis, prevent complications, and improve patient quality of life.

Keywords: Marfan Syndrome, Connective Tissue Disorders, Genetic Diagnosis, Oral Manifestations

INDEX

I. INTRODUÇÃO.....	11
II. DESENVOLVIMENTO	13
1. Introdução	13
1.1 Caracterização da patologia.....	13
1.2 Perspetiva Histórica	14
1.3 Epidemiologia.....	15
2. Etiologia	15
2.1 Caracterização bioquímica	15
2.1.1 Caracterização e funções da fibrillina-1	15
2.1.2 Mutações do gene FBN1 (fibrillina-1)	16
2.2 Patogénese	17
2.2.1 Sistema cardiovascular	17
2.2.2 Sistema ocular	20
2.2.3 Sistema musculo esquelético	22
2.3 Transmissão genética	25
3. Diagnostico da Síndrome de Marfan	25
3.1 Critérios Clínicos	26
3.2 Diagnóstico diferencial	30
Síndrome de Loews-Dietz (SLD).....	30
Síndrome da Ectopia Lentis (SEL).....	30
Fenótipo MASS.....	30
Síndrome de Shprintzen-Goldberg (SSG)	31
Síndrome de Ehlers-Danlos Vascular (SEDv).....	31
Síndrome de Weill-Marchesani (SWM)	31
Aracnodactilia Contráctil Congénita (ACC).....	31
3.3 Análise genética e Diagnóstico Pré-natal.....	33
4. Manifestações oro faciais.....	34
4.1 Características craniofaciais	35
4.1.1 Dolicocefalia	35
4.1.2 Palato em ogiva.....	35
4.1.3 Anomalias oclusais.....	36
4.1.4 Anomalias articulares	38
4.1.5 Anomalias dentárias	38
4.1.5.1 Anomalia de estrutura e de forma	39
4.1.5.2 Esmalte e Dentina.....	39
4.1.5.3 Deformação radicular	40
4.1.5.4 Anomalias pulpares	40

4.2	Doença periodontal	41
5.	Abordagem odontológica no paciente com SM	43
5.1	Colaboração interdisciplinar	43
5.2	Profilaxia da endocardite bacteriana	45
5.3	Precauções específicas	46
5.4	Interação medicamentosa	48
6.	O papel do Médico Dentista.....	50
6.1	Deteção precoce e encaminhamento	50
6.2	Saúde mental e qualidade de vida.....	51
6.3	Formação continua.....	54
7.	Perspetivas futuras.....	55
III.	CONCLUSÃO.....	57
IV.	BIBLIOGRAFIA	59

INDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Esquema geral dos principais passos na biossíntese de microfibrilhas e fibras elásticas. (Adaptado de Asano et al., 2022).....	16
Figura 2 – A - Aorta normal B - Dissecação da aorta (Adaptado de Bossone & Eagle, 2021)	18
Figura 3 - Um olho afetado pela síndrome de Marfan com subluxação típica do cristalino na região superotemporal (Adaptado de Konradsen & Zetterström, 2013)	21
Figura 4 – A - Aspeto clínico B- Aspeto radiográfico (raios X) de escoliose grave num doente com síndrome de Marfan (Adaptado de Pollock et al., 2021).....	23
Figura 5 - Sinal do polegar (Steinberg), com a falange distal do polegar a ultrapassar a margem ulnar (B).Sinal do pulso (Walker–Murdoch), com o polegar a cobrir completamente a unha do dedo mindinho (C). (Adaptado de Pollock et al., 2021).....	24
Figura 6 - Fotografias intraorais de palatos em doentes com síndrome de Marfan. (Adaptado de Laganà et al., 2019).....	36
Figura 7 – Retrognatia (Adaptado de Alam et al., 2022)	37
Figura 8 - Classificação das calcificações pulpares. Estão presentes cálculos pulpares em ambos os molares mandibulares, e ambos os molares da maxila apresentam obliteração pulpar. (adaptado de Bauss et al., 2008).....	41
Figura 9 - A estrutura do Centro Marfan de Hamburgo. (Adaptado de von Kodolitsch et al., 2016).....	44

INDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Manifestações cardiovasculares da síndrome de Marfan (Adaptado de Stuart & Williams, 2007).....	19
Tabela 2 - Características oculares dos olhos com síndrome de Marfan (número de olhos) (Adaptado de Konradsen & Zetterström, 2013)	22
Tabela 3 - Critérios de diagnósticos da síndrome de Marfan (Nosologia de Ghent-2) na ausência de antecedentes familiares. (Adaptado de Kodolitsch et al., 2015).....	27
Tabela 4 - Critérios de diagnósticos da síndrome de Marfan (Nosologia de Ghent-2) na presença de antecedentes familiares. (Adaptado de Kodolitsch et al., 2015).....	27
Tabela 5 - Escala esquelética das manifestações sistêmicas da nosologia de Ghent-2 (Adaptado de Kodolitsch et al., 2015)	28
Tabela 6 - Escala não esquelética das manifestações sistêmicas da nosologia de Ghent-2, (Adaptado de Kodolitsch et al., 2015).....	29
Tabela 7 - Diagnóstico diferencial da SM. (Adaptado de Loeys et al., 2010a)	32

LISTA DE SIGLAS

- ACC** - Aracnodactilia contráctil congénita
- AHA** - American Heart Association
- ATM** - Articulação temporomandibular
- BMPs** - Bone Morphogenetic Proteins
- EL** - Ectopia Lentis
- IEC** - Inibidores da enzima conversora da angiotensina
- MASS** - Mitrale, Aorta, Skin, Skeleton
- NICE** - National Institute for Health and Care Excellence
- ONA** - Oligonucleótidos Antissentido
- PEARS** - Personalized External Aortic Root Support
- PVM** - Prolapso da Válvula Mitral
- PVT** - Prolapso da Válvula Tricúspide
- QdV** - Qualidade de vida
- RM** - Regurgitação Mitral
- SEDv** - Síndrome de Ehlers-Danlos vascular
- SEL** - Síndrome da Ectopia Lentis
- SLD** - Síndrome de Loeys-Dietz
- SM** – Síndrome de Marfan
- SMn** - A forma neonatal da Síndrome de Marfan
- SSG** - Síndrome de Shprintzen-Goldberg
- SWM** - Síndrome de Weill-Marchesani
- TGF-β** - Transforming Growth Factor-β
- VAA** - Vírus adenoassociado

I. INTRODUÇÃO

A síndrome de Marfan (SM) – OMIM 154700 - é uma doença sistêmica do tecido conjuntivo que afeta múltiplos sistemas do corpo, incluindo o cardiovascular, musculoesquelético, oftálmico e pulmonar. A prevalência é estimada em 1/5.000 e a transmissão é autossômica dominante.

A maioria dos casos de síndrome de Marfan (SM) é causada por mutações no gene FBN1, localizado no cromossoma 15, no locus 15q21.1. Este gene codifica para a fibrilina-1, uma glicoproteína essencial para a formação de microfibrilas na matriz extracelular, que são fundamentais para a integridade dos tecidos conjuntivos.

Embora os aspectos cardiovasculares da síndrome de Marfan sejam amplamente estudados devido ao seu impacto potencialmente vital, as anomalias oro-faciais também assumem grande relevância clínica para os pacientes. Alterações músculo-esqueléticas, dentárias e dos tecidos moles podem comprometer significativamente a função mastigatória, a estética facial e, conseqüentemente, a qualidade de vida. A compreensão aprofundada dessas manifestações é essencial para um diagnóstico precoce e para a implementação de um plano terapêutico adequado.

Por conseguinte, o médico dentista desempenha um papel essencial na elaboração de um plano de tratamento personalizado para o paciente, bem como no diagnóstico precoce das anomalias oro-faciais.

O objetivo deste trabalho é identificar e descrever as possíveis anomalias orofaciais em pacientes com síndrome de Marfan, bem como analisar as suas implicações clínicas, que representam desafios significativos para a prática do médico dentista

Para a realização desta revisão narrativa, foram utilizados artigos de bases de dados científicas como *PubMed*, *Mendeley* e *Google Scholar*. Os artigos foram selecionados com base na sua relevância para a SM, com um foco específico nas manifestações orofaciais e nas estratégias terapêuticas em medicina dentária.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Introdução

1.1 Caracterização da patologia

A SM é uma doença genética autossômica dominante do tecido conjuntivo. A sua transmissão não apresenta correlação com fatores étnicos ou geográficos e caracteriza-se por uma penetrância completa. A expressão clínica da síndrome de Marfan varia de acordo com o indivíduo e a idade e cerca de 25% dos casos resultam de mutações *de novo*. A síndrome de Marfan é considerada uma doença pleiotrópica, ou seja, uma condição genética que afeta múltiplos sistemas orgânicos, incluindo os sistemas cardiovascular, músculo-esquelético e ocular. (Ho et al., 2005)

Devido à sua variabilidade fenotípica, ao carácter progressivo de muitas manifestações em função da idade, à baixa especificidade dos sinais clínicos, à ausência de critérios de diagnóstico absolutos e à extensão do seu diagnóstico diferencial, esta síndrome é particularmente difícil de diagnosticar. Atualmente, o diagnóstico — que será abordado mais detalhadamente ao longo deste trabalho — baseia-se, sobretudo, na nosologia revisada de Ghent, publicada em 2010 (Loeys et al., 2010a).

O gene responsável, FBN1, codifica para a fibrilina-1, uma proteína essencial para a formação das microfibrilas da matriz extracelular. Trata-se de um gene extenso, composto por 65 exões distribuídos ao longo de aproximadamente 110 kb, o que torna a sua análise genética particularmente complexa (Coelho & Almeida, 2020).

As mutações no gene FBN1 alteram a estrutura e a função da fibrilina-1, comprometendo a sua biossíntese e a correta montagem das microfibrilas na matriz extracelular (Coelho & Almeida, 2020).

1.2 Perspetiva Histórica

Embora a primeira descrição da síndrome que hoje leva o seu nome tenha sido atribuída a Antoine Marfan em 1896, fontes históricas indicam que a sua paciente — uma menina francesa de 5 anos e meio — sofria, na realidade, de uma condição distinta, mas relacionada: a aracnodactilia contratural congénita. Os casos seguintes, por outro lado, com base em sinais clínicos como membros alongados, escoliose e astenia, sugerem que sofriam efetivamente da SM. A primeira anomalia cardiovascular associada à síndrome de Marfan a ser descrita foi a insuficiência mitral. Mais tarde, em 1943, foi identificado o aneurisma da raiz da aorta, que se tornaria uma das manifestações mais graves e características da doença. Na época, não existiam tratamentos eficazes para nenhum dos aspetos da síndrome, e a esperança média de vida era de apenas 32 anos em 1972. (Murdoch et al., 1972; Pyeritz, 2016)

A década de 70 marca um ponto de viragem no tratamento desta doença, com as primeiras tentativas de cirurgia profilática [substituição completa da aorta ((Bentall & De Bono, 1968)] e os primeiros tratamentos médicos preventivos.

Em termos de diagnóstico, foi em 1986 que um grupo de investigadores internacionais propuseram o primeiro conjunto de critérios clínicos conhecido como a Nosologia de Berlin. O objetivo era permitir uma comunicação clara entre os profissionais de saúde, os doentes e os investigadores. (Loeys et al., 2010b)

A identificação do gene FBN1 em 1991 por Maslen et al. (1991) como a principal causa da síndrome, permitiu aperfeiçoar os critérios de diagnóstico e, por conseguinte, demonstrar que a nosologia de Berlin conduzia a falsos diagnósticos em doentes com história familiar e lesões tecidulares inespecíficas. A nosologia de Berlin foi assim substituída em 1996 pela nosologia de Ghant, que seria posteriormente revista em 2010. (Loeys et al., 2010b)

Estes progressos permitiram aumentar a esperança de vida dos doentes em várias décadas. (Pyeritz, 2016)

1.3 Epidemiologia

A prevalência da SM está estimada em cerca de 1/5000 em todo o mundo, embora este número seja frequentemente considerado uma subestimação devido à grande variabilidade fenotípica da síndrome. (Ho et al., 2005)

A síndrome não faz distinção étnica, geográfica ou sexual. (Zeigler et al., 2021)

Em 25% dos casos, a mutação surge de novo, enquanto 75% herdam a doença de um progenitor afetado. (Milewicz et al., 2021a)

2. Etiologia

2.1 Caracterização bioquímica

2.1.1 Caracterização e funções da fibrilina-1

A fibrilina-1 é uma proteína de grande dimensão, com uma massa molecular de aproximadamente 320 kDa, composta por 2871 aminoácidos. Esta proteína auto-organiza-se em microfibrilhas, que apresentam uma morfologia característica descrita como “contas num fio” (*beads-on-a-string*), com uma periodicidade de cerca de 57 nm. Estas microfibrilhas extracelulares, são polímeros extensíveis que conferem elevada elasticidade aos tecidos conjuntivos. Estão presentes tanto em tecidos elásticos como não elásticos. Exercem um papel essencial ao servir, entre outras funções, de suporte à elastina durante a formação das fibras elásticas, sendo cruciais para a manutenção da integridade dos tecidos. (Adamo et al., 2021; Thomson et al., 2019)

Outro papel funcional major da fibrilina-1 é a regulação dos fatores de crescimento. De facto, as microfibrilhas desempenham um papel-chave na homeostasia tecidular, através da sua interação com fatores de crescimento como o Transforming Growth Factor- β (TGF- β) e as *Bone Morphogenetic Proteins* (BMPs). Estas microfibrilhas têm a capacidade de sequestrar TGF- β latente e BMPs, regulando assim a sua biodisponibilidade na matriz extracelular.

A fibrilina-1 interage igualmente com recetores da superfície celular, como as integrinas e os sindecanos, contribuindo para a adesão celular e para a ligação entre as células e a matriz extracelular. (Adamo et al., 2021; Thomson et al., 2019; Zeigler et al., 2021)

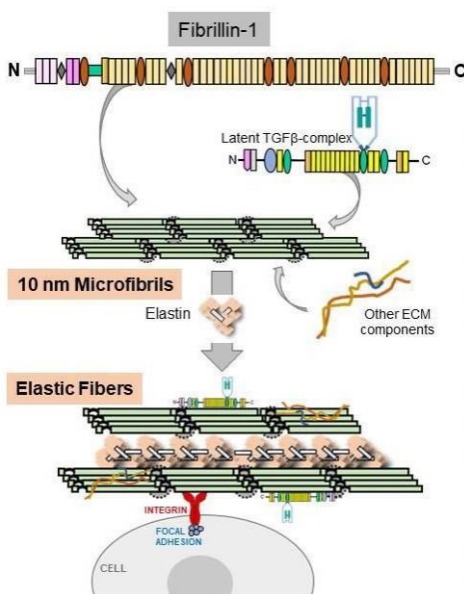


Figura 1 – Esquema geral dos principais passos na biossíntese de microfibrilas e fibras elásticas. (Adaptado de Asano et al., 2022)

2.1.2 Mutações do gene *FBN1* (fibrilina-1)

As mutações no gene *FBN1* são variadas, incluindo principalmente variantes do tipo *missense* (presentes em cerca de 66% dos casos), além de inserções, deleções, mutações *nonsense* (10%), alterações nos sítios de *splicing* e rearranjos genómicos maiores, como grandes deleções ou inserções. (Coelho & Almeida, 2020)

As mutações podem ser classificadas em dois grupos: aquelas que conduzem à haploinsuficiência (quantidade reduzida de fibrilina-1 na matriz extracelular) e aquelas que exercem um efeito dominante negativo (formação de fibrilina-1 anormal que compromete a função normal da matriz). (Zeigler et al., 2021)

A presença de fibrilina-1 mutada ou a sua quantidade reduzida provoca, assim, um enfraquecimento das microfibrilas e das fibras elásticas, resultando numa fragilidade estrutural dos tecidos conjuntivos. (Zeigler et al., 2021)

A desregulação da sinalização do fator de crescimento transformante beta (TGF- β) constitui também um dos principais mecanismos patogénicos da síndrome. Na síndrome de Marfan, o sequestro inadequado ou a libertação excessiva de TGF- β pode desencadear uma remodelação anómala da matriz extracelular, promovendo processos de fibrose tecidual. (Adamo et al., 2021)

2.2 Patogénese

2.2.1 Sistema cardiovascular

As manifestações cardiovasculares são o principal fator limitante da esperança de vida na SM, constituindo a principal causa de morbilidade e mortalidade (Figueiredo et al., 2001). O grau de comprometimento varia entre os indivíduos, mais frequentemente envolve alterações significativas tanto vasculares como cardíacas.

No sistema vascular, observa-se frequentemente dilatação do arco aórtico, da aorta torácica e das artérias pulmonares proximais, predispondo à formação de aneurismas e dissecções. A aorta ascendente é particularmente vulnerável, apresentando alterações histológicas como fragmentação das fibras elásticas, perda de elastina e acumulação de material extracelular amorfo, que comprometem a integridade da parede arterial. (Adam et al., 1993; Coelho & Almeida, 2020).

A dilatação da aorta, especialmente no seio de Valsalva, ocorre em 60 a 80% dos casos e tende a progredir com o tempo. Quando o diâmetro atinge cerca de 5 cm, o risco de dissecção torna-se elevado, embora esta possa ocorrer mesmo com dimensões menores. Em crianças, a dissecção é rara devido à menor dilatação observada nesta faixa etária (Adam et al., 1993; Bossone & Eagle, 2021).

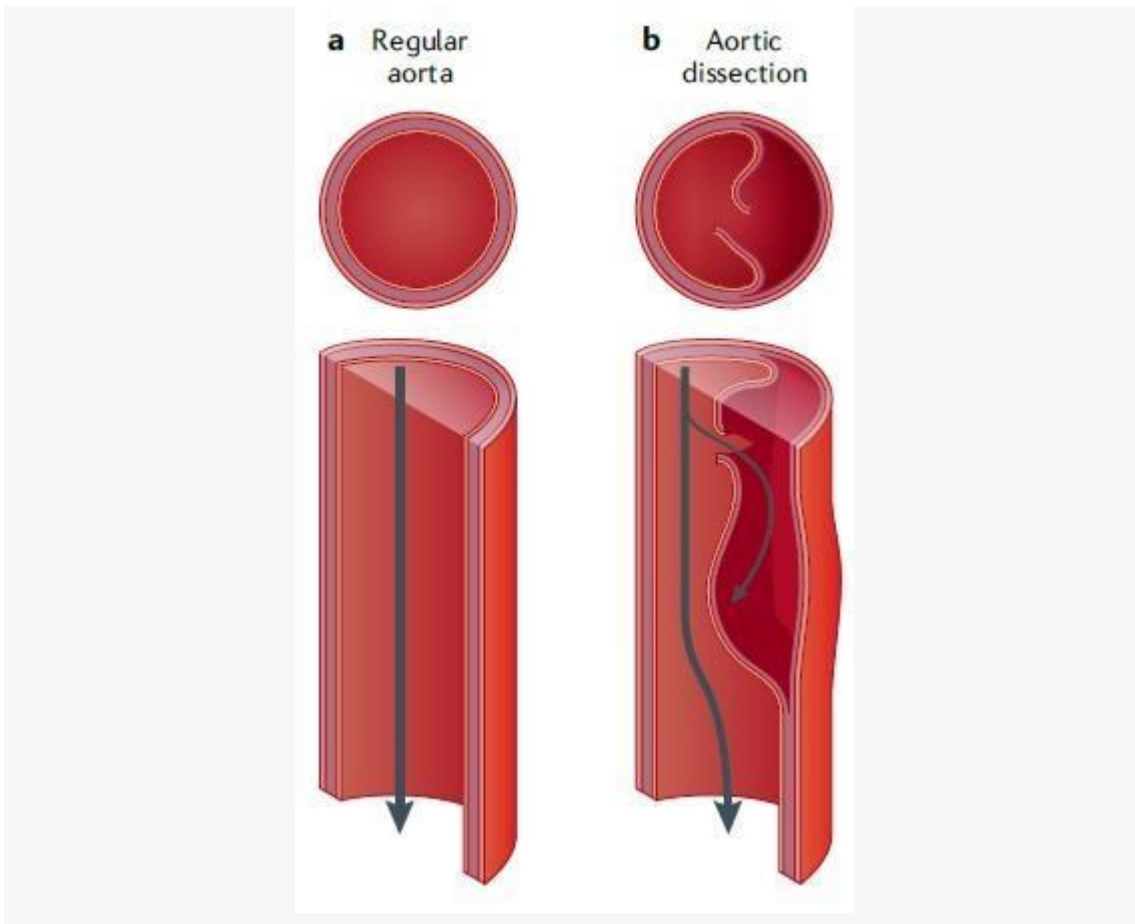


Figura 2 – A - Aorta normal B - Dissecção da aorta (Adaptado de *Bossone & Eagle, 2021*)

A forma mais comum de aneurisma é a ectasia ânulo-aórtica, que, se não tratada, pode evoluir para insuficiência aórtica, dissecção ou insuficiência cardíaca. Nestes casos, a dilatação localiza-se no anel aórtico, conferindo à raiz da aorta uma morfologia em “frasco de Erlenmeyer” (Zeigler et al., 2021). Além disso, há risco aumentado de aneurismas e dissecções torácicas e ou abdominais (Yetman et al., 2011).

No coração, destacam-se o prolapso da válvula mitral (PVM) — presente em 40 a 70% dos doentes — e, com menor frequência, o da válvula tricúspide (<25%). Estas alterações resultam de degenerescência mixomatosa, que leva ao espessamento e alongamento dos folhetos valvulares (Figueiredo et al., 2001; Milewicz et al., 2021b; Zeigler et al., 2021).

A disfunção da válvula mitral é frequentemente a primeira manifestação clínica, especialmente em crianças, nas quais a regurgitação mitral (RM) é mais prevalente do que a dilatação aórtica (Marelli et al., 2023). Nestes casos, observa-se frequentemente prolapso bi-folheto e espessamento dos folhetos (Cañadas et al., 2010).

A produção anormal de fibrilina-1 compromete a formação de microfibrilas, enfraquecendo a estrutura valvular (Judge et al., 2004). Este processo contribui para a disfunção do ventrículo esquerdo, que pode resultar tanto de alterações valvulares como de anomalias intrínsecas do miocárdio. Mesmo após correção cirúrgica, a insuficiência cardíaca pode persistir (Treasure et al., 2014).

Estudos também indicam maior incidência de cardiomiopatia e arritmias, como taquicardias supraventriculares e ventriculares, nestes doentes (Winther et al., 2019; Zeigler et al., 2021).

Por fim, Stuart & Williams (2007) compilaram uma tabela abrangente que resume estas manifestações cardiovasculares.

Tabela 1 - Manifestações cardiovasculares da síndrome de Marfan (Adaptado de *Stuart & Williams, 2007*)

LESÕES CARACTERÍSTICAS	SINTOMAS	FREQUÊNCIA	COMPLICAÇÕES	COMENTÁRIOS
Dilatação da raiz da aorta	Nenhum	60-80%	Dissecção da aorta	Dissecção rara em crianças <10 anos de idade
Dilatação da artéria pulmonar	Nenhum	76%	Dissecção rara	Elemento de diagnóstico nas pessoas com <40 anos
Regurgitação mitral/prolapso/calcificação anular	Palpitações	52-68%	Arritmias	A regurgitação pode ser intermitente
	Dor no peito dispneia		Endocardite Disfunção ventricular	
Dilatação da aorta descendente	Nenhum		Dissecção da aorta	Raro na infância

LESÕES CARACTERÍSTICAS	SINTOMAS	FREQUÊNCIA	COMPLICAÇÕES	COMENTÁRIOS
Disfunção endotelial/elasticidade anormal da aorta	Nenhum	80-100%	Aumento da rigidez vascular	Pode contribuir para o risco de dissecação
Prolapso da válvula tricúspide	Nenhum, exceto se for grave	4% 36% 3 no tipo infantil	Pode progredir, exigindo reparação	Doença grave pouco frequente, exceto no tipo infantil
Disfunção do ventrículo esquerdo	Dispneia	Até 100%	Diastólica. Pode ser progressiva para disfunção sistólica	Pode ocorrer apesar de válvulas normais
	Redução da tolerância ao exercício	A gravidade varia		
Arritmias	Palpitações Colapso Dor no peito	Até 20-30%	Pode causar morte súbita	Associado a dilatação ventricular
Aneurisma da artéria coronária	Enfarte do miocárdio	<1%	Apenas descrito em adultos	
Defeito do septo atrial	Nenhum	4%	Pode necessitar de reparação cirúrgica	Mais comum do que na população normal

2.2.2 Sistema ocular

As alterações oculares são manifestações precoces e relevantes da SM podendo anteceder os sinais cardiovasculares. Entre elas, destaca-se a *ectopia lentis (EL)* — deslocação do cristalino — presente em cerca de 50 a 80% dos doentes, com maior incidência em crianças (63 a 75% antes dos 10 anos de idade) (Du et al., 2021).

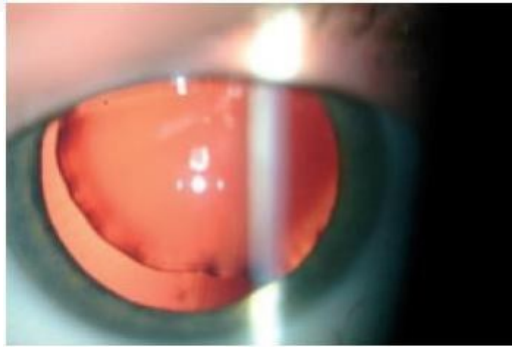


Figura 3 - Um olho afetado pela síndrome de Marfan com subluxação típica do cristalino na região superotemporal (Adaptado de *Konradsen & Zetterström, 2013*)

A EL resulta de alterações estruturais nas **zónulas ciliares**, ligamentos suspensores que conectam o corpo ciliar à região equatorial do cristalino. Estas estruturas são essenciais para manter o cristalino centrado e para transmitir as forças de contração do músculo ciliar durante o processo de acomodação visual. A **fibrilina-1**, componente fundamental das microfibrilas presentes nas zónulas, é crucial para a sua integridade. A deficiência ou fragilidade desta proteína, característica da SM, compromete a estabilidade das zónulas, sendo considerada a principal causa da EL nestes doentes (Milewicz et al., 2021b).

A ligação entre a EL e o gene *FBNI* foi confirmada por Jones et al. (2019), que demonstrou, em modelos murinos, que a inativação deste gene no epitélio ciliar leva ao desenvolvimento de EL a partir dos três meses de idade.

Além da EL, os indivíduos com SM apresentam uma maior prevalência de outras alterações oftalmológicas em comparação com a população geral, como o alongamento axial do globo ocular, redução da acuidade visual, córnea mais fina e plana (associada a astigmatismo), diminuição da pressão intraocular, hipoplasia da íris e anomalias da esclerótica e do segmento anterior (Jones et al., 2019; Milewicz et al., 2021b).

A **miopia** é a manifestação ocular menor mais comum, afetando entre 34 e 44% dos doentes, com início precoce e progressão rápida desde a infância (Marelli et al., 2023).

Um estudo conduzido por Konradsen & Zetterström (2013), com 51 pacientes suecos diagnosticados com SM segundo a nosologia de Ghent, realizou uma análise estatística descritiva das anomalias oculares associadas à síndrome. Os dados apresentados na tabela seguinte ilustram as principais características oftalmológicas observadas nesta população.

Tabela 2 - Características oculares dos olhos com síndrome de Marfan (número de olhos) (Adaptado de Konradsen & Zetterström, 2013)

CARATERÍSTICA (N)	PHAKIC (N = 77)	APHAKIC (N = 5)	PSEUDOPHAKIC (N = 20)	TOTAL (N = 102)
Amaurose	1		1	2
Ambliopia	2		1	3
Catarata	12			12
<i>Ectopia lentis</i>	31			31
<i>Ectopia pupillae</i>	2			2
Glaucoma	1	3	1	5
<i>Lens in vitreous</i>		2		2
Atrofia do nervo ótico	1			1
Descolamento da retina	1	2	1	4
Rutura da retina	1			1
Estrabismo	7		2	9

Graças a este estudo, podemos ver que a EL é uma condição comum em pacientes com SM e, portanto, destaca a sua importância para o diagnóstico.

2.2.3 Sistema musculoesquelético

As alterações músculo-esqueléticas constituem a terceira grande característica clínica da síndrome de Marfan (SM). Para além do seu valor diagnóstico, estas manifestações têm um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes, tornando-se cada vez mais relevantes à medida que a esperança de vida aumenta, graças à melhoria na gestão das complicações cardiovasculares (Pollock et al., 2021).

Estas manifestações são diversas e incluem deformidades da coluna vertebral e da parede torácica, alterações nos membros e articulações, bem como anomalias ósseas e neurológicas. A **escoliose** é uma das alterações mais frequentes, afetando cerca de 45% dos doentes, podendo estar associada a cifose, rotação vertebral, desvio lateral e aumento da distância inter-pedicular lombar (Andersen et al., 2022; Marelli et al., 2023; Pollock et al., 2021).

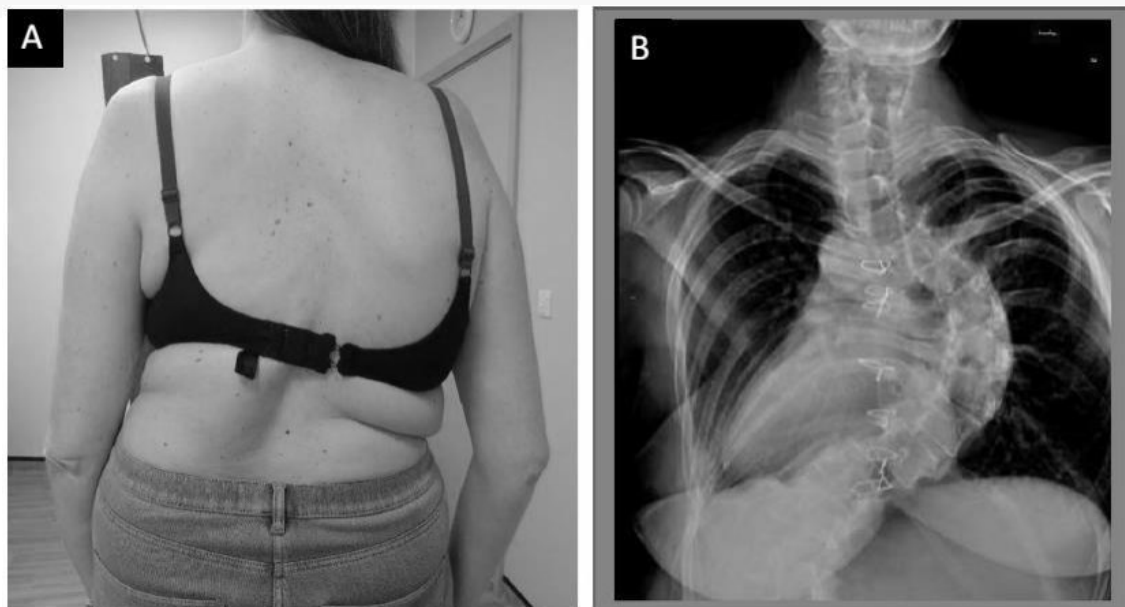


Figura 4 – A - Aspecto clínico B- Aspecto radiográfico (raios X) de escoliose grave num doente com síndrome de Marfan (Adaptado de Pollock et al., 2021)

As **deformidades torácicas**, como o *pectus excavatum* (peito em funil) e o *pectus carinatum* (peito em quilha), são observadas em aproximadamente 46% dos casos, sendo a correção cirúrgica frequentemente considerada, sobretudo em idade jovem (Andersen et al., 2022).

Nas extremidades, o **pé plano** é a alteração mais comum, presente em cerca de 39% dos doentes. A **aracnodactilia**, caracterizada por dedos longos e finos, é uma das manifestações fenotípicas mais visíveis e pode ser objetivada através dos sinais de Walker–Murdoch (sinal do pulso) e de Steinberg (sinal do polegar), ambos incluídos na nosologia de Ghent (Zeigler et al., 2021).

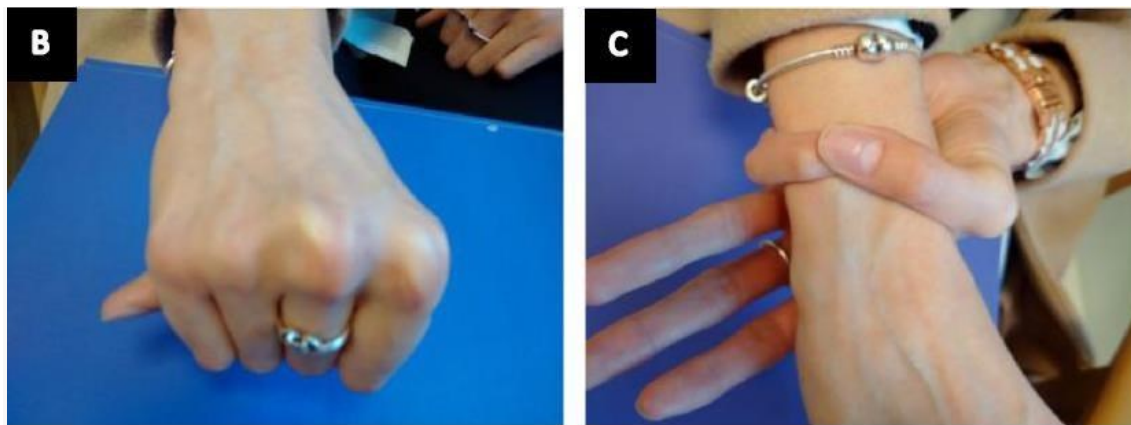


Figura 5 - Sinal do polegar (Steinberg), com a falange distal do polegar a ultrapassar a margem ulnar (B). Sinal do pulso (Walker–Murdoch), com o polegar a cobrir completamente a unha do dedo mindinho (C). (Adaptado de Pollock et al., 2021)

A **hiperlaxidez articular** é frequente e pode também ser observada noutras síndromes relacionadas, como a de Loeys-Dietz. A limitação da extensão do cotovelo, por exemplo, contribui com um ponto para a pontuação sistémica da nosologia de Ghent-2. Estas alterações articulares podem comprometer a mobilidade funcional e exigir acompanhamento especializado (Milewicz et al., 2021b; Pollock et al., 2021).

A **ectasia dural**, caracterizada pelo alargamento do saco dural que envolve a medula espinal, é uma das manifestações radiológicas mais específicas da SM, presente em mais de 80% dos casos. Está associada a sintomas como dor lombar crónica e cefaleias posturais, sendo considerada um critério diagnóstico importante na revisão de Ghent de 2010 (Marelli et al., 2023; Zeigler et al., 2021).

Em termos ósseos, observa-se uma maior incidência de fraturas em crianças e adolescentes com SM, frequentemente associada a uma densidade mineral óssea reduzida (Marelli et al., 2023).

Um estudo nacional conduzido por Andersen et al. (2022) revelou que mais de metade dos doentes com SM foram diagnosticados com patologia músculo-esquelética antes dos 60 anos, sendo frequente a necessidade de intervenção cirúrgica. Além disso, os autores sugerem uma possível correlação entre a gravidade das alterações músculo-esqueléticas e a idade de início da dissecção aórtica — quanto mais graves as alterações, mais precoce tende a ser a dissecção.

Devido à visibilidade do fenótipo esquelético, estas manifestações são frequentemente o primeiro sinal que leva à suspeita clínica da síndrome (Pollock et al., 2021). Dada a sua

complexidade e impacto funcional, recomenda-se uma abordagem multidisciplinar, com envolvimento de ortopedistas desde o diagnóstico até ao tratamento (Marelli et al., 2023).

2.3 Transmissão genética

A SM apresenta um padrão de hereditariedade **autossómico dominante**, o que significa que cada filho de um indivíduo afetado tem 50% de probabilidade de herdar a mutação patogénica, independentemente do sexo (Marelli et al., 2023).

A maioria dos casos (cerca de 75%) resulta da **transmissão hereditária** de um dos progenitores afetados. No entanto, aproximadamente 25% dos casos correspondem a **mutações de novo**, ou seja, alterações genéticas que surgem espontaneamente e não são herdadas (Marelli et al., 2023).

Casos mais raros, representando cerca de 0,5%, envolvem **mutações homozigóticas ou heterozigóticas compostas** no gene *FBNI*, o que pode estar associado a fenótipos mais graves (Marelli et al., 2023).

A SM é uma condição com **penetrância completa e dependente da idade**, o que significa que a maioria dos indivíduos portadores da mutação acabará por desenvolver manifestações clínicas ao longo da vida. No entanto, a doença apresenta uma **variabilidade fenotípica significativa**, tanto entre diferentes famílias (interfamiliar) como dentro da mesma família (intrafamiliar) (Milewicz et al., 2021b).

Esta variabilidade traduz-se em diferenças na idade de início, nos órgãos afetados e na gravidade das manifestações clínicas, mesmo entre indivíduos com a mesma mutação genética (Marelli et al., 2023). Fatores como **imprinting genómico, modificações epigenéticas e influências ambientais** contribuem para essa heterogeneidade fenotípica (Marelli et al., 2023).

3. Diagnóstico da Síndrome de Marfan

O diagnóstico precoce da síndrome de Marfan é essencial para garantir um acompanhamento clínico regular e eficaz, com o objetivo de minimizar o risco de complicações graves e permitir intervenções atempadas. Além disso, é crucial distinguir

a SM de outras patologias com manifestações semelhantes, a fim de evitar diagnósticos errôneos na ausência de critérios clínicos conclusivos (Pollock et al., 2021).

3.1 Critérios Clínicos

O diagnóstico fundamenta-se em critérios clínicos que se têm aprimorado ao longo dos anos, refletindo avanços na compreensão da doença (Pollock et al., 2021).

Historicamente, três principais nosologias foram estabelecidas pela comunidade científica para aprimorar a classificação da SM: a nosologia de Berlim, formalizada em 1988; a nosologia de Ghente, introduzida em 1996 (Ghent-1); e a versão revista da nosologia de Ghente, publicada em 2010 (Ghent-2) (Kodolitsch et al., 2015).

A nosologia de Berlim representou o primeiro esforço internacional na padronização diagnóstica da SM, baseando-se exclusivamente em critérios clínicos para auxiliar os profissionais de saúde. No entanto, com o tempo, identificaram-se limitações, especialmente em pacientes com histórico familiar da doença, mas sem manifestações clínicas específicas ou a mutação genética associada (Loeys et al., 2010a).

Já a nosologia de Ghente, na sua versão original, estabelecia o diagnóstico com base na presença de pelo menos duas manifestações maiores em diferentes sistemas orgânicos, complementadas por uma manifestação menor num terceiro sistema. A identificação de uma mutação patogénica no gene *FBN1* ou um histórico familiar de primeiro grau compatível, permitia flexibilizar esses critérios, exigindo apenas uma manifestação maior e outra menor em distintos sistemas para confirmação diagnóstica. Essa abordagem demonstrou elevada especificidade na identificação de portadores da mutação *FBN1* (Loeys et al., 2010a; Pollock et al., 2021).

Com o intuito de superar desafios relacionados aos critérios diagnósticos iniciais, incluindo a sua aplicabilidade em crianças e a necessidade de exames complementares dispendiosos, a nosologia de Ghente foi revista em 2010. Essa versão reformulada enfatiza a variabilidade fenotípica da síndrome e a crescente complexidade do diagnóstico diferencial (Loeys et al., 2010a).

A nosologia revista confere maior peso às manifestações cardiovasculares, reconhecendo o aneurisma ou a dilatação da raiz da aorta e a ectopia do cristalino como critérios centrais. A presença simultânea dessas duas manifestações pode, por si só, ser suficiente para estabelecer o diagnóstico da SM (Kodolitsch et al., 2015).

A. Na ausência de antecedentes familiares

Tabela 3 - Critérios de diagnósticos da síndrome de Marfan (Nosologia de Ghent-2) na ausência de antecedentes familiares. (Adaptado de Kodolitsch et al., 2015)

Nº	CRITÉRIOS CLÍNICOS	CONCLUSÃO DIAGNÓSTICA
1	Dilatação da raiz da aorta (Z-score ≥ 2) e <i>ectopia lentis</i>	Síndrome de Marfan (*)
2	Dilatação da raiz da aorta (Z-score ≥ 2) e mutação causal no gene <i>FBNI</i>	Síndrome de Marfan
3	Dilatação da raiz da aorta (Z-score ≥ 2) e pontuação sistêmica ≥ 7	Síndrome de Marfan (*)
4	<i>Ectopia lentis</i> e mutação causal no gene <i>FBNI</i> , com dilatação da aorta conhecida	Síndrome de Marfan

B. Na presença de antecedentes familiares

Tabela 4 - Critérios de diagnósticos da síndrome de Marfan (Nosologia de Ghent-2) na presença de antecedentes familiares. (Adaptado de Kodolitsch et al., 2015)

Nº	CRITÉRIOS CLÍNICOS	CONCLUSÃO DIAGNÓSTICA
5	<i>Ectopia lentis</i> e antecedentes familiares de síndrome de Marfan	Síndrome de Marfan
6	Pontuação sistêmica ≥ 7 e antecedentes familiares de síndrome de Marfan	Síndrome de Marfan (*)
7	Dilatação da raiz da aorta (Z-score ≥ 2 se > 20 anos, ≥ 3 se < 20 anos) e antecedentes familiares	Síndrome de Marfan (*)

(*) Na ausência de sinais distintivos de outras síndromes (Loeys–Dietz, Shprintzen–Goldberg, Ehlers–Danlos vascular) e após exclusão genética, se necessário (TGFBR1/2, COL3A1, entre outros).

A dilatação da raiz da aorta e a dissecção aórtica são consideradas manifestações críticas, sendo a sua identificação fundamental para a prevenção de complicações fatais. O diâmetro aórtico, especialmente quando excede os 5 cm, é um parâmetro determinante na indicação de cirurgia profilática. A utilização do *Z score* permite uma avaliação mais personalizada, considerando fatores como idade e estatura do paciente (Milewicz et al., 2021b; Zeigler et al., 2021).

Embora não obrigatório, o teste genético do gene *FBN1* contribui para um diagnóstico mais preciso, especialmente quando os sinais clínicos são ambíguos, e possibilita o rastreio em cascata dentro das famílias (Loeys et al., 2010a; Zeigler et al., 2021).

A criação de um *score* sistémico permite avaliar o envolvimento multissistémico da síndrome, além das manifestações principais. As alterações musculoesqueléticas, apesar de menos graves do que as complicações cardiovasculares e oculares, costumam ser os primeiros sinais identificados e têm um impacto relevante na qualidade de vida dos pacientes (Pollock et al., 2021).

Kodolitsch et al. (2015) elaboraram um quadro resumo dos escores das manifestações sistémicas da nosologia de Ghent-2.

A. Escala esquelética (características 1–8)

Tabela 5 - Escala esquelética das manifestações sistémicas da nosologia de Ghent-2 (Adaptado de Kodolitsch et al., 2015)

Nº	CRITÉRIOS CLÍNICOS	CONCLUSÃO DIAGNÓSTICA
1	Sinal do punho e do polegar	3
	Sinal do punho ou do polegar	1
2	<i>Pectus carinatum</i>	2
	<i>Pectus excavatum</i> ou assimetria torácica	1
3	Deformação do retropé (hindfoot)	2
	Pé plano (pes planus)	1

Nº	CRITÉRIOS CLÍNICOS	CONCLUSÃO DIAGNÓSTICA
4	<i>Protrusio acetabuli</i>	2
5	Rácio segmento sup./inf. diminuído e relação braço/estatura aumentada, sem escoliose grave	1
6	Escoliose ou cifose torácico-lombar	1
7	Extensão reduzida do cotovelo	1
8	≥ 3/5 sinais faciais típicos*	1

* Dolicocefalia, fendas palpebrais inclinadas para baixo, enoftalmia, retrognatia e hipoplasia malares

B. Pontuação não esquelética (características 9–13)

Tabela 6 - Escala não esquelética das manifestações sistêmicas da nosologia de Ghent-2, (Adaptado de Kodolitsch et al., 2015)

Nº	CARACTERÍSTICA	PONTOS
9	Pneumotórax espontâneo	2
10	Estrias cutâneas (<i>striae</i>)	1
11	Miopia > 3 dioptrias	1
12	Prolapso da válvula mitral (todos os tipos)	1
13	Ectasia dural	2

O score sistémico na nosologia de Ghent-2 é calculado com base em 13 características sistêmicas, podendo atingir um máximo de 20 pontos. Estas características estão divididas em dois grupos principais:

- **Score esquelético:** Inclui as características numeradas de 1 a 8, relacionadas com o sistema musculoesquelético.
- **Score não esquelético:** Abrange as características numeradas de 9 a 13, associadas a outros sistemas do organismo.

Esta divisão facilita a avaliação do impacto multissistémico da síndrome e contribui para um diagnóstico mais preciso.

3.2 Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da SM é um processo essencial para distinguir esta condição de outras síndromes com manifestações semelhantes, mas que apresentam causas e características únicas. Algumas das principais síndromes a considerar incluem:

Síndrome de Loeys-Dietz (SLD)

- Doença hereditária do tecido conjuntivo com transmissão autossômica dominante.
- Associada a mutações em genes da via de sinalização do TGF- β (TGFB1, TGFB2, SMAD2, SMAD3, TGFB2 e TGFB3).
- Apresenta semelhanças com a SM, mas tende a evoluir de forma mais agressiva, com dissecções aórticas ocorrendo em idades mais jovens e em diâmetros menores.
- Características distintivas incluem hipertelorismo, úvula bífida, fenda palatina, tortuosidade arterial e aneurismas da aorta.
- Diagnóstico baseado em exames de imagem (TC/RM) e testes genéticos (Lovato et al., 2024; Nistri et al., 2021).

Síndrome da Ectopia Lentis (SEL)

- Caracteriza-se pela deslocação do cristalino (*ectopia lentis*), juntamente com algumas características esqueléticas semelhantes à SM.
- Difere da SM pela ausência de dilatação significativa da raiz aórtica.
- Pode ser causada por mutações nos genes FBN1, LTBP2 ou ADAMTSL4.
- O teste genético é essencial para determinar o gene responsável (Loeys et al., 2010a).

Fenótipo MASS

- Caracterizado por miopia, prolapso da válvula mitral (PVM), dilatação aórtica ligeira e não progressiva ($Z < 2$), manifestações esqueléticas e estrias cutâneas.
- Difere da SM pela ausência de ectopia lentis e pela dilatação aórtica abaixo do limiar diagnóstico.
- Geralmente apresenta um escore sistêmico entre 5 e 7 pontos na nosologia de Ghent-2 (Loeys et al., 2010a).

Síndrome de Shprintzen-Goldberg (SSG)

- Compartilha com a SM características como deformações torácicas, escoliose e aracnodactilia.
- Difere pela presença de craniossinostose e atraso no desenvolvimento mental.
- Associada a mutações no gene SKI, embora mutações no gene FBN1 tenham sido identificadas em casos raros.
- Traços craniofaciais específicos (exoftalmia, fendas palpebrais oblíquas para baixo, hipoplasia maxilares e mandibular) auxiliam na diferenciação (Du et al., 2021; Loeys et al., 2010a).

Síndrome de Ehlers-Danlos Vascular (SEDv)

- Caracterizada por pele fina, translúcida e frágil, equimoses fáceis e cicatrizes distróficas.
- Apresenta semelhanças com a SM ao nível vascular e esquelético.
- Associada a mutações no gene COL3A1, com um risco elevado de rotura arterial (Loeys et al., 2010a).

Síndrome de Weill-Marchesani (SWM)

- Compartilha com a SM a *ectopia lentis*.
- Difere por apresentar características opostas, como braquidactilia, rigidez articular e baixa estatura.
- Outras características incluem microsferofakia (cristalino pequeno e espesso) e câmara anterior ocular pouco profunda.
- Pode ter origem autossómica dominante (FBN1) ou recessiva (ADAMTS10) (Loeys et al., 2010a).

Aracnodactilia Contráctil Congénita (ACC)

- Caracteriza-se por aracnodactilia e escoliose, tal como a SM.
- Distingue-se pela presença de orelhas enrugadas.
- Casos raros apresentam dilatação aórtica.
- Causada por mutação no gene FBN2 (Loeys et al., 2010a).

Tabela 7 - Diagnóstico diferencial da SM. (Adaptado de Loeys et al., 2010a)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	GENE	CARACTERÍSTICAS DISCRIMINATÓRIAS
SLD	TGFBR1/2	Úvula bífida/fenda palatina, tortuosidade arterial, hipertelorismo, aneurismas difusos da aorta e artérias, craniossinostose, pé torto congénito, instabilidade da coluna cervical, pele fina e aveludada, facilidade para equimoses.
SSG	FBN1 and other	Craniossinostose, atraso mental
ACC	FBN2	Orelhas enrugadas, contraturas
SWM	FBN1 and ADAMTS10	Microsferofacia, braquidactilia, rigidez articular
SEL	FBN1 LTBP2 ADAMTSL4	Ausência de dilatação da raiz aórtica
Homocistinúria	CBS	Trombose, atraso mental
Síndrome familiar de aneurisma da aorta torácica (SFAT)	TGFBR1/2, ACTA2	Ausência de características esqueléticas marfanóides, livedo reticular, flóculos na íris
Síndrome familiar de aneurisma da aorta torácica (SFAT) com válvula aórtica bicúspide (VAB)		
Síndrome familiar de aneurisma da aorta torácica (SFAT) com	MYH11	

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	GENE	CARACTERÍSTICAS DISCRIMINATÓRIAS
persistência do canal arterial (PCA)		
Síndrome da tortuosidade arterial (STA)	SLC2A10	Tortuosidade arterial generalizada, estenose arterial, dismorfismo facial
SED (tipos vascular, valvular e cifoescoliótico)	COL3A1, COL1A2, PLOD1	Aneurisma de artéria de tamanho médio, insuficiência valvular grave, pele translúcida, cicatrizes distróficas, características faciais.

Em conclusão, o diagnóstico diferencial da SM constitui um processo rigoroso, baseado numa avaliação clínica minuciosa, complementada por imagiologia dirigida e análise genética. Este processo é fundamental para estabelecer um diagnóstico preciso e assegurar uma abordagem terapêutica e um seguimento adequados aos riscos específicos associados a cada patologia. (Kodolitsch et al., 2015; Loeys et al., 2010a)

3.3 Análise genética e Diagnóstico Pré-natal

Estão disponíveis painéis de testes genéticos que incluem o gene *FBNI* e outros genes associados (*TGFBR1*, *TGFBR2*, *TGFB2*, *TGFB3*, *SMAD3*), utilizando técnicas como o sequenciamento de nova geração, permitindo assim confirmar com maior precisão o diagnóstico correto. (Milewicz et al., 2021b; Takeda et al., 2016)

As mutações no gene *FBNI* podem ser de vários tipos, nomeadamente mutações do tipo *missense*, *nonsense*, mutações nos locais de splicing (*splice site*), deslocamentos da grelha de leitura (*frameshift*) e deleções. (Takeda et al., 2016)

Uma vez identificado uma variante causal num membro da família com diagnóstico confirmado, é recomendado o rastreio em cascata (*cascade screening*) nos restantes membros da família. Este rastreio direcionado é, em geral, menos dispendioso e mais rápido do que um rastreio baseado num painel genético alargado (Zeigler et al., 2021).

Os testes genéticos devem ser considerados no contexto clínico apropriado, mas não são obrigatórios antes de determinadas intervenções cirúrgicas, caso o diagnóstico clínico seja já claro (Zeigler et al., 2021);

O diagnóstico pré-natal da SM é raro e ocorre mais frequentemente na sua forma neonatal. De facto, na maioria dos casos, a SM é diagnosticada após a adolescência. O diagnóstico pré-natal baseia-se em duas abordagens principais: a ecocardiografia fetal e os testes genéticos moleculares. O diagnóstico pré-natal baseia-se em duas abordagens principais: a ecocardiografia fetal e os testes genéticos moleculares (Gavilán et al., 2011).

A ecocardiografia fetal permite suspeitar ou diagnosticar a forma neonatal da SM antes do nascimento, nomeadamente pela identificação de malformações cardiovasculares precoces (cardiomegalia, dilatação dos grandes vasos, válvulas atrioventriculares displásicas). Estas anomalias podem ser detetadas por vezes a partir das 21 semanas, mas, na maioria dos casos, são identificadas mais tardiamente, durante o terceiro trimestre da gravidez. Embora a ecografia possa também identificar outros sinais, como aracnodactilia, membros longos ou contraturas articulares, são as alterações cardíacas que são consideradas essenciais (Gavilán et al., 2011; Lee et al., 2007; Lopes et al., 2006; Wang et al., 2020).

Assim que uma mutação causal é identificada num membro da família, ou quando existem fortes suspeitas com base na ecocardiografia, o diagnóstico pré-natal pode ser confirmado por análise genética. O processo envolve geralmente a recolha de amostras por métodos invasivos, como a biópsia de vilosidades coriônicas ou a amniocentese, com o objetivo de identificar a mutação específica no gene *FBNI* (Gavilán et al., 2011; Lopes et al., 2006).

A forma neonatal da SM (SMn) está frequentemente associada a um prognóstico desfavorável, com a maioria dos indivíduos afetados a falecer durante o primeiro ano de vida, sendo a sobrevivência para além dos 24 meses muito rara. A SMn representa a extremidade mais severa do espectro fenotípico desta síndrome (Gavilán et al., 2011; Milewicz et al., 2022).

Para casais que planeiam uma gravidez, o diagnóstico genético pré-implantatório é uma opção que pode ser discutida durante o aconselhamento genético pré-concepcional. Este permite testar geneticamente embriões gerados *in vitro*, de forma a transferir para o útero apenas embriões não afetados pela mutação (Marelli et al., 2023).

4. Manifestações oro faciais

Múltiplas anomalias orofaciais e dentárias são frequentemente observadas em indivíduos com SM. O reconhecimento destas manifestações pelos médicos dentistas é crucial, pois

pode permitir a orientação do paciente para um diagnóstico precoce e uma abordagem multidisciplinar adequada. (Bostancı et al., 2017)

4.1 Características craniofaciais

4.1.1 Dolicocefalia

A dolicocefalia caracteriza-se por um crânio alongado, cuja dimensão antero-posterior é maior do que a transversal. Esse termo também descreve um rosto longo e estreito (Kodolitsch et al., 2015).

Segundo a literatura, 43% dos indivíduos apresentam essa característica, embora seu desenvolvimento possa ser menos evidente em pacientes mais jovens (Johnson et al., 2019).

Uma possível explicação, proposta por De Coster et al. (2002), sugere que o crescimento das suturas da base do crânio é reduzido em pacientes com SM, o que limita seu potencial de desenvolvimento. Esse crescimento reduzido resulta num aumento da altura facial anterior, contribuindo para o formato alongado do rosto (Cervino et al., 2020).

Além disso, a aparência estreita do rosto pode estar relacionada com a hipoplasia malar, uma característica frequentemente associada à SM (Johnson et al., 2019). A hipoplasia malar refere-se a um subdesenvolvimento ou achatamento dos ossos malares (maças do rosto). Essa característica é mencionada como um dos cinco traços faciais da nosologia de Ghent-2 (Loeys et al., 2010a).

Assim, tanto a dolicocefalia quanto a hipoplasia malar contribuem para o perfil facial típico dos pacientes com SM.

4.1.2 Palato em ogiva

A presença de uma abóbada palatina muito arqueada é uma característica frequente na SM, sendo por vezes descrita como profunda ou em forma de V (Cervino et al., 2020).

Essa conformação palatina tende a ser estreita devido à constrição maxilar frequentemente observada (Mallineni et al., 2012).

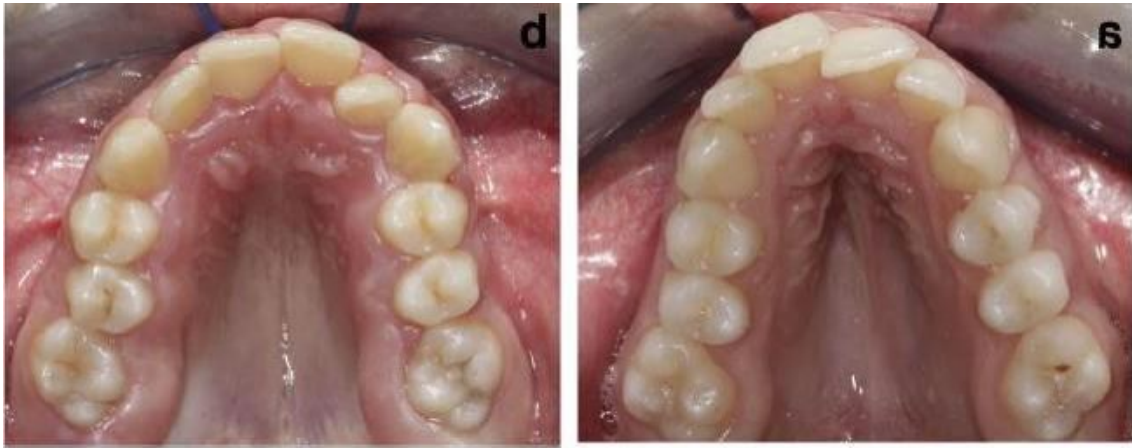


Figura 6 - Fotografias intraorais de palatos em doentes com síndrome de Marfan. (Adaptado de Laganà et al., 2019)

Estudos baseados em análise morfométrica geométrica 3D, confirmam reduções significativas no plano transversal e uma profundidade palatina acentuada em indivíduos com SM, em comparação com grupos de controlo. Além disso, verificou-se que a profundidade e a constrição da abóbada palatina tendem a agravar-se com a idade, particularmente durante a transição entre a dentição mista e a permanente (Laganà et al., 2019).

Esta morfologia palatina específica está incluída na nosologia de Ghent revista como uma característica menor que contribui para a pontuação sistémica da condição (Kodolitsch et al., 2015). Adicionalmente, um palato alto e estreito pode aumentar a resistência das vias nasais e ser um fator predisponente para a síndrome de apneia obstrutiva do sono. A respiração oral, frequentemente adotada como mecanismo compensatório, pode influenciar a posição da cabeça e o desenvolvimento facial (Utreja & Evans, 2008).

4.1.3 Anomalias oclusais

Em pacientes com SM, a má oclusão de Classe II segundo a classificação de Angle é uma característica craniofacial frequentemente observada. Esta condição descreve uma

relação anômala entre as arcadas dentárias, na qual a mandíbula se encontra posicionada posteriormente em relação ao maxilar superior. Um estudo observou má oclusão de Classe II em 40% dos pacientes com SM (Johnson et al., 2019).

Geralmente, essa má oclusão está associada a uma retrognatia mandibular, podendo também ocorrer em conjunto com retrognatia maxilar. A cefalometria tem permitido quantificar essas alterações esqueléticas: considera-se retrognatia maxilar quando o ângulo SNA é inferior a 80° , e retrognatia mandibular quando o ângulo SNB é inferior a 78° (Tsang et al., 2013).

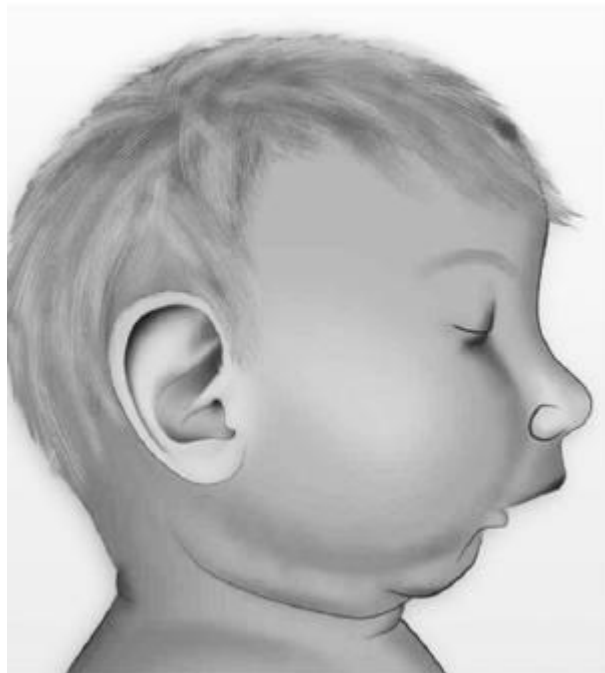


Figura 7 – *Retrognatia* (Adaptado de Alam et al., 2022).

Essa característica também contribui para a pontuação sistêmica na nosologia de Ghent-2 (Kodolitsch et al., 2015). Além disso, *macrognatia* foi identificada como um achado relevante em alguns pacientes (Tinkle et al., 2023).

A estreiteza maxilar e palatina, aliadas às discrepâncias no posicionamento das arcadas dentárias, frequentemente resulta em apinhamento dentário severo. Essa condição pode vir acompanhada de alterações no número de dentes, como dentes supranumerários ou agenésia dentária (Jenabzadeh et al., 2024; Laganà et al., 2019). A agenésia dentária pode

manifestar-se como anodontia parcial ou hipodontia, enquanto que a presença de dentes supranumerários (hiperdontia) também é observada. Em casos raros, alguns indivíduos podem apresentar simultaneamente hipodontia e hiperdontia — condição conhecida como hiperhipodontia — evidenciando a complexidade das anomalias dentárias associadas à síndrome de Marfan (Mallineni et al., 2012).

Além disso, um excesso de overjet, overbite, mordida aberta e mordida cruzada são características comuns da síndrome. (Utreja & Evans, 2008)

4.1.4 Anomalias articulares

Os distúrbios da articulação temporomandibular (ATM) são significativamente mais frequentes em pacientes com SM do que na população geral. De acordo com um estudo realizado por Jenabzadeh et al. (2024), mais de metade dos participantes relataram hábitos como apertar ou ranger os dentes, além de dor, em pelo menos um dos músculos mastigatórios.

Esses distúrbios são amplificados pela deformação articular e pela hiperlaxidão ligamentar, características comuns na SM. Como consequência, os pacientes podem apresentar bloqueio articular ao realizar uma grande abertura bucal, dor durante a mastigação e estalidos ao abrir a boca.

A prevalência de disfunção articular foi observada em 51,6% dos casos, enquanto 24,2% dos pacientes apresentaram subluxação mandibular (Jenabzadeh et al., 2024). Além disso, os pacientes frequentemente relatam movimentos mandibulares dolorosos ou limitados, especialmente durante a mastigação (39,5%), na abertura bucal (27,6%) e no fechamento da boca (7,9%). A dor na região do ângulo mandibular é a manifestação mais comum, afetando 50% dos indivíduos avaliados (Jenabzadeh et al., 2024).

4.1.5 Anomalias dentárias:

4.1.5.1 Anomalia de estrutura e de forma

Têm sido regularmente relatadas anomalias morfológicas, nomeadamente dentes longos e estreitos, por vezes associados a microdontia (Bauss et al., 2008).

Foram igualmente descritos casos de displasia dentária, refletindo uma formação anómala das estruturas dentárias (Bostancı et al., 2017).

4.1.5.2 Esmalte e Dentina

As anomalias do esmalte são frequentemente observadas em pacientes com SM, manifestando-se como defeitos de mineralização ou hipoplasia, que podem resultar em manchas ou alterações de coloração (Bauss et al., 2008; Galletti et al., 2019; Tsang et al., 2013).

Histologicamente, também foram relatadas alterações na dentina, incluindo casos de dentinogénese imperfeita, uma condição que compromete a formação adequada da dentina. A regulação alterada do fator de crescimento TGF β , essencial para a formação dentária, pode estar envolvida na origem dessas anomalias.

A incidência de cáries parece estar aumentada em alguns pacientes com SM, sendo associada à hipoplasia do esmalte, à dificuldade na higiene oral devido ao apinhamento dentário e ao acesso limitado aos cuidados de saúde oral (Laganà et al., 2019). No entanto, diversos estudos, incluindo meta-análises, não identificaram diferenças significativas no índice CPO-D entre pacientes com SM e indivíduos controle (Galletti et al., 2019; Staufenbiel et al., 2013).

Uma revisão sistemática concluiu que a SM não parece estar associada a uma maior prevalência de cáries (Galletti et al., 2019).

4.1.5.3 Deformação radicular

As deformações das raízes dentárias são achados frequentes em pacientes com SM, caracterizando-se por distorção radicular, que pode ser acentuada em alguns casos. Foram relatados quadros clínicos com fragmentos radiculares dilacerados, evidenciando a complexidade dessas anomalias (Campos França et al., 2016; Morales-Chávez & Rodríguez-López, 2010).

Essas alterações podem comprometer simultaneamente a forma, a direção e a estrutura das raízes, tornando os tratamentos endodônticos e ortodônticos mais desafiadores. A presença de raízes deformadas pode dificultar procedimentos como extrações dentárias, tratamentos de canal e movimentação ortodôntica, exigindo abordagens especializadas para minimizar riscos e otimizar resultados.

4.1.5.4 Anomalias pulpares

As alterações morfológicas da câmara pulpar são frequentemente relatadas em pacientes com SM, incluindo obliteração parcial ou total, que pode ocorrer de forma generalizada (Galletti et al., 2019). Essas modificações estruturais podem comprometer a funcionalidade da polpa dentária e dificultar procedimentos endodônticos.

Além disso, calcificações pulpares (ou cálculos pulpares) são observadas com prevalência crescente com a idade. Estudos indicam que a obliteração pulpar foi identificada em 7,9% dos dentes de pacientes com SM, em contraste com apenas 0,1% nos indivíduos do grupo de controle (Bauss et al., 2008).

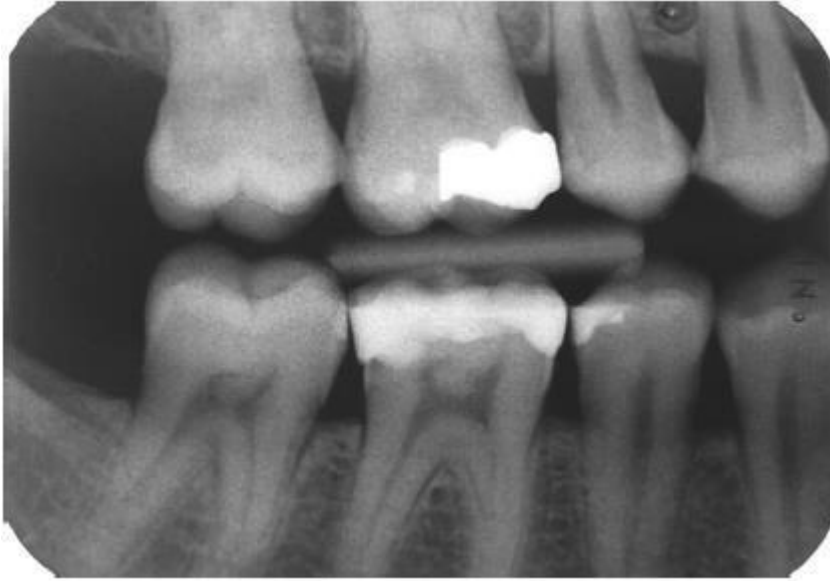


Figura 8 - Classificação das calcificações pulpares. Estão presentes cálculos pulpares em ambos os molares mandibulares, e ambos os molares da maxila apresentam obliteração pulpar. (adaptado de Bauss et al., 2008)

Essas anomalias podem estar associadas a alterações na formação dentinária, redução do fluxo vascular pulpar ou fatores genéticos específicos da SM. Como consequência, podem complicar tratamentos endodônticos e aumentar o risco de complicações ortodônticas, como necrose pulpar (Bilodeau, 2010; Cervino et al., 2020).

4.2 Doença periodontal

Alguns estudos relataram uma maior incidência e gravidade da periodontite em pacientes com SM, quando comparados com grupos de controle. Por exemplo, um estudo japonês conduzido por Suzuki et al. (2015) revelou que os pacientes com SM apresentavam uma incidência mais elevada de periodontite e uma forma significativamente mais grave da doença, com um número inferior de dentes remanescentes e profundidades de sondagem mais acentuadas em comparação com os indivíduos do grupo controle.

No entanto, outros estudos apresentaram resultados contraditórios ou concluíram que os pacientes com SM não demonstravam, necessariamente, uma suscetibilidade acrescida à periodontite severa (Umezawa et al., 2022).

Uma meta-análise concluiu que, embora tenham sido encontradas diferenças estatisticamente significativas no que respeita ao sangramento à sondagem e à profundidade das bolsas periodontais, a SM não estava associada a um «agravamento do estado geral de saúde oral» (Galletti et al., 2019).

Outro estudo verificou que a prevalência de periodontite era semelhante entre os grupos com SM e o grupo controlo, mas que os pacientes com SM apresentavam parâmetros periodontais mais desfavoráveis, nomeadamente maior profundidade de sondagem, recessão gengival, nível de inserção clínica e índice de placa (Galletti et al., 2022).

A inflamação gengival é frequentemente reportada. Um estudo descreveu uma maior presença de placa bacteriana e uma inflamação generalizada na cavidade oral em pacientes com SM, com um índice médio de placa de 59% e um sangramento à sondagem de 36% em indivíduos jovens com SM (Venza et al., 2019).

A fibrilina-1 é um componente essencial nas fibras elásticas do ligamento periodontal (LP) (Alam et al., 2022).

A deficiência ou disfunção dessa proteína compromete a integridade do LP, tornando os tecidos periodontais mais suscetíveis à destruição (Alam et al., 2022).

Além disso, foi detetada uma ativação exacerbada das vias de sinalização do TGF- β em níveis elevados na saliva e no soro de pacientes com periodontite. Esta desregulação poderá contribuir de forma significativa para os processos inflamatórios e destrutivos do periodonto (Galletti et al., 2022)

Outro fator importante a considerar é a ação das metaloproteinases da matriz, nomeadamente MMP2, MMP9 e MMP13, cuja atividade é estimulada pela fibrilina-1. O aumento dos níveis de MMP13 detetados no fluido gengival sugere um papel relevante na degradação acentuada da matriz periodontal (Galletti et al., 2022).

Além disso, a composição microbiótica oral dos pacientes com SM apresenta características específicas, como uma maior presença de *Actinomyces* e *Rothia* nos

pacientes com dilatação aórtica, enquanto o *Fusobacterium* se encontrava mais abundante nos pacientes sem dilatação.

A colonização dos tecidos periodontais por bactérias periodonto-patogénicas pode desencadear processos inflamatórios que contribuem para a disfunção do tecido conjuntivo (Ordaz-Robles et al., 2025).

5. Abordagem odontológica no paciente com SM

5.1 Colaboração interdisciplinar

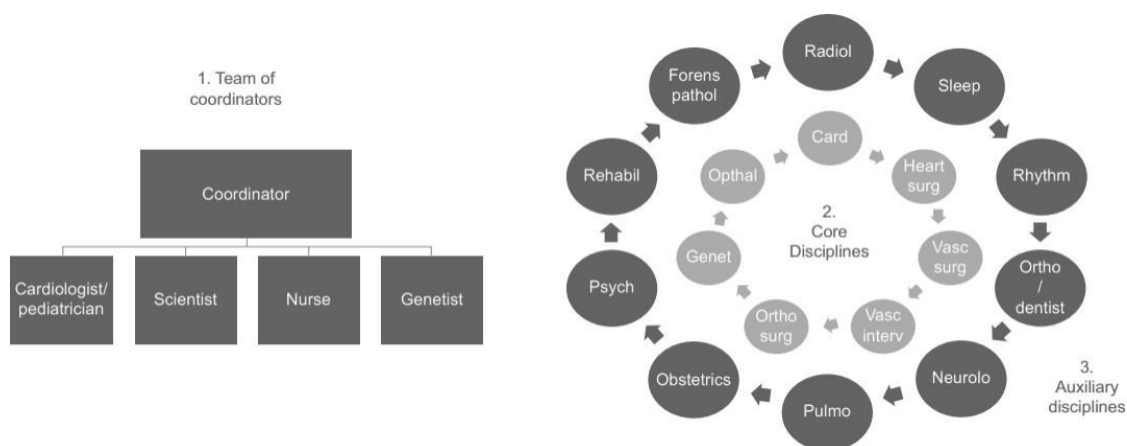
“O doente com Síndrome de Marfan, dada a amplitude dos sintomas, tem de ser tratado por uma equipa multidisciplinar.” (Bollero et al., 2017).

Pacientes com SM exigem cuidado integrado. O médico dentista deve manter contato próximo com cardiologistas, ortodontistas, geneticistas e anestesistas. Uma abordagem clínica adequada requer acompanhamento do cardiologista, especialmente antes de procedimentos invasivos, e interação com o ortodontista para tratamento precoce das más oclusões (Bollero et al., 2017; Tsang et al., 2013).

O objetivo principal desta abordagem multidisciplinar é maximizar o sucesso terapêutico, que pode ser dividido em três grandes dimensões:

- O **sucesso biológico**, que consiste em atingir os objetivos médicos (diagnóstico, prevenção, tratamento reabilitação e cuidados paliativos) – terapia correta.
- O **sucesso normativo**, que se baseia na conformidade com a autonomia do paciente, as diretivas médicas e as normas legais (realizar a terapia apropriada).
- O **sucesso emocional**, que depende da obtenção do apoio motivacional do paciente para a terapia (realizar a terapia que parece justa) (von Kodolitsch et al., 2016).

Para tal, pode-se tomar como exemplo o Centro de Marfan de Hamburg, que divide a equipa multidisciplinar em três componentes principais.



Abreviaturas:

Card - cardiologia;

Patol forense - patologia forense;

Genet - genética;

Cirurg cardíaca - cirurgia cardíaca;

Neurolo - neurologia;

Oftal - oftalmologia;

Orto - ortodontologia;

Cirurg orto - cirurgia ortodôntica;

Psic - psicologia;

Pulmo - pneumologia;

Radiol - radiologia;

Reabil - reabilitação;

Interv vasc - intervenção vascular;

Cirurg vasc - cirurgia vascular

Figura 9 - A estrutura do Centro Marfan de Hamburgo. (Adaptado de von Kodolitsch et al., 2016)

A **equipa de coordenadores** é geralmente composta por um cardiologista, um cientista, um enfermeiro e um geneticista. O seu papel é organizar e coordenar as ações de todos os outros membros da equipa. São responsáveis pelo acompanhamento global do tratamento e garantem também a interação fluida entre as diferentes disciplinas e os vários níveis de cuidados.

As **disciplinas fundamentais (core disciplines)** englobam os médicos diretamente envolvidos no diagnóstico e nas manifestações principais da síndrome. Incluem pediatras, cardiologistas pediátricos, cardiologistas, geneticistas humanos, cirurgiões cardíacos, cirurgiões vasculares, intervencionistas vasculares, cirurgiões ortopédicos, oftalmologistas e enfermeiros.

Por fim, existem as **disciplinas auxiliares**, que não participam diretamente na tomada de decisões globais, mas intervêm quando surgem problemas clínicos específicos. No entanto, muitos colaboram intensamente com a equipa principal para avaliar os critérios diagnósticos da SM. É o caso dos dentistas, ortodontistas, patologistas forenses, radiologistas, ritmólogos, pneumologistas, especialistas do sono, neurologistas, cirurgiões obstetras, psiquiatras/psicólogos e especialistas em reabilitação (von Kodolitsch et al., 2016).

Em resumo, a abordagem multidisciplinar na SM funciona através da estruturação de uma colaboração estreita entre diversos especialistas médicos e pessoal de apoio, coordenada por profissionais dedicados, de forma a fornecer cuidados abrangentes e personalizados que integrem os aspetos biológicos, normativos e emocionais da doença, mantendo o foco nas necessidades do paciente (von Kodolitsch et al., 2016).

5.2 Profilaxia da endocardite bacteriana

A profilaxia da endocardite infecciosa é complexa, uma vez que esta infeção pode ocorrer durante atividades quotidianas como escovar os dentes ou mastigar. Segundo as diretrizes do NICE (National Institute for Health and Care Excellence), os pacientes com valvulopatia adquirida com regurgitação, antecedentes de endocardite ou prótese valvular devem receber antibióticos profiláticos. No entanto, estas recomendações não preveem a antibioticoprofilaxia para procedimentos dentários, gastrointestinais, genitourinários ou respiratórios (Isekame et al., 2016).

Por outro lado, a American Heart Association (AHA) recomenda a profilaxia em pacientes com PVM, portadores de material protésico cirúrgico ou com antecedentes de endocardite, aquando da realização de procedimentos dentários ou cirurgias menores. Na população geral, a endocardite em pacientes assintomáticos com PVM é rara (0,48%). Contudo, em doentes com SM, estudos demonstram uma prevalência mais elevada, atingindo 13,4% aos 60 anos de idade (Isekame et al., 2016).

A Marfan Foundation, por isso, recomenda a profilaxia para pacientes com SM que apresentam regurgitação valvular, salientando a ausência de recomendações específicas para estes doentes de risco, devido à sua patologia do tecido conjuntivo (Isekame et al., 2016).

Assim, para procedimentos dentários invasivos que envolvam sangramento – como extrações, tratamentos periodontais (destartarizações e alisamentos radiculares) ou colocação de aparelhos ortodônticos – deve ser considerada a profilaxia antibiótica (Campos França et al., 2016; Morales-Chávez & Rodríguez-López, 2010).

Protocolos :

- **Amoxicilina:** 2 g por via oral, 1 hora antes da intervenção (crianças: 50 mg/kg).

- **Clindamicina** (alérgicos à amoxicilina): 600 mg por via oral, 1 hora antes (crianças: 20 mg/kg por via intravenosa); alternativas incluem cefazolina ou ceftriaxona (50 mg/kg por via IV ou IM).
- **Ampicilina**: 50 mg/kg por via IV ou IM para crianças incapazes de tomar medicação por via oral (Campos França et al., 2016).

5.3 Precauções específicas

De acordo com modelos animais portadores de mutação no gene **FBN1**, observou-se um atraso claro na cicatrização, o que sugere a necessidade de precauções adicionais quanto às técnicas utilizadas e ao tempo de manutenção das suturas em pacientes com SM (Handa et al., 2018).

Em doentes com SM, os tratamentos endodônticos são mais complexos devido à obliteração pulpar, calcificações e canais anómalos. A avaliação radiográfica é essencial para o planeamento destas intervenções. Os dentes obliterados devem ser acompanhados regularmente, e o tratamento endodôntico só deve ser considerado na presença de uma lesão periapical visível na radiografia (Bauss et al., 2008).

Uma higiene oral rigorosa é indispensável nos pacientes com SM. Para garantir uma higiene oral eficaz, é fundamental que os pacientes — ou os seus pais ou tutores — sejam devidamente formados, incentivados e motivados a adotar práticas adequadas de cuidado oral. Isso inclui o uso de escovas de dentes apropriadas (manuais ou elétricas), dentífricos com flúor, colutórios antibacterianos (clorhexidina), e eventualmente aplicações profissionais de verniz de flúor ou gel de flúor. A educação para a higiene oral, realizada diretamente no consultório dentário, assume particular importância, pois permite compensar as dificuldades específicas causadas pelas anomalias dentárias frequentemente observadas nestes pacientes. Como complemento, recomenda-se fortemente a realização regular de limpezas dentárias profissionais. Regra geral, estas devem ocorrer a cada seis meses, podendo ser mais frequentes consoante as necessidades individuais. Estas sessões de profilaxia permitem limitar a formação do biofilme bacteriano, reduzir a inflamação gengival e, conseqüentemente, diminuir o risco de complicações sistémicas (Bostancı et al., 2017; Venza et al., 2019).

A monitorização da saúde periodontal dos pacientes inclui uma avaliação rigorosa do estado gengival, do índice de placa, do sangramento à sondagem e da profundidade das bolsas periodontais. Este acompanhamento deve ser associado a tratamentos iniciais essenciais, como o alisamento radicular (Utreja & Evans, 2008; Venza et al., 2019).

Para a gestão dos distúrbios da articulação, a bibliografia destaca a falta de estudos específicos que demonstrem a eficácia das terapias dedicadas em pacientes com SM. Na ausência de dados precisos, é pertinente basear-se nas recomendações estabelecidas para a população geral. Uma combinação de terapias conservadoras permite aliviar a dor dos distúrbios da ATM em 50 a 90% dos casos. Por isso, sugere-se que abordagens não invasivas direcionadas possam também beneficiar os pacientes com SM (Jenabzadeh et al., 2024).

Essas terapias incluem, nomeadamente:

- Farmacoterapia,
- Fisioterapia,
- Goteiras,
- Cuidados pessoais e autocuidados,
- Educação do paciente,
- Terapia cognitivo-comportamental.

A administração de anestésicos locais que contenham epinefrina (vasoconstritor) deve ser feita com grande cautela. A epinefrina pode aumentar o débito e a frequência cardíaca, o que pode representar um risco para pacientes com SM. Foi reportado num caso clínico que o limite recomendado é de duas *carpules* de anestésico com vasoconstritor (Cervino et al., 2020; Morales-Chávez & Rodríguez-López, 2010).

Considera-se mais seguro o uso de anestésicos sem adrenalina ou a prilocaína associada à felypressina, pois estas opções causam um aumento mínimo da função cardíaca. É fortemente recomendada a monitorização da pressão arterial, dos intervalos de tempo sistólicos e da velocidade da onda de pulso aórtico durante o tratamento dentário. (Cervino et al., 2020)

O tratamento ortodôntico precoce é fortemente recomendado para limitar, sempre que possível, a necessidade de intervenções cirúrgicas complexas na idade adulta. Intervir desde tenra idade facilita a orientação do crescimento dento-maxilar e ajuda a atenuar os desequilíbrios esqueléticos. (Bostancı et al., 2017)

A expansão maxilar é outra abordagem importante, utilizada sobretudo para corrigir palatos estreitos e más oclusões cruzadas, comuns nestes pacientes. Em alguns casos, pode ser necessária uma expansão palatina rápida assistida cirurgicamente (SARPE), especialmente quando a expansão ortodôntica por si só não é suficiente (Utreja & Evans, 2008).

Para anomalias esqueléticas mais severas, a cirurgia ortognática assume um papel fundamental. Procedimentos como a cirurgia bimaxilar ou a osteotomia de LeFort I são indicados para corrigir más oclusões significativas, deformações ósseas graves ou para tratar a apneia obstrutiva do sono (AOS). Os resultados estéticos e funcionais obtidos são geralmente favoráveis. Além disso, estudos indicam que a taxa de cicatrização óssea após a cirurgia não apresenta atrasos significativos nem movimentos dentários anormais (RODRIGUES et al., 2019; Utreja & Evans, 2008).

Adicionalmente, os aparelhos ortodônticos fixos são usados para alinhar os dentes com precisão, enquanto os aparelhos funcionais podem ser aplicados em crianças e adolescentes para regular o crescimento crânio-facial (Kawakami et al., 2019).

Por fim, a terapia miofuncional precoce é recomendada para fortalecer os músculos orofaciais e melhorar a competência labial, elementos essenciais para garantir uma função mastigatória eficaz e um desenvolvimento harmonioso (von Kodolitsch et al., 2016).

5.4 Interação medicamentosa

É fundamental que os dentistas estejam devidamente informados sobre os tratamentos médicos sistémicos que os doentes com SM seguem, pois esses tratamentos podem influenciar significativamente a abordagem dos cuidados dentários.

- **Betabloqueadores**

Os betabloqueadores, como o atenolol, são frequentemente prescritos para

retardar a dilatação da raiz aórtica e reduzir o stress hemodinâmico sobre a aorta. A sua presença no regime terapêutico do doente deve ser considerada em todas as avaliações pré-operatórias e no seguimento clínico (Tinkle et al., 2023).

- **Bloqueadores dos Recetores da Angiotensina II (ARA II)**

Os ARA II, incluindo o losartan e o irbesartan, são também utilizados no controlo da dilatação aórtica. Contudo, é importante salientar que estes fármacos são contraindicados durante a gravidez devido aos seus efeitos teratogénicos (Tinkle et al., 2023).

- **Inibidores dos canais de cálcio**

Os inibidores dos canais de cálcio são geralmente desaconselhados em doentes com SM, uma vez que podem aumentar o risco de eventos aórticos graves, apesar de as evidências clínicas ainda serem limitadas (Tinkle et al., 2023).

- **Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IEC)**

Menos estudados no contexto do SM em humanos, os IEC parecem ser menos eficazes do que os ARA II na atenuação da progressão dos aneurismas aórticos, segundo modelos animais (Tinkle et al., 2023).

- **Doxiciclina**

Embora a doxiciclina não seja um medicamento de uso comum na dentisteria, tem sido estudada em modelos animais pelo seu potencial como inibidor das metaloproteinases da matriz, enzimas envolvidas na degradação tecidual. Demonstrou eficácia superior ao atenolol na prevenção da formação de aneurismas aórticos. (Coelho & Almeida, 2020a)

- **Anticoagulantes**

O uso de anticoagulantes pode ocorrer, nomeadamente após intervenções cirúrgicas maiores, como a cirurgia de Bentall para aneurisma aórtico. Nestes casos, é necessária uma gestão cuidadosa do risco hemorrágico durante procedimentos dentários invasivos (You et al., 2021).

Por fim, a gestão da ansiedade é um aspeto importante nos cuidados dentários destes doentes. Pode ser considerada uma pré-medicação oral, por exemplo, 5 mg de diazepam administrados na véspera à noite e uma hora antes da consulta, para facilitar a gestão comportamental (Morales-Chávez & Rodríguez-López, 2010).

6. O papel do Médico Dentista

6.1 Detecção precoce e encaminhamento

A deteção precoce do SM desempenha um papel essencial na melhoria do prognóstico dos pacientes. A identificação atempada da doença permite a implementação de medidas terapêuticas proativas, como a administração de beta-bloqueadores ou antagonistas dos ARA II, que têm demonstrado eficácia em abrandar a progressão da dilatação da raiz da aorta. Estas intervenções reduzem não só a necessidade de cirurgia cardiovascular precoce, como também diminuem significativamente o risco de eventos fatais (Marelli et al., 2023).

O diagnóstico precoce revela-se crucial, não apenas para a implementação de terapias eficazes, mas também para garantir uma qualidade de vida aceitável, através de orientações apropriadas e práticas médicas (Loeys et al., 2010a).

Nas faixas etárias mais jovens, como crianças e adolescentes, é frequente que os critérios diagnósticos formais ainda não estejam plenamente preenchidos. Nesses casos, utiliza-se frequentemente a designação de SM "potencial", o que pode adiar o diagnóstico definitivo (Tinkle et al., 2023).

Os profissionais de medicina dentária, nomeadamente os ortodontistas e médicos dentistas generalistas, estão numa posição privilegiada para contribuir para a deteção precoce do SM. De facto, as manifestações craniofaciais e orais constituem alguns dos sinais iniciais mais evidentes da síndrome, muitas vezes identificáveis antes mesmo de um diagnóstico médico formal (Utreja & Evans, 2008).

Durante a consulta, o médico dentista deve estar particularmente atento a determinadas características físicas que possam sugerir um SM, sobretudo quando se depara com um indivíduo de elevada estatura e com uma fâcies marfanóide sugestiva. Entre os sinais de alerta destacam-se as manifestações esqueléticas, como a aracnodactilia, as deformações torácicas, a escoliose e a hipermobilidade articular (Marelli et al., 2023).

Adicionalmente, o uso de óculos ou de lentes de contacto pode constituir um indício indireto de ectopia do cristalino (Milewicz et al., 2021b).

O exame bucodentário revela frequentemente a presença de apinhamento dentário, associado a alterações esqueléticas craniofaciais, como retrognatismo mandibular, palato ogival e má oclusão do tipo inverso (Laganà et al., 2019).

A avaliação funcional do aparelho mastigatório evidencia frequentemente disfunções da ATM, como subluxações e dor, associadas a alterações oclusais e à hiperlaxidez ligamentar (Jenabzadeh et al., 2024).

No exame radiográfico, seja através de ortopantomografia ou radiografias retroalveolares, devem também ser consideradas alterações como calcificações pulpares, estreitamento do canal radicular, raízes curvadas e a presença de dentes supranumerários (Bauss et al., 2008; Mallineni et al., 2012).

Estudos indicam que até 62% dos pacientes com SM são submetidos a tratamento ortodôntico em algum momento, o que demonstra o contacto regular que estes doentes têm com os cuidados de medicina dentária. Esta realidade reforça a importância da formação e sensibilização dos médicos dentistas para a possibilidade de estarem perante um caso de SM não diagnosticado (Venza et al., 2019).

O papel do médico dentista, perante a suspeita de um SM durante a consulta, consiste em encaminhar o paciente para avaliação por cardiologia e genética médica, de forma a garantir um diagnóstico preciso e uma abordagem terapêutica adequada (von Kodolitsch et al., 2016).

6.2 Saúde mental e qualidade de vida

A qualidade de vida (QdV) das pessoas com SM é, de forma geral, inferior à da população em geral (Trawicka et al., 2022).

O questionário SF-36, amplamente utilizado para avaliar a QdV relacionada com a saúde, revela uma deterioração significativa nos domínios físicos, como o funcionamento físico, as limitações impostas pela condição de saúde e a perceção geral do estado de saúde (Vanem et al., 2020).

Um estudo de seguimento ao longo de dez anos demonstrou um declínio progressivo na QdV física, enquanto a componente mental se manteve globalmente estável. De um modo

geral, todas as subescalas do SF-36 estão afetadas, sendo os domínios físicos os mais comprometidos. Esta redução da QdV é comparável à observada noutros grupos de doentes com doenças crónicas graves (Rand-Hendriksen et al., 2010).

Diversos fatores influenciam a QdV dos doentes com SM. As limitações físicas percecionadas, como a dor, os problemas ortopédicos, oftalmológicos ou a fadiga ao esforço, têm um impacto mais significativo na QdV do que a gravidade das manifestações cardiovasculares. A idade avançada está associada a um declínio do funcionamento físico. Fatores socioeconómicos, como o nível de escolaridade, emprego e apoio social, desempenham também um papel importante. Um programa de exercício físico personalizado pode melhorar a QdV, sobretudo a condição física e a vitalidade. Além disso, pacientes com sinais visíveis recebem, por vezes, maior atenção médica, o que pode favorecer o seu bem-estar (Jouini et al., 2024; Trawicka et al., 2022; Vanem et al., 2020).

A SM tem um impacto significativo na dinâmica familiar, especialmente nos pais de crianças afetadas. Estes enfrentam frequentemente um fardo parental elevado devido às exigências dos cuidados médicos e psicossociais, à falta de apoio profissional, a uma vida social limitada e a preocupações constantes com a saúde e o desenvolvimento dos filhos. O receio de complicações graves, como uma cirurgia aórtica ou uma morte precoce, agrava ainda mais esse stress (Warnink-Kavelaars et al., 2021).

Curiosamente, alguns estudos demonstram que as mães de crianças com SM relatam menos angústia global do que as mães de crianças saudáveis, o que pode dever-se ao desenvolvimento de estratégias de adaptação eficazes. No entanto, cerca de um terço dos pais refere níveis de angústia clínica, que tendem a aumentar em caso de complicações médicas agudas no filho ou neles próprios. As mães com SM apresentam maior propensão para desenvolver angústia clínica do que aquelas sem a doença, já que viver com uma patologia crónica afeta negativamente a qualidade de vida relacionada com a saúde (Warnink-Kavelaars et al., 2021).

A dinâmica familiar pode tornar-se ainda mais complexa quando um dos progenitores, ou ambos, são também afetados. Embora isso não se traduza necessariamente em níveis mais elevados de angústia clínica, surgem frequentemente mais medos e dificuldades relacionais. Apesar destes desafios, muitos pais e adolescentes com SM demonstram uma

notável resiliência, adotando estratégias de coping positivas, como a procura de apoio social e uma abordagem otimista da vida, o que contribui para uma satisfação global superior à média (Warnink-Kavelaars et al., 2021).

Ao ajudar a corrigir as “características faciais dismórficas” os ortodontistas/médicos dentistas atuam sobre aspetos físicos que podem causar estigma e afetar a imagem corporal dos jovens adultos. A melhoria destas características físicas, embora não seja uma intervenção psicológica direta, pode aliviar o peso emocional e aumentar a autoestima do paciente. Os médicos dentistas devem estar atentos aos problemas estéticos e sugerir possíveis soluções (Ganesh et al., 2012; von Kodolitsch et al., 2016).

O apoio psicológico aos pacientes com SM é uma componente essencial do seu tratamento global. O papel do dentista vai além do simples tratamento dos sintomas físicos, inserindo-se numa abordagem holística que considera as dimensões física, psicológica, sociocultural, do desenvolvimento e espiritual do paciente (von Kodolitsch et al., 2016).

Para proporcionar um apoio psicológico eficaz, o médico dentista deve primeiramente estabelecer uma relação de confiança com o paciente, baseada numa comunicação aberta e empática. Esta relação facilita a expressão das preocupações e necessidades, permitindo adaptar o acompanhamento a cada pessoa (von Kodolitsch et al., 2016).

É também fundamental fornecer informações claras e compreensíveis sobre a doença e os cuidados dentários, para promover a autonomia do paciente. Ao reforçar a confiança em si próprio e as capacidades de autogestão, o dentista ajuda o paciente a gerir melhor a sua condição no dia a dia, o que contribui para a melhoria da sua qualidade de vida (von Kodolitsch et al., 2016).

O médico dentista pode ainda apoiar o paciente ao incentivar a participação em grupos de apoio e na criação de uma rede social sólida, fatores reconhecidos por melhorarem o bem-estar psicológico. Finalmente, promover a reabilitação e a atividade física adaptada ajuda a manter a saúde geral do paciente e a melhorar o seu estado emocional (Jouini et al., 2024; von Kodolitsch et al., 2016).

Assim, ao combinar competência clínica com uma abordagem humana, o médico dentista contribui significativamente para o bem-estar psicológico dos pacientes com SM.

6.3 Formação contínua

A formação contínua dos profissionais de saúde, incluindo os médicos dentistas, desempenha um papel fundamental no diagnóstico precoce, no encaminhamento adequado e no acompanhamento eficaz dos pacientes com SM. Diversos estudos destacam que a falta de conhecimentos específicos e avaliações clínicas incompletas constituem lacunas significativas na prática médica atual relativamente a esta condição rara e complexa. Assim, a formação dos profissionais deve abranger não só os aspetos clínicos, mas também os fundamentos genéticos e as comorbilidades associadas (Barzaga et al., 2023).

Nesta perspetiva, é essencial que os programas de formação sejam constantemente atualizados para refletir os avanços científicos e tecnológicos, nomeadamente no campo da genética molecular e da citogenética. A medicina dentária moderna, inserida na era da medicina de precisão, exige que os profissionais sejam capazes de interpretar dados genéticos avançados, colaborar com outros especialistas e tomar decisões terapêuticas individualizadas (Asa'ad et al., 2024; Cook et al., 2024).

A integração formal da genética nos currículos de medicina dentária é, por isso, considerada não apenas necessária, mas indispensável. Compreender o papel de centenas de genes envolvidos no desenvolvimento dos dentes, da cavidade oral e da face permite uma abordagem mais completa e informada das condições sindrómicas, como o SM (Asa'ad et al., 2024)

Adicionalmente, a utilização de casos clínicos realistas como ferramenta pedagógica tem demonstrado ser eficaz no aumento da motivação dos estudantes e na consolidação do conhecimento, facilitando a ligação entre a ciência básica e a prática clínica. Esta abordagem estimula o raciocínio clínico, fomenta a deteção precoce de sinais de alarme

e prepara os futuros profissionais para responder de forma adequada a situações complexas (Asa'ad et al., 2024).

Em suma, a formação contínua e a literacia genética dos dentistas são componentes essenciais para garantir uma abordagem multidisciplinar e centrada no paciente, assegurando cuidados orais seguros, personalizados e em consonância com os avanços da medicina atual (Barzaga et al., 2023).

7. Perspetivas futuras

A SM tem sido tradicionalmente tratada de forma sintomática. No entanto, as abordagens terapêuticas futuras visam atuar ao nível genético e molecular, procurando prevenir as manifestações típicas da doença antes do seu aparecimento.

Entre as estratégias mais promissoras destacam-se as terapias genéticas dirigidas, que pretendem corrigir os defeitos genéticos subjacentes, como as mutações que afetam a sinalização do TGF- β . Uma das abordagens inovadoras inclui a utilização de oligonucleótidos antissentido (ONA) (*antisense oligonucleotides* (ASOs), que bloqueiam fatores de transcrição patológicos como o AP-1, implicado na degradação da parede aórtica. Modificações químicas recentes aumentaram a estabilidade destes ONA, e a sua entrega por vetores virais VAA (vírus adenoassociado) tem mostrado eficácia em modelos animais (Kallenbach et al., 2022).

A tecnologia CRISPR/Cas9 representa outra linha de investigação promissora, permitindo a edição precisa de mutações patogénicas como FBN1 T7498C. No entanto, para a sua aplicação clínica segura, será necessária a construção de grandes bases de dados genéticas e a definição rigorosa de correlações genótipo-fenótipo.

Adicionalmente, os avanços em análises multi-ómicas e de célula única estão a permitir uma melhor compreensão das vias moleculares envolvidas, potenciando uma medicina personalizada (Kallenbach et al., 2022).

Por fim, a técnica PEARS (Personalized External Aortic Root Support), associada potencialmente à entrega local de terapia génica, poderá oferecer uma solução biomecânica e molecular combinada para estabilizar a raiz aórtica, evitando cirurgias invasivas (Kallenbach et al., 2022).

III. CONCLUSÃO

A SM, enquanto doença hereditária do tecido conjuntivo, revela-se numa multiplicidade de manifestações clínicas que ultrapassam largamente o sistema musculoesquelético, ocular e cardiovascular, afetando também a cavidade oral e estruturas dentárias. A presente dissertação procurou aprofundar o conhecimento sobre essas manifestações orais, com particular atenção às suas implicações na prática clínica odontológica.

Neste contexto, torna-se fundamental que o médico dentista reconheça os sinais orais indicativos da SM e compreenda a complexidade sistémica da patologia, permitindo uma abordagem multidisciplinar, precoce e personalizada. O papel do profissional de medicina dentária não se limita ao tratamento sintomático, mas pode ser determinante no processo de diagnóstico e encaminhamento adequado, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida destes pacientes.

Em suma, a abordagem das manifestações orais na SM exige uma atenção clínica redobrada, um conhecimento profundo das suas especificidades e um compromisso ético com a intervenção integrada e humanizada. A consciência destas particularidades representa um passo essencial para uma prática odontológica mais inclusiva e cientificamente informada.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Adam, M. P., Feldman, J., & Mirzaa, G. M. (1993). *FBNI-Related Marfan Syndrome*. Adamo, C. S., Zuk, A. V., & Sengle, G. (2021). The fibrillin microfibril/elastic fibre network: A critical extracellular supramolecular scaffold to balance skin homeostasis. In *Experimental Dermatology* (Vol. 30, Issue 1, pp. 25–37). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/exd.14191>
- Alam, M. K., Alfawzan, A. A., Shrivastava, D., Srivastava, K. C., Alswairki, H. J., Mussallam, S., Abutayyem, H., & Ahmed, N. (2022). Oral Health Status in Marfan Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of 353 Cases. In *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 19, Issue 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095048>
- Andersen, N. H., Hauge, E. M., Baad-Hansen, T., Groth, K. A., Berglund, A., Gravholt, C. H., & Stochholm, K. (2022). Musculoskeletal diseases in Marfan syndrome: a nationwide registry study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02272-2>
- Asa'ad, F., Nørremølle, A., Khan, Q., Larsson, L., Tommerup, N., Hermann, N. V., & Silahatoglu, A. (2024). Targeted Genetic Education in Dentistry in the Era of Genomics. *Genes*, 15(12). <https://doi.org/10.3390/GENES15121499>
- Barzaga, M. C. E., Altamirano, C. A. T., & Rubio, E. C. B. (2023). Evaluation and Prioritization of Training Programs for the Management of Marfan Syndrome. *Data and Metadata*, 2. <https://doi.org/10.56294/dm2023344>
- Bauss, O., Neter, D., & Rahman, A. (2008). Prevalence of pulp calcifications in patients with Marfan syndrome. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 106(6). <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2008.06.029>
- Bentall, H., & De Bono, A. (1968). A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax*, 23(4), 338–339. <https://doi.org/10.1136/THX.23.4.338>
- Bilodeau, J. E. (2010). Retreatment of a patient with Marfan syndrome and severe root resorption. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 137(1), 123–134. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2007.05.029>
- Bollero, P., Arcuri, L., Miranda, M., Ottria, L., Franco, R., & Barlattani, A. (2017). Marfan Syndrome: oral implication and management. *ORAL & Implantology*, 10(2), 87–96. <https://doi.org/10.11138/orl/2017.10.2.087>
- Bossone, E., & Eagle, K. A. (2021). Epidemiology and management of aortic disease: aortic aneurysms and acute aortic syndromes. In *Nature Reviews Cardiology* (Vol. 18, Issue 5, pp. 331–348). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00472-6>
- Bostancı, B., Korkut, E., & Ünlü, N. (2017). Dental findings in marfan syndrome: a case report. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 51(2). <https://doi.org/10.17096/JIUF.78944>
- Campos França, E., Lucas, ç, Abreu, G., Martins Paiva, S., Fortes Drummond, A., & Cortes, M. E. (2016). *Oral management of Marfan syndrome: an overview and case report*. www.agd.org/generaldentistry
- Cañadas, V., Vilacosta, I., Bruna, I., & Fuster, V. (2010). Marfan syndrome. Part 1: pathophysiology and diagnosis. *Nature Reviews Cardiology*, 7(5), 256–265. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.30>

- Cervino, G., Cicciù, M., De Stefano, R., Falcomatà, D., Bianchi, A., Crimi, S., Laino, L., Herford, A. S., Gaeta, M., & Fiorillo, L. (2020). Oral health in patients with Marfan syndrome. In *Archives of Oral Biology* (Vol. 116). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2020.104745>
- Coelho, S. G., & Almeida, A. G. (2020). Marfan syndrome revisited: From genetics to the clinic. In *Revista Portuguesa de Cardiologia* (Vol. 39, Issue 4, pp. 215–226). Sociedade Portuguesa de Cardiologia. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2019.09.008>
- Cook, C., Chhina, H., Cooper, A., Shen, Y., Study, GenCOUNSEL., & Elliott, A. (2024). P568: Evaluating family-centered care in pediatric orthopedics at BC Children's Hospital: Parents'/caregivers' perspectives. *Genetics in Medicine Open*, 2, 101467. <https://doi.org/10.1016/j.gimo.2024.101467>
- De Coster, P. J. A., Martens, L. C. M., & De Paepe, A. (2002). Oral manifestations of patients with Marfan syndrome: A case-control study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 93(5), 564–572. <https://doi.org/10.1067/MOE.2002.121430>
- Du, Q., Zhang, D., Zhuang, Y., Xia, Q., Wen, T., & Jia, H. (2021). The Molecular Genetics of Marfan Syndrome. *International Journal of Medical Sciences*, 18(13), 2752–2766. <https://doi.org/10.7150/IJMS.60685>
- Figueiredo, S., Martins, E., Lima, M. R., & Alvares, S. (2001). Cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. *Revista Portuguesa de Cardiologia : Orgao Oficial Da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese Journal of Cardiology : An Official Journal of the Portuguese Society of Cardiology*, 20(12), 1203–1218.
- Galletti, C., Camps-Font, O., Teixidó-Turà, G., Llobet-Poal, I., & Gay-Escoda, C. (2019). Association between marfan syndrome and oral health status: A systematic review and meta-analysis. In *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal* (Vol. 24, Issue 4, pp. e473–e482). Medicina Oral S.L. <https://doi.org/10.4317/medoral.23037>
- Galletti, C., Toledano-Serrabona, J., Camps-Font, O., Teixido-Tura, G., Llobet-Poal, I., Subirà-Pifarré, C., Fiorillo, L., & Gay-Escoda, C. (2022). Prevalence of Periodontitis among Patients Diagnosed with Marfan Syndrome: A Cross-Sectional Study Comparing Samples of Healthy Patients. *BioMed Research International*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/6238099>
- Ganesh, R., Vijayakumar, R., & Selvakumar, H. (2012). Marfan Syndrome: A Case Report. *Case Reports in Dentistry*, 2012, 1–4. <https://doi.org/10.1155/2012/595343>
- Gavilán, C., Herraiz, I., Granados, M. A., Moral, M. T., Gómez-Montes, E., & Galindo, A. (2011). Prenatal diagnosis of neonatal Marfan syndrome. *Prenatal Diagnosis*, 31(6), 610–613. <https://doi.org/10.1002/pd.2748>
- Handa, K., Abe, S., Suresh, V. V., Fujieda, Y., Ishikawa, M., Orimoto, A., Kobayashi, Y., Yamada, S., Yamaba, S., Murakami, S., & Saito, M. (2018). Fibrillin-1 insufficiency alters periodontal wound healing failure in a mouse model of Marfan syndrome. *Archives of Oral Biology*, 90, 53–60. <https://doi.org/10.1016/J.ARCHORALBIO.2018.02.017>
- Ho, N. C., Tran, J. R., & Bektas, A. (2005). Marfan's syndrome. *The Lancet*, 366(9501), 1978–1981. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66995-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66995-4)
- Isekame, Y., Gati, S., Aragon-Martin, J. A., Bastiaenen, R., Kondapally Seshasai, S. R., & Child, A. (2016). Cardiovascular Management of Adults with Marfan Syndrome. *European Cardiology Review*, 11(2), 102. <https://doi.org/10.15420/ECR/2016:19:2>

- Jenabzadeh, T., Bohner, L., Köppe, J., Kleinheinz, J., Hanisch, M., & Oelerich, O. (2024). Temporomandibular disorders in individuals with Marfan syndrome: an exploratory analysis. *Head and Face Medicine*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s13005-024-00427-z>
- Johnson, C. M., Spruiell, B., Wiesen, C., Pimenta, L. A., Vann, W., & Frazier-Bowers, S. A. (2019). Craniofacial characterization of Marfan Syndrome. *Orthodontics and Craniofacial Research*, 22(S1), 56–61. <https://doi.org/10.1111/OCR.12295>,
- Jones, W., Rodriguez, J., & Bassnett, S. (2019). Targeted deletion of fibrillin-1 in the mouse eye results in ectopia lentis and other ocular phenotypes associated with Marfan syndrome. *DMM Disease Models and Mechanisms*, 12(1). <https://doi.org/10.1242/DMM.037283>,
- Jouini, S., Milleron, O., Eliahou, L., Jondeau, G., & Vitiello, D. (2024). Online Personal Training in Patients With Marfan Syndrome: A Randomized Controlled Study of Its Impact on Quality of Life and Physical Capacity. *Journal of the American Heart Association*, 13(19). <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.033024>
- Judge, D. P., Biery, N. J., Keene, D. R., Geubtner, J., Myers, L., Huso, D. L., Sakai, L. Y., & Dietz, H. C. (2004). Evidence for a critical contribution of haploinsufficiency in the complex pathogenesis of Marfan syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*, 114(2), 172–181. <https://doi.org/10.1172/JCI20641>
- Kallenbach, K., Remes, A., Müller, O. J., Arif, R., Zaradzki, M., & Wagner, A. H. (2022). Translational Medicine: Towards Gene Therapy of Marfan Syndrome. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 11, Issue 14). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm11143934>
- Kawakami, M., Shimomura, T., & Kirita, T. (2019). Orthodontic Management of Patient with Marfan Syndrome-Case Report and Review of the Literature Orthodontic Management of Patient with Marfan Syndrome-Case Report and Review of the Literature Case Report. *International Journal of Dentistry and Oral Science*, 6(2), 676–680. <https://scidoc.org/IJDOS.php>
- Kodolitsch, Y. Von, De Backer, J., Schüler, H., Bannas, P., Behzadi, C., Bernhardt, A. M., Hillebrand, M., Fuisting, B., Sheikhzadeh, S., Rybczynski, M., Kölbl, T., Püschel, K., Blankenberg, S., & Robinson, P. N. (2015). Perspectives on the revised ghent criteria for the diagnosis of marfan syndrome. *Application of Clinical Genetics*, 8, 137–155. <https://doi.org/10.2147/TACG.S60472>
- Konradsen, T. R., & Zetterström, C. (2013). A descriptive study of ocular characteristics in Marfan syndrome. *Acta Ophthalmologica*, 91(8), 751–755. <https://doi.org/10.1111/AOS.12068>
- Laganà, G., Palmacci, D., Ruvolo, G., Cozza, P., & Paoloni, V. (2019). 3D evaluation of maxillary morphology in Marfan growing subjects: a controlled clinical study. *Progress in Orthodontics*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s40510-019-0264-2>
- Lee, R. H., Goodwin, T. M., Miller, D., & Songster, G. S. (2007). Accessory scrotum: Prenatal sonographic features [1]. In *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* (Vol. 30, Issue 1, pp. 118–119). <https://doi.org/10.1002/uog.4060>
- Loeys, B. L., Dietz, H. C., Braverman, A. C., Callewaert, B. L., De Backer, J., Devereux, R. B., Hilhorst-Hofstee, Y., Jondeau, G., Faivre, L., Milewicz, D. M., Pyeritz, R. E., Sponseller, P. D., Wordsworth, P., & De Paepe, A. M. (2010). The

- revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 47(7), 476–485. <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.072785>
- Lopes, K. R. M., Delezoide, A. L., Baumann, C., Vuillard, E., Luton, D., Chitrit, Y., & Azancot, A. (2006). Prenatal Marfan syndrome: Report of one case and review of the literature. In *Prenatal Diagnosis* (Vol. 26, Issue 8, pp. 696–699). <https://doi.org/10.1002/pd.1482>
- Lovato, L., Cefarelli, M., Di Marco, L., Arcioni, D., Tortora, G., Dormi, A., Schicchi, N., Mariucci, E., Di Eusanio, M., Pacini, D., & Fattori, R. (2024). Marfan and Loews-Dietz aortic phenotype: A potential tool for diagnosis and management. *JTCVS Open*, 19, 223–240. <https://doi.org/10.1016/j.xjon.2024.03.015>
- Mallineni, S. K., Jayaraman, J., Yiu, C. K. Y., & King, N. M. (2012). Concomitant occurrence of hypohyperdontia in a patient with Marfan syndrome: a review of the literature and report of a case. In *Journal of investigative and clinical dentistry* (Vol. 3, Issue 4, pp. 253–257). <https://doi.org/10.1111/j.2041-1626.2012.00148.x>
- Marelli, S., Micaglio, E., Taurino, J., Salvi, P., Rurali, E., Perrucci, G. L., Dolci, C., Udugampolage, N. S., Caruso, R., Gentilini, D., Trifiro', G., Callus, E., Frigiola, A., De Vincentiis, C., Pappone, C., Parati, G., & Pini, A. (2023). Marfan Syndrome: Enhanced Diagnostic Tools and Follow-up Management Strategies. In *Diagnostics* (Vol. 13, Issue 13). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/diagnostics13132284>
- Maslen, C. L., Corson, G. M., Maddox, B. K., Glanville, R. W., & Sakai, L. Y. (1991). Partial sequence of a candidate gene for the Marfan syndrome. *Nature* 1991 352:6333, 352(6333), 334–337. <https://doi.org/10.1038/352334a0>
- Milewicz, D. M., Braverman, A. C., De Backer, J., Morris, S. A., Boileau, C., Maumenee, I. H., Jondeau, G., Evangelista, A., & Pyeritz, R. E. (2022). Publisher Correction: Marfan syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 8(1), 3. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00338-w>
- Milewicz, D. M., Braverman, A. C., De Backer, J., Morris, S. A., Boileau, C., Maumenee, I. H., Jondeau, G., Evangelista, A., Pyeritz, R. E., & De Backer, J. (2021a). Marfan syndrome. *Nature Reviews. Disease Primers*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/S41572-021-00298-7>
- Morales-Chávez, M. C., & Rodríguez-López, M. V. (2010). Dental treatment of marfan syndrome. With regard to a case. In *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal* (Vol. 15, Issue 6). <https://doi.org/10.4317/medoral.15.e859>
- Murdoch, J. L., Walker, B. A., Halpern, B. L., Kuzma, J. W., & McKusick, V. A. (1972). Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 286(15), 804–808. <https://doi.org/10.1056/NEJM197204132861502>
- Nistri, S., De Carlo, R., Sticchi, E., Spaziani, G., Monica, M. Della, Giglio, S., Favilli, S., Giusti, B., Stefano, P., & Pepe, G. (2021). Differential diagnosis between marfan syndrome and loeys–dietz syndrome type 4: A novel chromosomal deletion covering tgfb2. *Genes*, 12(10). <https://doi.org/10.3390/genes12101462>
- Pollock, L., Ridout, A., Teh, J., Nnadi, C., Stavroulias, D., Pitcher, A., Blair, E., Wordsworth, P., & Vincent, T. L. (2021). The Musculoskeletal Manifestations of Marfan Syndrome: Diagnosis, Impact, and Management. In *Current Rheumatology Reports* (Vol. 23, Issue 11). Springer. <https://doi.org/10.1007/s11926-021-01045-3>

- Pyeritz, R. E. (2016). Recent progress in understanding the natural and clinical histories of the Marfan syndrome. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 26(5), 423–428. <https://doi.org/10.1016/J.TCM.2015.12.003>
- Rand-Hendriksen, S., Johansen, H., Semb, S. O., Geiran, O., Stanghelle, J. K., & Finset, A. (2010). Health-related quality of life in Marfan syndrome: A cross-sectional study of Short Form 36 in 84 adults with a verified diagnosis. *Genetics in Medicine*, 12(8), 517–524. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181ea4c1c>
- RODRIGUES, W. C., GABRIELLI, M. F. R., OLIVEIRA, M. R., PIVETA, A. C. G., & GABRIELLI, M. A. C. (2019). Orthodontic-surgical treatment of a patient with Marfan Syndrome and Obstructive Sleep Apnea Syndrome: a case report with a 9-year follow-up. *RGO - Revista Gaúcha de Odontologia*, 67. <https://doi.org/10.1590/1981-863720190005020180013>
- Staufenbiel, I., Hauschild, C., Kahl-Nieke, B., Vahle-Hinz, E., Von Kodolitsch, Y., Berner, M., Bauss, O., Geurtsen, W., & Rahman, A. (2013). *Periodontal conditions in patients with Marfan syndrome-a multicenter case control study*. <http://www.biomedcentral.com/1472-6831/13/59>
- Stuart, A. G., & Williams, A. (2007). Marfan's syndrome and the heart. In *Archives of Disease in Childhood* (Vol. 92, Issue 4, pp. 351–356). <https://doi.org/10.1136/adc.2006.097469>
- Suzuki, J. ichi, Imai, Y., Aoki, M., Fujita, D., Aoyama, N., Tada, Y., Akazawa, H., Izumi, Y., Isobe, M., Komuro, I., Nagai, R., & Hirata, Y. (2015). High incidence and severity of periodontitis in patients with Marfan syndrome in Japan. *Heart and Vessels*, 30(5), 692–695. <https://doi.org/10.1007/S00380-013-0434-Y>
- Takeda, N., Yagi, H., Hara, H., Fujiwara, T., Fujita, D., Nawata, K., Inuzuka, R., Taniguchi, Y., Harada, M., Toko, H., Akazawa, H., & Komuro, I. (2016). Pathophysiology and Management of Cardiovascular Manifestations in Marfan and Loeys-Dietz Syndromes. *International Heart Journal*, 57(3), 271–277. <https://doi.org/10.1536/ihj.16-094>
- Thomson, J., Singh, M., Eckersley, A., Cain, S. A., Sherratt, M. J., & Baldock, C. (2019). Fibrillin microfibrils and elastic fibre proteins: Functional interactions and extracellular regulation of growth factors. In *Seminars in Cell and Developmental Biology* (Vol. 89, pp. 109–117). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2018.07.016>
- Tinkle, B. T., Lacro, R. V., Burke, L. W., Burke, L. W., Geleske, T. A., Holm, I. A., Introne, W. J., Jones, K., Lyons, M. J., Monteil, D. C., Pritchard, A. B., Trapane, P. L. S., Vergano, S. A., Weaver, K., Alexander, A. A., Cunniff, C., Null, M. E., Parisi, M. A., Ralston, S. J., ... Spire, P. (2023). Health Supervision for Children and Adolescents With Marfan Syndrome. *Pediatrics*, 151(4). <https://doi.org/10.1542/PEDS.2023-061450>
- Trawicka, A., Lewandowska-Walter, A., Majkiewicz, M., Sabiniewicz, R., & Woźniak-Mielczarek, L. (2022). Health-Related Quality of Life of Patients with Marfan Syndrome—Polish Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(11). <https://doi.org/10.3390/ijerph19116827>
- Treasure, T., Takkenberg, J. J. M., & Pepper, J. (2014). Surgical management of aortic root disease in Marfan syndrome and other congenital disorders associated with aortic root aneurysms. *Heart (British Cardiac Society)*, 100(20), 1571–1576. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-305132>
- Tsang, A. K. L., Taverne, A., & Holcombe, T. (2013). Marfan syndrome: A review of the literature and case report. *Special Care in Dentistry*, 33(5), 248–254. <https://doi.org/10.1111/SCD.12018>

- Umezawa, K., Kajiwara, T., Ishii, K., Hasegawa, T., Suzuki, S., Nakano, M., Sawaguchi, M., Venkataiah, V. S., Yahata, Y., Ito, K., Saiki, Y., & Saito, M. (2022). A case series describing the risk of periodontal disease in Marfan syndrome patients harboring a possible aortic aneurysm or dissection. *BMC Oral Health*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02361-5>
- Utreja, A., & Evans, C. A. (2008). Marfan syndrome - An orthodontic perspective. In *Angle Orthodontist* (Vol. 79, Issue 2, pp. 394–400). <https://doi.org/10.2319/112707-558.1>
- Vanem, T. T., Rand-Hendriksen, S., Brunborg, C., Geiran, O. R., & Røe, C. (2020). Health-related quality of life in Marfan syndrome: a 10-year follow-up. *Health and Quality of Life Outcomes*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01633-4>
- Venza, N., Danesi, C., Contò, D., Fabi, F., Mampieri, G., Sangiuolo, F., & Laganà, G. (2019). Periodontal condition in growing subjects with Marfan Syndrome: A case-control study. *PeerJ*, 7. <https://doi.org/10.7717/peerj.6606>
- von Kodolitsch, Y., Rybczynski, M., Vogler, M., Mir, T. S., Schüler, H., Kutsche, K., Rosenberger, G., Detter, C., Bernhardt, A. M., Larena-Avellaneda, A., Kölbel, T., Debus, E. S., Schroeder, M., Linke, S. J., Fuisting, B., Napp, B., Kammal, A. L., Püschel, K., Bannas, P., ... Pyeritz, R. E. (2016). The role of the multidisciplinary health care team in the management of patients with Marfan syndrome. In *Journal of Multidisciplinary Healthcare* (Vol. 9, pp. 587–614). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S93680>
- Wang, X., Sun, L., Liu, X. W., Shang, J. F., & He, Y. H. (2020). Prenatal diagnosis of Marfan syndrome by fetal echocardiography: A case report and review of cardiovascular manifestations. *Echocardiography*, 37(2), 359–362. <https://doi.org/10.1111/echo.14577>
- Warnink-Kavelaars, J., van Oers, H. A., Haverman, L., Buizer, A. I., Alsem, M. W., Engelbert, R. H. H., & Menke, L. A. (2021). Parenting a child with Marfan syndrome: Distress and everyday problems. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 185(1), 50–59. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61906>
- Winther, S., Williams, L. K., Keir, M., Connelly, K. A., Bradley, T. J., Rakowski, H., & Crean, A. M. (2019). Cardiovascular Magnetic Resonance Provides Evidence of Abnormal Myocardial Strain and Primary Cardiomyopathy in Marfan syndrome. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 43(3), 410–415. <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000000863>
- Yetman, A. T., Roosevelt, G. E., Veit, N., & Everitt, M. D. (2011). Distal aortic and peripheral arterial aneurysms in patients with Marfan syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(24), 2544–2545. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.024>
- You, Y., Ma, X., & Chen, L. (2021). Marfan Syndrome With Recurrent Lower Left Posterior Toothache as the First Symptom: A Report on a Rare Case. *Journal of Endodontics*, 47(8), 1328–1331. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2021.05.002>
- Zeigler, S. M., Sloan, B., & Jones, J. A. (2021). Pathophysiology and Pathogenesis of Marfan Syndrome. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 1348, pp. 185–206). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-80614-9_8