

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO LEÃO SAMPAIO
CURSO DE BIOMEDICINA

CICERA FLAVIENARA AZARIAS DA SILVA

**DETECÇÃO DA SÍNDROME DE DOWN USANDO O NIPT - UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

Juazeiro do Norte - CE

2022

CICERA FLAVIENARA AZARIAS DA SILVA

DETECÇÃO DA SÍNDROME DE DOWN USANDO O NIPT - UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo científico, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof^ª. Esp. Vanessa Lima Bezerra

Juazeiro do Norte - CE

2022

CICERA FLAVIENARA AZARIAS DA SILVA

DETECÇÃO DA SÍNDROME DE DOWN USANDO O NIPT - UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo científico, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof^ª. Esp. Vanessa Lima Bezerra

Data da aprovação: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof^ª. Esp. Vanessa Lima Bezerra

Orientadora

Prof^ª. Ma. Bruna Soares de Almeida

Examinador 1

Prof^ª. Ma. Maria Karollyna do Nascimento Silva

Examinador 2

Dedico esse trabalho especialmente a minha mãe que eu tanto amo, que sempre me apoia e a pessoas que levo em meu coração que contribuíram durante essa trajetória tão importante!

AGRADECIMENTOS

Sou imensamente grata a Jesus que nunca me deixou desistir e sempre me deu forças, que abençoa tudo na minha vida, que coloca as mãos junto da minha em tudo que escolho, sempre me ajudando a colher bons frutos e traçando o melhor dos caminhos. Agradeço a um grande parceiro de vida que levo em meu coração. Em especial, sou grata à minha orientadora e avaliadoras deste trabalho por todo conhecimento e por contribuírem para meu desenvolvimento profissional e principalmente por serem grandes mulheres inspiradoras.

DETECÇÃO DA SÍNDROME DE DOWN USANDO O NIPT - UMA REVISÃO DE LITERATURA

Cicera Flavienara Azarias da Silva¹; Vanessa Lima Bezerra²

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo compreender e descrever o NIPT, utilizado como método de triagem para casos de gestação com grande risco de anomalias cromossômicas, sendo preciso para detecção da Síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21). Tratou-se de uma revisão de literatura integrativa, na qual foram empregadas as plataformas de pesquisa LILACS, SciELO, PUBMED e Biblioteca virtual em saúde, usados artigos científicos publicados de 2017 a 2022, nos idiomas inglês, português e espanhol. Foram aplicadas as palavras-chave “Alterações cromossômicas”, “Síndrome de Down” e “NIPT”, devendo estas constar no título ou até mesmo no assunto do estudo e excluídos aqueles que não abordavam o tema. O NIPT (do inglês *Noninvasive Prenatal Testing*) permite uma diminuição dos testes invasivos e com isso, do desconforto durante a realização para detecção dessa alteração. Esse verifica tanto o sexo do bebê como o risco de doenças cromossômicas e tem sido cada vez mais utilizado. Esse método permite a identificação de alterações genéticas fetais ou descartá-las através da utilização de uma amostra de sangue materna. A descoberta do DNA fetal livre nas células plasmáticas das mulheres gestantes e a evolução da tecnologia no sequenciamento contribuem para a precisão da técnica e para grandes oportunidades de utilização do NIPT. Conclui-se que o NIPT é um teste inovador que vem se tornando cada vez mais conhecido em todo o mundo, que não oferece risco ao feto e que pode se tornar um exame de diagnóstico em um futuro promissor.

Palavras-chave: Alterações cromossômicas. Síndrome de Down. NIPT.

DETECTION OF DOWN SYNDROME USING NIPT - A LITERATURE REVIEW

Cicera Flavienara Azarias da Silva¹; Vanessa Lima Bezerra²

ABSTRACT

The present study aimed to understand and describe the NIPT, used as a screening method for pregnancy cases with a high risk of chromosomal anomalies, being necessary for the detection of Down Syndrome (trisomy 21). This was an integrative literature review, in which the LILACS, SciELO, PUBMED and Virtual Health Library research platforms were used, using scientific articles published from 2017 to 2022, in English, Portuguese and Spanish. The keywords “Chromosomal alterations”, “Down Syndrome” and “NIPT” were applied, and these should be included in the title or even in the subject of the study and those that did not address the topic were excluded. The Noninvasive Prenatal Testing NIPT allows a decrease in invasive tests and, therefore, in the discomfort during the performance to detect this alteration.

This checks both the sex of the baby and the risk of chromosomal diseases and has been increasingly used. This method allows the identification of fetal genetic alterations or discard them through the use of a maternal blood sample. The discovery of free fetal DNA in the plasma cells of pregnant women and the evolution of technology in sequencing contribute to the precision of the technique and to great opportunities for the use of the NIPT. that the NIPT is an innovative test that has become increasingly known around the world, that does not pose a risk to the fetus and that can become a test of diagnosis in a promising future

Keywords: Chromosomal alterations. Down's syndrome. NIPT.

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Down (SD) é uma patologia genética caracterizada por uma alteração cromossômica, onde ocorre a presença de 47 cromossomos ao invés de 46. (FRAGÔSO et al., 2021). Assim, o portador afetado exibe algumas alterações mentais e físicas que podem ser graves ou leves (SHETTY et al., 2020). A SD foi descrita em 1866 pelo médico britânico John Langdon Down que além de descrever a doença, associou essa síndrome com a idade da mãe, aumentando assim a possibilidade do seu surgimento (HAACK; VIEIRA; SANTOS, 2020).

Esses pacientes apresentam uma maior probabilidade de desenvolver doenças relacionadas à deficiência no sistema imunológico e cardiopatias congênitas. Além disso, exibem problemas de audição e visão, envelhecimento precoce e obesidade. Alguns estudos mostram que indivíduos portadores de Down indicam grande risco de desenvolvimento de leucemia e Alzheimer (USUI et al., 2020).

Essa cromossomopatia pode se desenvolver através de três diferentes modificações cromossômicas: A trissomia livre que é mais comum de ocorrer, e as formas raras como translocação robertsoniana e mosaicismo (ROSAN et al., 2021). Para o surgimento da SD os fatores de risco envolvidos são inúmeros, como genética, fatores químicos e imunológico, sendo de maior relevância a exposição da gestante e conseqüentemente do feto a radiações ionizantes, idade avançada da mãe e a não disjunção meiótica (HERNÁNDEZ et al., 2020).

O diagnóstico da Síndrome de Down pode ser identificada através de exames gestacionais, porém após o nascimento é facilmente sugerida por meio das características exibidas e confirmadas na realização do exame laboratorial de cariótipo (BIANCHI; SPINAZOLA; GALVANI, 2021). Durante o pré-natal a SD também pode ser diagnosticada através da amniocentese, onde ocorre a punção e coleta de uma pequena quantidade do líquido da bolsa amniótica. Na Translucência Nucal, é medido a quantidade de líquido na

região da nuca, que quando está acima de 2,5cm pode indicar relações com síndromes como a Síndrome de Down (SOUZA et al., 2019).

Essa anormalidade ainda pode ser detectada usando uma técnica de rastreamento promissora não invasiva, o NIPT (do inglês *Noninvasive Prenatal Testing*, *teste pré-natal não invasivo em português*) que possibilita uma diminuição dos testes invasivos e com isso, do desconforto durante a realização. Um exame simples, recente e que vêm sendo oferecido no ambiente clínico. Esse, verifica tanto o sexo do bebê como o risco de doenças cromossômicas, tem sido cada vez mais utilizada (SANTOS, 2021).

O NIPT apresenta uma grande vantagem, pois não necessita de uma amostra invasiva como as demais, além de ter uma alta sensibilidade e especificidade, especialmente na triagem de trissomias autossômicas. A descoberta do DNA fetal livre nas células plasmáticas (cfDNA) das mulheres gestantes e a evolução da tecnologia no sequenciamento contribuem para a precisão da técnica, contribuindo para grandes oportunidades de utilização do NIPT. (HEALTH et al., 2019). O cfDNA é constituído partir de fragmentos do DNA genômico da mãe, sua maioria provém de células trofoblásticas placentárias apoptóticas e uma menor porcentagem derivado de células-tronco hematopoiéticas apoptóticas (SERAPINAS et al., 2020).

Quando confirmado, o diagnóstico segue acompanhado do impacto familiar e grandes aflições, pois os pacientes irão necessitar de cuidados especiais. Além disso, os portadores da síndrome podem desenvolver outras doenças que acabam interferindo na vida de toda a família (STUERMER et al., 2021). Dessa forma, essa metodologia de detecção deve ser cada vez mais propagada, para que seja possível uma detecção precoce e conseqüentemente uma diminuição do impacto familiar e uma melhor qualidade de vida e acompanhamento no desenvolvimento (VILAÇA et al., 2020).

Com isso, o objetivo deste trabalho é descrever uma das opções de detecção disponíveis para Síndrome de Down e outras variações cromossômicas, visando acompanhar e evitar complicações. Além disso, oferecendo aos genitores condições de encarar a situação precocemente através de métodos não invasivos durante o pré natal.

2 DESENVOLVIMENTO

O presente estudo tratou-se de uma revisão de literatura integrativa, sendo essa uma maneira de pesquisa que analisa, comenta e sintetiza artigos da literatura sobre uma temática de maneira integrada, o que auxilia para que inovações e pontos de vista sobre o assunto

sejam formados. Nesse tipo de revisão, são apresentados de maneira clara pontos específicos sobre a ideia pesquisada usando resultados de pesquisas anteriores, englobando todas as publicações, baseando-se no ponto norteador da pesquisa (SANTOS et al., 2022). Ponto norteador: "Síndrome de Down: Detecção de anomalias cromossômicas usando o NIPT".

Na busca foram pesquisados artigos científicos publicados de 2017 a 2022, nos idiomas inglês, português e espanhol nas plataformas de pesquisa, LILACS, SciELO, PUBMED e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram aplicadas as palavras-chave "Alterações cromossômicas", "Síndrome de Down" e "NIPT", devendo estas constar no título ou até mesmo no assunto do estudo e excluídos aqueles que não abordavam o tema.

As alterações cromossômicas são mutações que afetam os genes e modificam a morfologia dos cromossomos, podendo prejudicar de maneira numérica ou estrutural o material genético (SANTOS et al., 2022). As alterações numéricas configuram em perda ou aumento dos cromossomos podendo ainda serem classificadas como aneuploidia, sendo essa a mais comum na origem humana causando alterações no número de cromossomos, mas não em todo o genoma, ou euploidia, envolvendo o genoma, ou seja, ocorre uma alteração numérica em todo o conjunto de cromossomos (ZIMMERMANN et al., 2021).

O risco do surgimento de doenças cromossômicas fetais aumenta à medida que a idade da mãe avança, pois a possibilidade de não disjunção cromossômica durante a meiose se eleva (PAIVA; MELO; FRANK, 2018). Na síndrome de Down em decorrência do erro na distribuição dos cromossomos durante a formação dos gametas, origina-se um indivíduo com 47 cromossomos ao invés de 46. Esse cromossomo extra encontra-se ligado ao par cromossômico de número 21 (BASOLI, 2021).

As cromossomopatias também são decorrentes da idade paterna, pois pais com mais de 50 anos também apresentam uma elevada chance de surgimento de mutações espontâneas, porém foi possível verificar que a idade paterna não é tão discutida na SD, pois a segregação na gametogênese paterna só é perceptível de maneira mais clara em pais com mais de 55 anos (VILAÇA et al., 2020).

A Síndrome de Down é uma variação na qual danifica-se o material genético, provocando uma alteração cromossômica, de forma mais específica, acarretando a trissomia do cromossomo 21, sendo essa a mais comum desde a sua descrição (GONÇALVES et al., 2022). Essa é uma falha genética que ocorre durante a formação fetal, especificamente durante a divisão celular, resultando em características que afetam toda a maturação do organismo desse portador e seu desenvolvimento (CINTRA; LIMA; PATRICIO, 2022).

A modificação pode ocorrer a partir de três anomalias cromossômicas: a trissomia 21, o mosaicismo e a translocação Robertsoniana e assim acarretar no surgimento da SD (SANTOS; FIORINI, 2021). Variações como essas podem ser detectadas durante o pré-natal com exames mais invasivos ou não invasivos, como o NIPT por exemplo, que objetiva detectar possíveis alterações cromossômicas fetais e é usado desde 2011 para triagem de aneuploidias (FREITAS, 2018).

Exame de triagem NIPT, teste pré-natal não invasivo é um método de triagem para aneuploidias, em especial para a trissomia 21, que dá origem à SD. Essa metodologia é indicada para todas as gestantes, principalmente para mulheres acima de 35 anos, genitores com Translocação Robertsoniana e achados ultrassonográficos indicativo de alterações. É indicado também para gestantes de baixo risco, pois o NIPT além de detectar as principais trissomias (cromossomo 21) apresenta ainda capacidade de detectar o sexo fetal, tornando-se opcional para os pais (LI et al., 2022).

Essa técnica permite a identificação de alterações genéticas fetais ou descartá-las a partir de nove semanas de gestação, através da utilização de uma amostra de sangue materna com taxa de 99% de acertos e uma baixa probabilidade de falso negativo para a síndrome de Down (HORN, 2022). Esse exame é de grande importância também na fertilização *in vitro*, pois na pré implantação detecta defeitos genéticos em embriões, sendo indicados para casais com grande risco de anormalidade cromossômica ou doenças mendelianas (QUEZADA; MORALES; CADENA, 2022).

O teste pré-natal não invasivo permite o isolamento de DNA livre circulante (cfDNA), uma biomolécula presente na circulação sanguínea materna, determinada a partir da placenta e do feto, ou seja, inclui DNA materno e fetal permitindo rastrear aneuploidias, inclusive aneuploidias dos cromossomos sexuais (45,X, 47,XXX, 47,XXY e 47,XYY) e algumas microdeleções. Diante da alteração cromossômica que está sendo pesquisada pode-se classificá-la como NIPT panorama básico ou expandido (GUG et al., 2022).

O NIPT panorama básico facilita o rastreamento de aneuploidias, triploidia e o sexo do bebê, detectando o risco para as principais cromossomopatias, já o NIPT expandido pesquisa o risco para as principais cromossomopatias e ainda identifica as microdeleções (BAJKA et al., 2021). Essa metodologia usa polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) do cfDNA, presente no sangue da mãe e se difere das outras técnicas de contagem de outros NIPTs, pois nos permite separar o DNA da mãe do fetal, favorecendo uma maior precisão dos resultados, menos falsos-negativos e falsos-positivos quando comparado com outros NIPTs (GÖTTE, 2018).

A técnica utilizada na realização do NIPT é o sequenciamento de SNPs, que são variações genéticas que apresentam diferenças em um único nucleotídeo, observadas em uma posição individual do DNA, tornando-os geneticamente únicos. Esses são distribuídos por todo o genoma, podendo estar presente em uma região codificadora causando impacto de grande importância na formação de proteínas (GOLDRING et al., 2022).

O SNPs também podem estar presentes no promotor, influenciando na expressão genética, contribuindo para a associação entre o genótipo humano e o fenótipo. No polimorfismos de nucleotídeo único ocorre a substituição apenas de um nucleotídeo por outro, em um local específico no DNA, sendo eles adenina, guanina, citosina ou timina. Quando essa troca acontece entre uma base pirimidina por outra (Citosina e Timina) ou purina por outra purina (Adenina e Guanina) resulta em uma transcrição (SILVA, 2019).

Em contrapartida, quando verifica-se a substituição de uma pirimidina por uma purina ou o contrário, resulta em uma transversão. Estudos estimam que um SNP ocorre em uma frequência de 1 em 1000 pares de base na sequência de DNA, havendo mais em regiões não codificadoras de proteínas. Quando existem nas regiões codificadoras, variações comuns na sequência genética em sítios no DNA da mãe e do feto, e esses sítios são diferentes, é feita uma comparação do nível no sinal fetal do cromossomo 21 com outro cromossomo, assim quando um nível anormal é identificado aponta uma cópia extra do cromossomo 21 (JACOBSON et al., 2022).

Uma gestante com feto portador da trissomia do cromossomo 21 apresenta um aumento na quantidade de DNA livre proveniente do cromossomo fetal alterado, nesse caso derivado do cromossomo 21 extra do feto, estando em circulação no plasma, sendo perceptível quando comparado ao DNA livre dos outros cromossomos. Por ser um teste de triagem e rastreamento, quando o resultado for indicativo de aneuploidia (risco elevado), o diagnóstico deve ser confirmado por métodos mais invasivos, a partir de uma solicitação médica, como biópsia do vilo coriônico ou coleta do líquido amniótico por exemplo (SILVA; VASCONCELLOS, 2022).

Interpretação do resultado de DNA fetal livre (cfDNA) indicado em laudo:

Baixo risco	Risco elevado
Aneuploidia não detectada ($<2,8\%$)	Aneuploidia detectada ($\geq 2,8\%$)

Diante da utilização do NIPT pelo método em questão, as pequenas sequências de DNA são mapeadas no cromossomo de origem, assim, se houver déficit de informação no cromossomo pesquisado, aponta a existência de uma aneuploidia. Estudos mostram que resultados expressos como falso positivo ou falso negativo ocorrem em casos que a fração fetal (FF- Fração de DNA do bebê no sangue da mãe) estava baixo, nesses casos são utilizados um algoritmo adicional para verificar se existe risco de trissomia. Assim, se a fração fetal for $\geq 2,8\%$, é possível avaliar o número de cópias dos cromossomos (MARTINS, 2018).

A execução do NIPT pode ser combinada com outros métodos. O DNA fetal e o materno apresentam SNPs diferentes o que auxilia na identificação do risco do feto ser portador de aneuploidia, usando a amplificação direcionada para os cromossomas de interesse (cromossomo 21). A partir da obtenção da amostragem utilizando o sangue venoso, ao chegar no laboratório para análise, é realizada a dosagem de DNA fetal livre no sangue materno (cfDNA). O material genético é centrifugado para separação do plasma no qual está presente o DNA placentário, sendo esse amplificado utilizando a técnica de PCR para alvos específicos (KIM et al., 2021).

Posteriormente é feito o sequenciamento de nova geração (NGS), um método que permite o sequenciamento do DNA em larga escala, permitindo assim verificar alteração no número de cópias do cromossomo (GUG et al., 2022). Teste pré-natal não invasivo difere-se do exame de sexagem fetal com base na identificação do material genético, pois a sexagem verifica a presença ou ausência do cromossomo Y, enquanto a NIPT verifica e detalha todo o DNA do feto, ou seja, todo o genoma fetal por meio de testes genético. O resultado do NIPT é expresso contendo a fração fetal, o risco para cada condição rastreada, e a sexagem do feto (DESKA et al., 2022).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, o estudo sintetiza a importância do NIPT como método sem riscos para o feto e para a mãe, como meio não invasivo para detecção precoce da Síndrome de Down e com fácil resultado diante de uma amostra sanguínea materna. Vê-se ainda a necessidade de desenvolvimento de mais estudos sobre a técnica em questão frente aos métodos invasivos de detecção de anomalias cromossômicas.

A ampla disseminação de informações sobre o NIPT tanto para profissionais como toda a população e a atenção cuidadosa no aconselhamento, contribuem para busca do NIPT

mediante informações confiáveis de artigos publicados em plataformas de pesquisa ou repassadas por profissionais da saúde, principalmente durante o pré-natal favorecendo no avanço da metodologia que mostra excelência e fidelidade na detecção de anomalias.

Conclui-se que o NIPT é um teste inovador que vem se tornando cada vez mais conhecido em todo o mundo, auxiliando na triagem de gestantes com alto risco de gerar fetos com SD, para realização de exames mais invasivos para diagnóstico. Método que não oferece risco ao feto e que pode se tornar um exame de diagnóstico em um futuro promissor.

REFERÊNCIAS

- ALVES, R. Z. et al. Alterações citogenéticas associadas à infertilidade humana. **Brazilian Applied Science Review**, v. 5, n. 1, p. 542-557, 2021.
- BAJKA, A. et al. Audit of the first > 7500 noninvasive prenatal aneuploidy tests in a Swiss genetics center. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 305, n. 5, p. 1185-1192, 2022.
- BASOLI, L. P. et al. Aspectos genéticos e ético-jurídicos que envolvem o reconhecimento da diversidade biológica decorrente dos efeitos da trissomia do cromossomo 21 fator causal da síndrome de Down. **Revista biodiversidade**, v. 20, n. 3, p. 165-190, 2021.
- BIANCHI, B.; SPINAZOLA, C. C.; GALVANI, M. D. Reações da notícia do diagnóstico da síndrome de Down na percepção paterna. **Revista Educação Especial (UFSM)**, v. 34, n. 1, p. 1-23, 2021.
- CINTRA, I. S. F.; LIMA, L. N. S.; PATRÍCIO, D. S. Impactos da covid-19 em indivíduos com síndrome de Down. **Scientia Generalis**, v. 3, n. 1, p. 127-133, 2022.
- DESKA, K. et al. The gender of the fetus should be included in the prenatal ultrasound–echocardiographic examination reports in tertiary centres in 2021–recommendations from the Polish Prenatal Cardiology Society. **Prenatal Cardiology**, v. 2021, n. 1, p. 1-5, 2022.
- FLÓREZ, J. Diferencias individuales en el síndrome de Down. **Revista Síndrome de Down**, v. 36, n. 1, p. 52-57, 2019.
- FRAGÔSO, D. N. et al. Utilização de serviços odontológicos por pacientes pediátricos com Síndrome de Down segundo cuidadores. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 10, n. 4, p. 01-11, 2021.
- FREITAS, A. L. et al. Mosaico trofoblástico puro por trissomia do 16: relato de caso. **Março de 2018, 24ª edição**, p. 50, 2018.

GOLDRING, G. et al. Incidental Findings of Copy Number Variants by SNP-Based Noninvasive Prenatal Testing: Implications for Maternal Health. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 226, n. 1, p. S57, 2022.

GONÇALVES, A. B. M et al. Síndrome de Down e sua relação com a síndrome de Moyamoya. **Revista dos Seminários de Iniciação Científica**, v. 4, n. 1, p.01-02, 2022.

GUG, C. et al. Genetic Counseling and Management: The First Study to Report NIPT Findings in a Romanian Population. **Medicina**, v. 58, n. 1, p. 79, 2022.

HAACK, A.; VIEIRA, D. D.; SANTOS, A. C. Lactentes e Síndrome de Down: Aspectos Nutricionais. **Portal de Livros Abertos da Editora JRG**, v. 4, n. 4, p. 01-55, 2020.

HEALTH Q. O et al. Noninvasive prenatal testing for trisomies 21, 18, and 13, sex chromosome aneuploidies, and microdeletions: a health technology assessment. **Ontario health technology assessment series**, v. 19, n. 4, p. 1, 2019.

HERNÁNDEZ, D. J. D et al. Aspectos genómicos, transcriptómicos y del diagnóstico en el síndrome de Down. **Medicina & Laboratorio**, v. 24, n. 1, p. 37-56, 2020.

HORN, R. NIPT and the concerns regarding 'routinisation'. **European Journal of Human Genetics**, p. 1-2, 2022.

JACOBSON, B. et al. Cell-free DNA screening for prenatal detection of 22q11. 2 deletion syndrome. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, 2022.

KIM, S. Y. et al. Novel method of real-time PCR-based screening for common fetal trisomies. **bmc medical genomics**, v. 14, n. 1, p. 1-8, 2021.

LI, J. et al Effective Identification of Maternal Malignancies in Pregnancies Undergoing Noninvasive Prenatal Testing. **Frontiers in genetics**, v. 13, n. 802865, p. 01-10 2022.

MARTINS, C. Q. **Rastreo pré-natal não invasivo**. 2018. Dissertação (Mestrado integrado em medicinas) - Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2018.

MELO, A. E. S. A inter-relação entre doença periodontal e pacientes com Síndrome de Down - uma revisão integrativa da literatura. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 10, n. 12, p. 01-06, 2021.

PAIVA, C. F.; MELO, C. M.; FRANK, S. P. Síndrome de Down: etiologia, características e impactos na família. **Interação em psicologia**, v. 6, n. 2, p. 1-14, 2018.

QUEZADA, R. E. E.; MORALES, C. G.; CADENA, J. C. Implicaciones causadas por la presencia y segregación de translocaciones robertsonianas. Su diagnóstico y efectos en la población. **Revista biomédica**, v. 33, n. 1, p. 44-56, 2022.

ROSAN, D. B. A et al. Síndrome de Down Resultante de uma Translocação Não Robertsoniana Rara t(11;21)(p13;q22). **Arquivos de Ciências da Saúde**, v. 28, n. 1, p. 01-03, 2021.

SANTOS, A. M. **Diagnóstico pré-natal não invasivo Sequenciação de Nova Geração**. 2021. Dissertação (Mestrado em bioquímica) - Universidade de Coimbra, Coimbra, 2021.

SANTOS, G. C. C.; FIORINI, M. L. S. Importância da estimulação precoce em fisioterapia para crianças com Síndrome de Down. **Revista da associação brasileira de atividade motora adaptada**, v. 22, n. 2, p. p. 371-382, 2021.

SANTOS, I. N. et al. Autonomia reprodutiva entre mulheres: uma revisão integrativa da literatura. **Revista Enfermagem Atual In Derme**, v. 96, n. 37, p. 01-16, 2022.

SANTOS, M. G. M et al. As Condições da Inclusão de alunos com Síndrome de Down na Escola Regular: uma Revisão da Literatura. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 2, p. 11522-11535, 2022.

SERAPINAS, D. et al. The Level of free fetal DNA as precise noninvasive marker for chromosomal aneuploidies: first results from BALTIC region. **Medicina**, v. 56, n. 11, p. 579, 2020.

SHETTY, S. et al. Síndrome de Down - uma visão da odontologia pediátrica. **International Journal of Recent Advances in Multidisciplinary Topics**, v. 1, n. 1, p. 47-48, 2020.

SILVA, A. H; VASCONCELLOS, M. J. A. Atualização no rastreio de cromossomopatias. **Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis**, v. 5, n. 1, p. 52-61, 2022.

SILVA, M. A. F. **O estudo do genoma humano e sua repercussão no âmbito laboral: os limites para a realização dos testes genéticos preditivos e acesso pelo empregador às informações genéticas do trabalhador**. 2020. Dissertação (Mestrado em Direito) - Universidade Autónoma de Lisboa, Lisboa, 2019.

SOUZA, I. P. et al. Doenças genéticas raras com abordagem qualitativa: revisão integrativa da literatura nacional e internacional. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, n. 10, p. 3683-3700, 2019.

STUERMER, V. M. et al. Impacto na qualidade de vida do cuidador familiar do paciente com necessidade especial. **Revista da ACBO**, v. 10, n. 1, p. 11-19, 2021.

USUI, A. et al. Características bucais e manejo comportamental de pacientes com Síndrome de Down. **E-Acadêmica**, v. 1, n. 3, p. 01-05, 2020.

VILAÇA, A.V. I. et al. O acompanhamento pré-natal e a importância do aconselhamento genético na síndrome de down. **Anais da Mostra Acadêmica do Curso de Fisioterapia**, v. 8, n. 2, p. 63-68, 2020.

