



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**ESTUDO CEFALOMÉTRICO NAS CRANIOSSINOSTOSES
SINDRÔMICAS**

Michelle Protzenko Cervante Regis Bittencourt

**Rio de Janeiro
Agosto de 2021**



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**ESTUDO CEFALOMÉTRICO NAS CRANIOSSINOSTOSES
SINDRÔMICAS**

Michelle Protzenko Cervante Regis Bittencourt

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação
em Pesquisa Aplicada à
Saúde da Criança e da Mulher
para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Orientador: Juan Clinton Llerena Junior

**Rio de Janeiro
Agosto de 2021**

CIP - Catalogação na Publicação

Bittencourt, Michelle Protzenko Cervante Regis .

Estudo cefalométrico nas craniossinostoses sindrômicas / Michelle Protzenko Cervante Regis Bittencourt. - Rio de Janeiro, 2021.
116 f.; il.

Dissertação (Mestrado Acadêmico em Saúde da Criança e da Mulher) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2021.

Orientador: Juan Clinton Llerena Junior .

Bibliografia: f. 94-108

1. Cefalometria. 2. Craniossinostoses. 3. Acrocefalossindactilia. I. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a todas as crianças com Craniossinostoses Síndrômicas, com quem aprendi que os obstáculos existem para serem vencidos.

AGRADECIMENTO

À Deus, por me sustentar nos momentos mais difíceis da vida.

Aos meus amados pais, Dr. Vicente Faria Cervante e Dra. Lidia Protzenko Cervante meus professores e incentivadores na vida profissional e científica e principalmente pelo apoio incondicional.

À minha amada irmã, Dra Tatiana Protzenko Cervante, por me acompanhar e auxiliar nessa árdua caminhada.

Aos meus filhos, luzes do meu viver, força sem a qual não poderia terminar esse trabalho.

Ao meu marido, Dr. André Luiz Bufoni, pelo apoio, amor, carinho, paciência e noites intermináveis de ensino de formatação e produção científica.

Ao meu orientador, Dr. Juan Clinton Llerena Junior, que orientou esse trabalho com muito carinho e sabedoria, e revelou ter um coração tão grande quanto seus infinitos conhecimentos científicos.

Ao meu querido amigo e companheiro de Workstation Cesar Augusto Viana de Araújo, Tecnólogo em Radiologia, pessoa sem a qual esse trabalho não seria possível.

Aos setores de Genética Médica, Neurocirurgia Pediátrica e Radiologia, por tão bem receberem essa pesquisa.

À Dra Sayonara Maria de Carvalho Gonzalez, por me receber na equipe de pesquisa.

À secretaria acadêmica, pela gentileza, competência e prestatividade sempre.

À todos os professores do Programa de Pós-graduação em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher, especialmente aos professores Carla Trevisan e Saint-Clair Gomes Junior, que sutilmente souberam me dizer as palavras certas nos momentos especiais.

Ao Instituto Fernandes Figueira, por ser uma casa que acolhe seus pacientes com tanto amor.

RESUMO

As craniossinostoses constituem um grupo heterogêneo de síndromes caracterizadas por uma fusão sutural prematura que ocorre isoladamente ou associada a outras anomalias. A retrusão facial é regra nas craniossinostoses faciais, com inversão da oclusão, recuo dos zigomáticos, falta de projeção nasal, desencadeando déficits funcionais como: defeitos na mastigação, má proteção ocular, exotropia e dificuldade respiratória por falta de profundidade da faringe. Postula-se que uma malformação da base do crânio tenha como consequência a fusão prematura das suturas cranianas. O objetivo deste estudo é descrever e analisar através de exames cefalométricos obtidos a partir de tomografias computadorizadas com reconstruções tridimensionais o fenótipo cefalométrico das craniossinostoses sindrômicas e as peculiaridades da caracterização pontos anatômicos referentes a essa patologia. Apresentamos análise cefalométrica de uma série de casos de pacientes com craniossinostose sindrômica caracterizada por S. Crouzon (4 casos), S. Apert (1 caso), e S. Pfeiffer (1 caso). Nossos resultados demonstraram que o fenótipo cefalométrico das craniossinostoses sindrômicas apresenta discrepância grave entre os complexos craniomaxilomandibulares associada à restrição do crescimento da base do crânio, exibindo maxila retruída e mandíbula em posição anteriorizada. Quando comparados à norma clínica apresentam retrusão maxilar grave, diminuição da base posterior do crânio, retroposição horizontal da maxila no sentido anteroposterior, retroinclinação do plano palatal e mordida aberta esquelética, e tendência a desenvolver Classe III de Angle. O estudo cefalométrico tridimensional torna-se uma propedêutica recomendada para as craniossinostoses sindrômicas visando intervenções cirúrgicas, terapias ortodônticas e estéticas pois exigem abordagens clínicas precoces que modificam os pontos anatômicos craniofaciais fundamentais para um correto diagnóstico e programa terapêutico.

Palavras-chave: craniossinostoses sindrômicas, síndrome de Apert, síndrome de Crouzon, cefalometria.

ABSTRACT

Craniosynostosis is a heterogeneous group of syndromes characterized by premature suture fusion that occurs alone or associated with other anomalies. Facial retrusion is a rule in facial craniosynostosis, with inversion of occlusion, recoil of zygomatics, lack of nasal projection, triggering functional deficits such as: defects in chewing, poor eye protection, exotropia and difficulty breathing due to lack of pharynx depth. It is postulated that a malformation of the base of the skull has as a consequence the premature fusion of cranial sutures. The aim of this study is to describe and analyze through cephalometric examinations obtained from computed tomography scans with three-dimensional reconstructions the cephalometric phenotype of syndromic craniosynostosis and the peculiarities of the characterization of anatomical points related to this pathology. We present cephalometric analysis of a series of cases of patients with syndromic craniosynostosis characterized by S. Crouzon (4 cases), S. Apert (1 case), and S. Pfeiffer (1 case). Our results showed that the cephalometric phenotype of the syndromic craniosynostosis presents a severe discrepancy between the craniomaxillomandibular complexes associated with the restriction of the growth of the skull base, presenting a retrudible maxilla and a mandible in an anteriorposition. When compared to the clinical norm, they present severe maxillary retrusion, decreased posterior base of the skull, horizontal retroposition of the maxilla in the anteroposterior direction, retroinclination of the palatal plane and skeletal open bite, and tendency to develop Angle Class III. Three-dimensional cephalometric study becomes a recommended propaedeutic for syndromic craniosynostosis aimed at surgical interventions, orthodontic and aesthetic therapies because they require early clinical approaches that modify the anatomical craniofacial points fundamental to a correct diagnosis and therapeutic program.

Keywords: syndromic craniosynostosis, Apert syndrome, Crouzon syndrome, cephalometry.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

(Ba)	PONTO CEFALOMÉTRICO BÁSIO
(CF)	CENTRO DA FACE
(ENA)	ESPINHA NASAL ANTERIOR
(ENP)	ESPINHA NASAL POSTERIOR
(Go)	PONTO CEFALOMÉTRICO GÔNIO
(Me)	PONTO CEFALOMÉTRICO GNÁTIO
(N)	PONTO CEFALOMÉTRICO NÁSIO
(Or)	PONTO CEFALOMÉTRICO ORBITALE
(Pg)	PONTO CEFALOMÉTRICO POGÔNIO
(Po)	PONTO CEFALOMÉTRICO PÓRIO
(Pt)	PONTO CEFALOMÉTRICO PTERIGOIDEO
(S)	PONTO CEFALOMÉTRICO SELA
2D	BIDIMENSIONAL
3D	TRIDIMENSIONAL
CS	CRANIOSSINOSTOSE SINDRÔMICA
<i>FGFR</i>	FIBROBLAST GROWTH FACTOR RECEPTOR
IFF	INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA
IMPA	INCISOR MANDIBULAR PLANE ANGLE
PHF	PLANO HORIZONTAL DE FRANKFURT
PNC	POSIÇÃO NATURAL DA CABEÇA
RM	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA
SA	SÍNDROME DE APERT
SAOS	SÍNDROME DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO
SC	SÍNDROME DE CROUZON
SCS	SÍNDROME DE SAETHRE-CHOTZEN
SM	SÍNDROME DE MUENKE
SNC	SISTEMA NERVOSO CENTRAL
SP	SÍNDROME DE PFEIFFER
SSC	SÍNDROME DE SAETHRE-CHOTZEN
TALE	TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
TC	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA
TCCB	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA CONE BEAM
TCLE	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
TCMS	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA MULTISLICE
US	ULTASSONOGRAFIA

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Sindactilia simétrica característica da Síndrome de Apert	22
Figura 2 - Paciente com da Síndrome de Apert apresentando hipoplasia do terço médio da face, mordida aberta, prognatismo, atresia maxilar e pseudofenda palatina.	23
Figura 3 . Paciente com Síndrome de Crouzon apresentando hipoplasia do terço médio da face, prognatismo e proptose ocular	25
Figura 4. Fenótipos das 3 classificações da Síndrome de Pfeiffer	26
Figura 5. Paciente com Síndrome de Muenke apresentando dismorfismo craniano e aumento da distância intercantal	27
Figura 6. Paciente com Síndrome de Saethre-Chotzen	28
Figura 7 - Neurocrânio e Viscerocrânio: Ilustração do crânio neonatal humano observado do ponto de vista craniocaudal e lateral direito.....	34
Figura 8 - Tomografia computadorizada de crânio com reconstrução 3D. Vista frontal demonstrando suturas metópica e frontozigomática. E vista lateral demonstrando suturas coronal, lambdoide, escamosa e esfenoescamosa.	36
Figura 9. Pontos cefalométricos marcados em pontos anatômicos do crânio normal.....	49
Figura 10 - Pontos cefalométricos em pontos anatômicos no paciente com CS	50
Figura 11 – Registro fotográfico do Paciente C1	55
Figura 12. TC Anteroposterior Paciente C1	56
Figura 13. TC Crânio com vista superior Paciente C1 demonstrando assimetria da base do crânio.	57
Figura 14. TC Vista Lateral do Crânio com Traçado do Plano de Frankfurt do Paciente C1; observação do perfil Classe III de Angle.	59
Figura 15. Registro fotográfico do Paciente C2	60
Figura 16. TC Anteroposterior Paciente C2	61
Figura 17. TC Crânio com vista superior Paciente C2 demonstrando assimetria da base do crânio	61
Figura 18. TC Vista Lateral do Crânio com Traçado do Plano de Frankfurt do Paciente C2.....	63

Figura 19 Registro fotográfico da Paciente C3.....	64
Figura 20 TC Anteroposterior Paciente C3	65
Figura 21 Crânio com vista superior Paciente C3 demonstrando assimetria da base do crânio	65
Figura 22 - TC Vista Lateral do Crânio com Traçado do Plano de Frankfurt do Paciente C3.....	67
Figura 23 Registro fotográfico do Paciente C4	68
Figura 24 TC Anteroposterior Paciente C4	69
Figura 25 Crânio com vista superior Paciente C4 demonstrando assimetria da base do crânio	69
Figura 26 Vista Lateral do Crânio com Traçado do Plano de Frankfurt do Paciente C4.....	71
Figura 27 Registro fotográfico do Paciente C5	72
Figura 28 TC Anteroposterior Paciente C5	73
Figura 29 Crânio com vista superior Paciente C5 demonstrando assimetria da base do crânio	73
Figura 30 Vista Lateral do Crânio com Traçado do Plano de Frankfurt do Paciente C5.....	75
Figura 31 Registro fotográfico do Paciente C6	76
Figura 32 TC Anteroposterior Paciente C6	77
Figura 33 Crânio com vista superior Paciente C6 demonstrando assimetria da base do crânio	77
Figura 34 Vista Lateral do Crânio com Traçado do Plano de Frankfurt do Paciente C6.....	79
Figura 35 - Imagens TC sagitais demonstrando sobreposição do processo zigomático com o processo pterigoideo.	89
Figura 36 - Reformatação multiplanar sagital para localização do centro geométrico da Sela Túrcica; ao alinhamento mandibular encontramos o osso esfenóide desalinhado assim com os processos clinóides.	90

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Síndromes genéticas e suas características clínicas e moleculares.....	21
Tabela 2 - Início da Fusão das Suturas Cranianas	35
Tabela 3 - Fechamento das Suturas Cranianas	35
Tabela 4 – Síndromes genéticas e características moleculares da amostra	54
Tabela 5 - Resultados Cefalométricos do Paciente C1	57
Tabela 6 – Resultados Cefalométricos do Paciente C2	62
Tabela 7 – Resultados Cefalométricos do Paciente C3	66
Tabela 8 – Resultados Cefalométricos do Paciente C4	70
Tabela 9 – Resultados Cefalométricos Paciente C5	74
Tabela 10 – Resultados Cefalométricos do Paciente C6	78

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Cefalometria de Medidas Lineares*	80
Gráfico 2 - Medida Angular Ba.S.Na	82
Gráfico 3 - Medida SN.A.....	83
Gráfico 4 – Distribuição Medida Profundidade Maxilar	84
Gráfico 5 – Distribuição da Medida de Altura Maxilar.....	85
Gráfico 6 – Distribuição da Medida Plano Palatino	85
Gráfico 7 – Distribuição da Medida Deflexão Craniana	86

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 JUSTIFICATIVA	17
3 OBJETO	17
4 HIPÓTESE	18
5 OBJETIVOS	18
6 REFERENCIAL TEÓRICO	19
6.1. Craniossinostoses.....	19
6.1.1 Craniossinostoses síndrômicas	20
6.1.1.1 Síndrome de Apert.....	22
6.1.1.2 Síndrome de Crouzon	24
6.1.1.3 Síndrome de Pfeiffer.....	25
6.1.1.4. Síndrome de Muenke.....	26
6.1.1.5. Síndrome de Saethe-Chotzen.....	28
6.2. Diagnóstico das craniossinostoses síndromicas.....	29
6.3. Crescimento craniofacial	31
6.4. Cefalometria	36
6.5. Estudos cefalométricos em pacientes com Craniossinostose Síndrômica.....	44
7 METODOLOGIA	46
7.1 Local do estudo.....	46
7.2 Desenho e população do estudo.....	46
7.3 Critérios de inclusão/exclusão	47
7.4 Descrição do estudo	47
7.4.1. Pontos cefalométricos de referência:	49
7.4.2. Grandezas lineares aferidas para análise cefalométrica em norma lateral	51
7.4.3. Grandezas angulares aferidas para análise cefalométrica em norma lateral	52
7.5 Análise de dados	52
7.6 Aspectos Éticos.....	52
8 ASPECTOS FINANCEIROS	53
9 RESULTADOS	53
9.1. Resultados individuais:.....	55
9.1.1 Paciente C1	55
9.1.2. Paciente C2	59
9.1.3 Paciente C3	64
9.1.4. Paciente C4	68
9.1.5. Paciente C5	72
9.1.6. Paciente C6	76
9.2. Resultados gerais:	80
9.2.1. Medidas lineares:	80

10 DISCUSSÃO	87
11 CONCLUSÃO	93
12 REFERÊNCIAS	94
13 ANEXOS	109
13.1 Anexo 1: TCLE para as mães	109
13.2 Anexo 2: TALE para as crianças acima de 6 anos	110
13.3 Anexo 3: Cartas de autorização	111
13.4. Anexo 4: Declaração de Confidencialidade	115
13.5. Anexo 5: Parecer do Comitê de ética em Pesquisa.....	116

1 INTRODUÇÃO

O termo craniostenose foi introduzido por um reconhecido patologista alemão, Virchow, em 1851 (DELASHAW et al., 1989). Posteriormente, a designação craniossinostose passou a ser usada por Ingraham e outros pesquisadores (INGRAHAM; MATSON; ALEXANDER, 1948). Tecnicamente, a craniossinostose corresponde ao processo de fusão prematura das suturas, sendo a craniostenose o resultado desse processo, apresentando como consequência deformidades cranianas ou craniofaciais e graus variados de desproporção volumétrica entre o crânio e o encéfalo. As alterações nas suturas causam restrições no desenvolvimento de parte do crânio, compensadas por crescimento anormal em outras áreas (GOOS; MATHIJSEN, 2019). Quanto mais suturas estiverem envolvidas na fusão prematura, maior é o risco da subsequente restrição do crescimento normal do cérebro e limitação do desenvolvimento neurológico da criança; podendo, em alguns casos, levar à um aumento da pressão intracraniana (TAYLOR et al., 2001). Também, à medida que a gravidade da patologia aumenta, é maior a incidência de distúrbios associados (COHEN, 1977).

Segundo a *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM - 2021) e Wenger, Miller e Evans (2020), as craniossinostoses constituem um grupo heterogêneo de síndromes caracterizadas por uma fusão sutural prematura que ocorre isoladamente ou associada a outras anomalias. Dentre as mais de 70 síndromes descritas, a síndrome de Crouzon e a síndrome de Apert são as mais conhecidas, tendo sido realizadas diversas

pesquisas nos últimos 10 anos, a fim de fornecer uma melhor compreensão da etiologia e da patogenia destas doenças.

A retrusão facial é regra nas craniossinostoses faciais, com inversão da oclusão, recuo dos zigomáticos, falta de projeção nasal. Além do problema estético, a retrusão do terço médio da face traz problemas funcionais: defeitos na mastigação, má proteção ocular, exotropia e dificuldade respiratória por falta de profundidade da faringe (SANTOS, 2010). À respeito desse último aspecto, crianças com síndromes Craniofaciais (SCF), em especial aquelas com craniossinostose sindrômica associada à hipoplasia médio-facial, micrognatia, hipotonia muscular, compressão de tronco cerebral (acondroplasia) ou deformação na base de crânio, apresentam prevalência de Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) de até 40% (ALONSO; CARPES; HALLINAN, 2009).

Postula-se, então, que uma malformação da base do crânio tenha como consequência a fusão prematura das suturas cranianas evoluindo com hipoplasia centrofacial e formato craniano variando de acordo com as suturas envolvidas (GOODRICH; 2005). Esta hipoplasia do terço médio da face causa deficiência maxilar e a consequente obstrução das vias aéreas superiores, devido ao desvio septal, as anormalidades do centro do nariz e estreitamento rinofaríngeo. Esta pode levar à angustia respiratória aguda, dispneia do tipo polipneia e até mesmo apneia do sono (JOHAL; PATEL; BATTAGEL, 2007), que serão discutidas acordando com os resultados desse estudo.

Além das questões fisiológicas, existem as incertezas sobre o comportamento e as características das estruturas anatômicas craniofaciais desses pacientes. Neste sentido, exames convencionais como a cefalometria computadorizada têm possibilitado

avaliar alterações de tamanho, forma e deslocamento dos componentes faciais durante o período de crescimento craniofacial, mostrando-se um método válido de diagnóstico na avaliação dos padrões de normalidade do crânio e da face, aferindo medidas angulares e lineares com padronização e precisão. Diversos autores, dentre eles Steiner (1953), publicaram seus métodos de avaliação, atribuindo uma norma clínica, determinando valores para cada uma das medidas craniofaciais, para fins comparativos com os valores encontrados nas estruturas craniofaciais dos pacientes.

As análises cefalométricas dos pacientes com craniossinostoses síndrômicas (CS) demonstram que os vetores de tração óssea do terço médio da face podem se apresentar de maneiras diferentes em cada grupo síndrômico, e representam pontos decisivos para o planejamento das cirurgias de avanço facial e da elaboração de um plano de tratamento ortopédico funcional maxilar, visando a liberação das vias aéreas e consequente estímulo do crescimento dos ossos maxilares (GHIZONI et al., 2016).

Poucos estudos, entretanto, têm avaliado os verdadeiros padrões e tendências de crescimento dos pacientes com craniossinostoses síndrômicas, pois estas patologias exigem abordagens cirúrgicas precoces que modificam os pontos anatômicos craniofaciais fundamentais para um prognóstico do ponto de vista cefalométrico.

Desta forma, este estudo tem como objetivo realizar uma avaliação cefalométrica em pacientes com craniossinostoses síndrômicas não tratados cirúrgica e ortodonticamente, demonstrando a condição real da patologia, utilizando a postura natural da cabeça, associada ao emprego do plano de referência horizontal de Frankfurt, definido e reproduzível, associando-o aos planos cefalométricos.

2 JUSTIFICATIVA

Sendo o Instituto Nacional Fernandes Figueira (IFF) um Centro de Referência para Atendimento Integral a Indivíduos com uma Doença Rara (Portaria nº 09/003.725/2014), constituindo, portanto, um centro de referência regional para atendimento integral dos indivíduos com uma doença rara envolvendo déficit intelectual, doenças metabólicas e defeitos congênitos. A complementação de informações a respeito das características fenotípicas e potencial de crescimento dos indivíduos com Craniossinostoses sindrômicas tornam-se necessárias.

O crescimento facial tem sido objeto de grande discussão em relação às craniossinostoses associadas às síndromes. Vários estudos têm divergido no que concerne a vários aspectos deste tema (TONELLO, 2016). E, poucos estudos brasileiros têm descrito o padrão e a tendência de crescimento facial dos pacientes com craniossinostoses sindrômicas não submetidos a procedimentos cirúrgicos; o que nos remete à pesquisa e obtenção de referências morfológicas precisas para o correto diagnóstico e encaminhamento do paciente com CS (LIMA et al., 2009).

A análise dos vetores cefalométricos e a possível constatação de que os pacientes com craniossinostoses sindrômicas não apresentariam crescimento facial no sentido anteroposterior fazem avaliar a possibilidade da realização de melhor diagnóstico, e quantificar a necessidade de hipercorreção cirúrgica dos avanços faciais realizados em idades precoces.

3 OBJETO

Padrão cefalométrico nas craniossinostoses sindrômicas.

4 HIPÓTESE

O padrão cefalométrico dos pacientes com craniossinostose sindrômica apresenta discrepância no sentido anteroposterior e inclinações de plano palatal diferentes que relatado em relação à norma clínica, preconizadas na literatura, segundo Steiner (1953) e Ricketts (1957).

5 OBJETIVOS

Este estudo exploratório tem como objetivo geral descrever os graus de discrepância nos complexos craniomaxilomandibulares nas craniossinostoses múltiplas sindrômicas em acompanhamento no Instituto Nacional Fernandes Figueira.

Objetivos específicos:

- Caracterizar as Craniossinostoses Sindrômicas.
- Identificação dos pontos cefalométricos do grupo sindrômico.
- Avaliar e quantificar, as características e crescimento cranianas e do terço médio da face nas Craniossinostoses Sindrômicas, através de cefalometrias, comparativo à norma clínica.
- Avaliar os graus de discrepâncias do complexo craniomaxilomandibular nas Craniossinostoses Sindrômicas.

6 REFERENCIAL TEÓRICO

6.1. Craniossinostoses

As craniossinostoses são malformações congênitas, ocorrendo na incidência de 1:2000 nascidos vivos, caracterizadas pelo fechamento precoce de uma ou mais suturas cranianas, que resultam em uma deformidade craniana ou craniofacial e graus variados de desproporção volumétrica entre o crânio e o encéfalo (MELO, 2014). O diagnóstico pode ser sugerido desde a fase intrauterina, através dos exames de ultrassonografia (US) ou ressonância magnética (RM) fetal, onde se pode observar assimetrias cranianas ou craniofaciais (SIMANOVSKY et al., 2009).

Existem inúmeras classificações para as craniossinostoses, sendo divididas em sindrômicas ou não sindrômicas; isoladas, simples, quando comprometem uma única sutura, ou completas, e complexas se associadas a outras malformações, e com comprometimento de múltiplas suturas, entre outras (KAJDIC; SPAZZAPAN; VELNAR, 2018).

A classificação mais utilizada, baseia-se na sutura comprometida, podendo apresentar 04 tipos principais: a escafocefalia ou dolicocefalia, que apresenta fechamento precoce da sutura sagital, sendo a mais prevalente, representando 50% dos casos; a trigonocefalia, que apresenta fechamento precoce da sutura metópica; a plagiocefalia, representada pelo fechamento precoce da sutura coronal ou lambdoide, unilateral; e, a braquicefalia ou turricefalia, caracterizada pelo fechamento precoce das suturas coronais e/ou lambdoides (RENIER; ARNAUD; MARCHAC, 2006). Estas deformidades cranianas quando não tratadas, podem propiciar danos psicológicos ao indivíduo, fazendo com que ampliem o isolamento social (MASSIMI et al., 2012).

No que concerne à etiologia, forças biomecânicas, mutações de determinados grupos de genes e expressões locais de fatores de crescimento, têm sido analisados. Algumas hipóteses foram aventadas, como uso indiscriminado de alguns anticonvulsivantes durante a gestação, distúrbios metabólicos, tabagismo materno durante a gestação, hipertireoidismo, idade avançada dos pais, gemelaridade, posicionamento fetal, craniossinostose familiar, aberrações cromossômicas, entre outras (RENIER; ARNAUD; MARCHAC, 2006; GOOS; MATHIJSEN, 2019).

Algumas malformações podem estar associadas, como malformações do sistema nervoso central (SNC), cardíacas e urológicas. Segundo Renier et al.(2006), estas malformações no SNC podem estar presentes em aproximadamente 0,6% dos indivíduos com escafocefalia, 4,3% na trigonocefalia, 2,2% nas plagiocefalia e 4,5% nos casos de braquicefalia não sindrômica.

6.1.1 Craniossinostoses sindrômicas

Segundo Warren e Longaker (2001), as craniossinostoses estão associadas a mais de 150 síndromes descritas. Dentre as craniossinostoses sindrômicas, as síndrome de Apert, Crouzon, Pfeiffer, Muenke e Saethre-Chotzen são as mais comuns (RENIER; ARNAUD; MARCHAC, 2006; GOOS; MATHIJSEN, 2019) (Tabela 1).

Tabela 1 – Síndromes genéticas e suas características clínicas e moleculares

Síndrome genética	Gene	Herança	Suturas envolvidas	Principais anomalias associadas
Síndrome de Crouzon	<i>FGFR2</i> <i>FGFR3</i>	Autossômica dominante	Múltiplas	Mãos e pés normais; inteligência normal, nariz em bico de papagaio, lábio superior curto, hipoplasia de face, prognatismo, hipertelorismo, exorbitismo.
Síndrome de Apert	<i>FGFR2</i>	Autossômica dominante	Múltiplas	Sindactilia das mãos e pés, ptose palpebral, hipoplasia do terço médio da face, hipertelorismo, exoftalmia, estrabismo, palato arqueado, ponte nasal retraída.
Síndrome de Pfeiffer	<i>FGFR2</i> <i>FGFR1</i>	Autossômica dominante	Múltiplas	Polegares largos e medialmente desviados, braquidactilia, hipertelorismo, exoftalmia, nariz em bico de papagaio, diferentes graus de déficit cognitivo.
Síndrome de Saerthre-Chotzen	<i>TWIST1</i>	Autossômica dominante	Coronais	Ptose, sindactilia, braquidactilia, crista proeminente na orelha através da concha, perda de audição.
Síndrome de Muenke	<i>FGFR3</i> (p <i>Pro250Arg</i>)	Autossômica dominante	Coronais	Mãos e pés normais ou falanges médias em forma de dedal, atraso do desenvolvimento, macrocrania.

Fonte: Elaboração Própria

6.1.1.1 Síndrome de Apert

A síndrome de Apert, descrita por Eugene Apert em 1906, é uma doença genética de herança autossômica dominante. Na maioria dos casos, a doença resulta de uma mutação germinativa parental e mostra uma prevalência de 1 a cada 64.000 nascimentos (PASSOS-BUENO et al., 1999; GOOS, MATHIJSEN, 2019), representando 4 a 5% das craniossinostoses sindrômicas, com alta incidência em asiáticos (OBEROI; HOFFMAN; VARGERVIK, 2012). A síndrome de Apert tem como principais características: a acrocefalia devido à sinostose precoce das suturas coronais, associada a amplo defeito na linha média da calvária e a sindactilia simétrica, envolvendo as quatro extremidades (Figura 1).



Figura 1 - Sindactilia simétrica característica da Síndrome de Apert

Fonte: https://pt.wikipedia.org/wiki/S%C3%ADndrome_de_Apert

Apresenta hipoplasia no terço médio da face, o que conduz à inversão da oclusão dentária, resultando em prognatismo severo. Como outra característica oral exibe hiperplasia gengival acentuada, por vezes simulando uma fissura palatina, ou mesmo combinada à uma fissura palatina verdadeira (Figura 2) (GOMES; SILVA; TANNURE, 2017; PAULA, 2019;

PETERSON; PRUZANSKY, 1974). O tratamento destes pacientes é realizado por ordem multidisciplinar.

O planejamento cirúrgico deve ser feito em etapas, onde a craniotomia com objetivo de descompressão cerebral deve ser realizada na infância; o avanço do terço médio, melhora o fluxo aereonasal, pode ser feita na puberdade, e finalmente a cirurgia ortognática, que para melhora da oclusão e estética, pode ser planejada na adolescência (CARNEIRO et al., 2008). A síndrome de Apert é causada por mutações dominantes em heterozigose no gene *FGFR2* (OMIM, 2021).



Figura 2 - Paciente com da Síndrome de Apert apresentando hipoplasia do terço médio da face, mordida aberta, prognatismo, atresia maxilar e pseudofenda palatina.

Fonte: Hohoff A, Joos U, Meyer U, Ehmer U, Stamm T. The spectrum of Apert syndrome: phenotype, particularities in orthodontic treatment, and characteristics of orthognathic surgery. Head Face Med. 2007 Feb 8;

6.1.1.2 Síndrome de Crouzon

A síndrome de Crouzon ou Disostose craniofacial tipo I foi descrita em 1912 pelo neurologista francês Octave Crouzon. O padrão de herança é o autossômico dominante, sendo a maior parte dos casos decorrentes de mutações novas. A penetrância é completa e há grande variabilidade clínica (COHEN, 1993b). É uma afecção rara, que compromete o desenvolvimento do esqueleto craniofacial e que, apesar de incomum, possui 50% de risco de transmissão quando um dos pais possui a doença, sem depender do sexo do conceito. Dependendo dos métodos de diagnóstico e da população em estudo, a incidência da craniostenose é variável, encontrando-se entre 1:50.000 e 1:1.000 crianças. Não há distinção de acometimento quanto ao sexo, porém quando as craniostenoses são dos tipos sagital e metópica sua predominância aumenta no sexo masculino, enquanto a craniostenose coronal é mais encontrada no sexo feminino (CARINCI et al., 2005). Clinicamente é caracterizada pela fusão prematura de uma ou mais suturas, sendo a coronal mais frequente, seguida pela sagital e lambdoide (LOPES DA SILVA et al., [s.d.]). Nessa síndrome ocorre hipoplasia da face média, as órbitas são rasas, o que promove a proptose ocular (Figura 3). A síndrome de Crouzon é causada por mutações dominantes em heterozigose no gene codificando o Receptor de Crescimento Fibroblástico-2 (*FGFR2*) (OMIM , 2021).



Figura 3 . Paciente com Síndrome de Crouzon apresentando hipoplasia do terço médio da face, prognatismo e proptose ocular

Fonte: (RIBEIRO, 2014, p. 18)

6.1.1.3 Síndrome de Pfeiffer

Descrito pela primeira vez em 1964 por Rudolf Pfeiffer, a síndrome de Pfeiffer é uma doença autossômica dominante que inclui craniossinostose, hipoplasia da face, braquidactilia, polegares largos e desviados medialmente, haluces grandes e largos e outras anomalias esqueléticas. Esta alteração é clinicamente heterogênea. Esta síndrome pertence ao grupo das acrocefalosindactilias que se caracterizam por encerramento prematuro das suturas cranianas e anomalias das mãos e pés (WENGER; MILLER; EVANS, 2020).

A síndrome de Pfeiffer tem transmissão autossômica dominante. Em 1993, com base em achados clínicos, Cohen dividiu o síndrome de Pfeiffer em três tipos clínicos com implicações diagnósticas e prognósticas (COHEN, 1993a). De acordo com a classificação de Cohen, o tipo 1 é o clássico descrito por Pfeiffer e representa a expressão menos grave. Estes indivíduos apresentam craniossinostose, hipoplasia ligeira da face com pouca ou nenhuma proptose ocular, polegares levemente largos e minimamente desviados e haluces grandes e largos. O tipo 2 representa a mais grave afecção, com crânio em trevo, hipoplasia da face,

proptose ocular acentuada, múltiplas anomalias esqueléticas (sinostose rádio-ulnar-umeral, polegares largos e desviados e haluces grandes e largos) e sindactilia variável. Finalmente o tipo 3 representa uma forma intermédia. Os indivíduos deste grupo têm as deformidades faciais e do esqueleto observadas no tipo 2, não apresentando crânio em trevo. O prognóstico da doença depende do tipo a que pertence. O tipo 1 geralmente tem um bom prognóstico e na maioria dos casos a inteligência é normal. Os tipos 2 e 3 têm, geralmente, mau prognóstico, estando associados às alterações graves no crescimento e desenvolvimento, podendo ocorrer o óbito nos dois primeiros anos de vida (Figura 4) (ALMEIDA et al., 2000). A síndrome de Pfeiffer é causada por mutações dominantes em heterozigose no gene *FGFR1* ou no gene *FGFR2* (OMIM, 2021b).



Figura 4. Fenótipos das 3 classificações da Síndrome de Pfeiffer

Fonte: (MEDICINE ONLINE, [s.d.])

6.1.1.4. Síndrome de Muenke

A síndrome de Muenke, cujas bases genéticas foram descritas por Maximilian Muenke, apresenta variabilidade fenotípica considerável, mesmo dentro da mesma família (KRUSZKA et al., 2016; RANNAN-ELIYA et al., 2004). As características podem incluir sinostose coronal, mais frequentemente bilateral que unilateral; sinostose de outras suturas,

todas as suturas, que é denominada pan sinostose, ou nenhuma sutura; ou ainda apresentar a macrocefalia. A sinostose coronal bilateral normalmente resulta em braquicefalia, embora possa ser observada turribraquicefalia ou crânio em trevo. A sinostose coronal unilateral resulta em plagiocefalia anterior (KRUSZKA et al., 2016). Outros achados craniofaciais normalmente incluem: mandamento temporal; aumento da distância intercantal, ptose ou proptose, retrusão da face média e palato excessivamente arqueado ou fenda labial e palatina. Estrabismo é comum em indivíduos afetados, assim com epilepsia, anomalias intracranianas, deficiência intelectual, fusões de ossos do carpo e/ou do tarso, braquidactilia, dedos largos, polegares largos e/ou clinodactilia, e achados radiográficos de falanges médias do dedal e/ou epífises em forma de cone (Figura 5). A craniossinostose de Muenke é causada por uma mutação dominante específica em heterozigose no gene *FGFR3* (OMIM, 2021c).



Figura 5. Paciente com Síndrome de Muenke apresentando dismorfismo craniano e aumento da distância intercantal
Fonte:(SAXENA, [s.d.]

6.1.1.5. Síndrome de Saethre-Chotzen

A síndrome de Saethre-Chotzen (SCS) segue uma herança autossômica dominante de transmissão, com penetrância completa e expressividade variável (GALLAGHER; RATISOONTORN; CUNNINGHAM, 2019). É caracterizada por craniossinostose, apresentando braquicefalia ou acrocefalia, geralmente com sinostose da sutura coronal, linha fina frontal baixa, nariz de papagaio com desvio de septo, hipoplasia maxilar, ptose das pálpebras, estrabismo, erro de refração, estenose do ducto lacrimal, hipertelorismo, distopia cantorum, braquidactilia e padrões dermatoglíficos anormais (Figura 6). Muitos casos de SCS foram relatados anteriormente, mas diagnosticados erroneamente como síndrome de Crouzon, síndrome "pseudo-Crouzon", craniossinostose simples, microcefalia ou outra categoria diagnóstica inadequada (BOURGEOIS et al., 1998). A síndrome de Saethre-Chotzen é causada por uma mutação dominante em heterozigose no gene TWIST1 (OMIM, 2021d).



Figura 6. Paciente com Síndrome de Saethre-Chotzen
Fonte: (CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA, [s.d.]

6.2. Diagnóstico das craniossinostoses sindrômicas

O diagnóstico inicial de craniossinostose é fundamentalmente clínico, embasado na história clínica e no exame físico do paciente e de seus familiares. O reconhecimento precoce é essencial e o encaminhamento tardio a serviços de referência está associada a complicações clínicas e prognósticos cirúrgicos menos satisfatórios (MATHIJSEN, 2015).

A radiografia de crânio é utilizada em alguns serviços como primeiro exame diagnóstico considerando baixo custo e ampla disponibilidade. Apesar da radiografia ser considerada um exame com baixa acuidade, contribui com muitas informações e pode excluir o diagnóstico de craniossinostose caso todas as suturas cranianas estejam nitidamente patentes.

A ultrassonografia de suturas cranianas é considerada por alguns autores como uma alternativa à radiografia de crânio (MATHIJSEN, 2015).

A TC de crânio com reconstrução tridimensional tem importância crescente no diagnóstico radiológico das craniossinostoses uma vez que auxilia no planejamento terapêutico e caracterização do dismorfismo craniano. Devido à sua superior representação óssea é a principal técnica de imagem utilizada na avaliação da craniossinostose, permitindo uma análise detalhada da calota e da base do crânio, além de avaliar as alterações derivadas das estenoses nas fossas cranianas, ossos da face e órbitas (KHANNA et al., 2011).

A TC é extremamente útil na avaliação pré-operatória da deformidade do crânio, das alterações intracranianas agudas pós-operatórias imediatas, como sangramentos, e no acompanhamento pós-operatório da calvária (KHANNA et al., 2011).

A hipótese diagnóstica pode ser aventada desde o período intrauterino, por meio da ultrassonografia ou ressonância magnética fetal, auxiliando no diagnóstico diferencial de outras patologias que também resultem em assimetria craniofacial, como a plagiocefalia posicional, o torcicolo congênito, a microssomia hemifacial e a paralisia facial congênita (BADVE et al., 2013).

A maioria das craniossinostoses apresenta transmissão autossômica dominante e expressividade variável, em que os pacientes, muitas vezes, apresentam sinais clínicos muito sutis. Essa grande variabilidade fenotípica pode dificultar o diagnóstico, em alguns casos. COHEN (1999), publicou um artigo ilustrativo sobre esse assunto, discutindo a possível diferença da interpretação clínica ao se fazer um diagnóstico, devido à sobreposição de sinais nas diversas condições apresentadas por pacientes com craniossinostoses sindrômicas.

Devido a esse padrão de herança comum, à grande probabilidade de transmissão do alelo mutante e, principalmente, à grande dificuldade de se determinar os indivíduos realmente afetados nos casos brandos, faz-se importante o diagnóstico molecular em muitas situações clínicas (FREITAS, 2005).

O estudo das craniossinostoses foi enriquecido nas últimas décadas pela identificação de mutações patogênicas nas síndromes clássicas mais comuns e pela identificação de moléculas e vias-chave no desenvolvimento de suturas cranianas. A disponibilidade de abordagens complexas incluindo sequenciamento completo de exoma e genoma para a pesquisa em genética molecular revelou genes e mutações em indivíduos

com craniossinostose, no entanto, tais investigações não são rotineiras no contexto clínico (TWIGG; WILKIE, 2015).

Após o diagnóstico clínico, complementado por estudo molecular, o adequado aconselhamento genético para os membros da família pode ser favorecido. O aconselhamento consiste em fornecer aos indivíduos informações sobre a natureza, padrões de herança e implicações de desordens genéticas.

6.3. Crescimento craniofacial

John Hunter, em 1771, foi o primeiro a propor uma teoria para o crescimento craniofacial, baseando-se na capacidade de remodelação óssea (ENLOW, 1966). Suas ideias surgiram quando ao avaliar a porção distal dos segundos molares decíduos em uma mandíbula infantil, supôs que para que houvesse espaço necessário para os dentes permanentes era preciso que a mandíbula crescesse em direção posterior por reabsorção da borda anterior e aposição óssea da borda posterior do ramo ascendente, e que isso contribuía para o irrompimento dos dentes posteriores permanentes. Um século mais tarde, Humphry, em 1871, confirmou essa hipótese utilizando implantes metálicos justapostos inseridos nos ramos ascendentes da mandíbula de porcos (ENLOW, 1966).

Sicher, em 1947, constatou a partir de estudos histológicos, que as suturas eram responsáveis por grande parte do crescimento craniofacial, elaborando a teoria da dominância sutural. Sicher constatou que a proliferação do tecido conjuntivo nas suturas resultava no distanciamento dos ossos, movimentando-os na direção de menor resistência (SICHER, 1947). Scott (apud JANSON et al., 2013), em 1953, postulou que o deslocamento para baixo e para frente da face era primariamente atribuído aos ossos da base do crânio, septo nasal e vômer, e

sugeriu que a cartilagem constituía um tecido mais tolerante à pressão que as suturas vascularizadas e sensíveis e provavelmente possuía maior capacidade de impulsionar expansivamente o complexo naso-maxilar para baixo e para frente .

Segundo Moss (1975), a determinação dos crescimentos ósseo e cartilaginoso é uma resposta ao crescimento intrínseco de estruturas associadas, por ele denominadas matrizes funcionais, observando que o código genético para o crescimento esquelético está fora do esqueleto ósseo. Moss acreditava que cada componente da matriz funcional desempenharia uma função fundamental, como respiração, fala, mastigação, enquanto os tecidos esqueléticos apoiariam e protegeriam essas matrizes funcionais associadas. O tecido esquelético cresceria somente em resposta ao crescimento dos tecidos moles e o efeito seria uma translação passiva dos componentes esqueléticos no espaço.

Enlow (1965) desenvolveu a teoria do crescimento em V, que se baseia no princípio de que “o crescimento sobre os extremos livres aumenta a distância entre eles mesmos”. Muitos ossos faciais ou cranianos têm uma conformação em forma de V. A deposição óssea acontece no lado interno do V, e a reabsorção óssea ocorre na superfície externa. A direção do movimento está voltada para a extremidade ampla do V. Assim, crescimento e alargamento simultâneos se processam por adição de osso na parte interna e remoção na parte externa. A aplicação desse princípio pode ser feita em diversas estruturas da maxila e da mandíbula, como o crescimento da órbita e do palato (ENLOW, 1993).

O crânio humano é uma estrutura complexa formada por 2 componentes principais: o viscerocrânio , ou esqueleto facial, e o neurocrânio, formado pelos ossos da base do crânio e pela calota craniana (MORRISS-KAY; WILKIE, 2005) (Figura 1). O viscerocrânio é derivado

da crista neural, enquanto o neurocrânio tem origem predominantemente mesodérmica paraxial, com algumas estruturas derivadas da crista neural (SADLER, 2021).

Segundo Moss (1975), o crescimento do neurocrânio e do viscerocrânio são desencadeados por ação das suas matrizes funcionais, conceito no qual está implícito, que o crescimento de qualquer osso representa o resultado final, das conexões funcionais estabelecidas entre esse osso e a totalidade dos tecidos moles que com ele conjuntamente atua. Desta maneira, as matrizes funcionais responsáveis pelo crescimento do viscerocrânio estão essencialmente representadas pela erupção dentária, pela ação desenvolvida pelos movimentos de mastigação e pelo crescimento da língua, bem como pelo incremento da respiração nasal. Acrescente-se ainda, a ação desempenhada pelo crescimento do globo ocular no desenvolvimento das cavidades orbitárias, estruturas que pertencem simultaneamente ao neurocrânio e ao viscerocrânio, cujos processos de crescimento têm influência recíproca (Figura 7).

Von Limborg (1968, 1970 e 1972 apud JANSON et al., 2013) desenvolveu uma compilação de várias teorias na tentativa de confrontar e considerar as muitas complexidades envolvidas na regulação do crescimento. De acordo com seus estudos, o crescimento craniofacial é influenciado por fatores genéticos e ambientais. Faz referência a atuações de hormônios, condições alimentares, influências ambientais e à hereditariedade, que determinam a quantidade e a qualidade de crescimento. Sua interpretação do crescimento divide a cabeça em condrocrânio e desmocrânio.

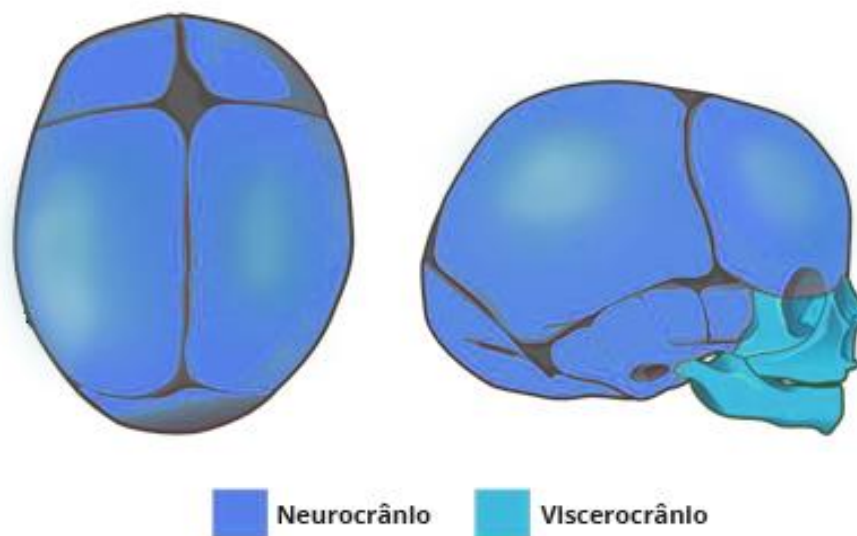


Figura 7 - Neurocrânio e Viscerocrânio: Ilustração do crânio neonatal humano observado do ponto de vista craniocaudal e lateral direito.
Fonte: (OLIVEIRA, 2018)

De acordo com a teoria de Petrovic (apud JANSON et al., 2013), o crescimento das várias regiões craniofaciais advém da interação de uma série de mudanças causais e mecanismos de biofeedback. Petrovic, em suas pesquisas, constatou uma predeterminação não genética no comprimento final da mandíbula, em que a direção e a magnitude da variação do crescimento condilar foram notadas como respostas quantitativas ao aumento da maxila. Essas ideias permitem melhor compreensão da ação dos aparelhos ortopédicos no crescimento mandibular.

À medida que o cérebro cresce, os ossos que o recobrem se expandem em altura, profundidade e largura. Esses ossos são auxiliados pelo sistema de suturas, fontanelas e alongamento das sincondroses, além do próprio processo de deslizamento da remodelação óssea, por aposição na superfície externa e reabsorção na superfície interna. O deslocamento primário de cada osso gera tensão nas suturas, que resulta em neoformação óssea nas bordas

dos ossos articulados. A fusão completa ou parcial das suturas e sincondroses craniofaciais impedem o deslocamento normal entre os ossos envolvidos (KREIBORG; ADUSS, 1986), restringindo o espaço para o crescimento do encéfalo, que quadriplica seu tamanho nos primeiros 2 anos de vida (TWIGG; WILKIE, 2015). Então, em condições clínicas como as craniossinostoses, onde há ossificação precoce das suturas cranianas, é comum que o crescimento craniofacial esteja comprometido.

O crânio neonatal contém 5 suturas principais: Metópica, Lambdoíde, Coronal, Sagital e Escamosa (BEEDERMAN; FARINA; REID, 2014), e para diagnosticar clinicamente a presença de craniossinostoses, faz-se imprescindível o conhecimento do período correto de fusão de cada sutura craniana (Figura 8). Em condições fisiológicas, as suturas progridem para o processo de fusão em diferentes períodos da vida acompanhando o crescimento craniofacial completo, diferente das fontanelas que sofrem ossificação até o segundo ano de vida (BUCHANAN, 2014) (Tabela 2 e 3).

Tabela 2 - Início da Fusão das Suturas Cranianas

Suturas	Início da fusão
Metópica	9 meses - 2 anos
Sagital	22-30 anos
Coronal	24-40 anos
Lambdoíde	26-40 anos

Fonte: (STAL; HOLLIER; COLE, 2016)

Tabela 3 - Fechamento das Suturas Cranianas

Fontanelas	Idade de fechamento
Bregmática	24 meses
Lambdoíde	2-6 meses
Esfenoíde	3-24 meses
Mastoíde	6-24 meses

Fonte: (STAL; HOLLIER; COLE, 2016)

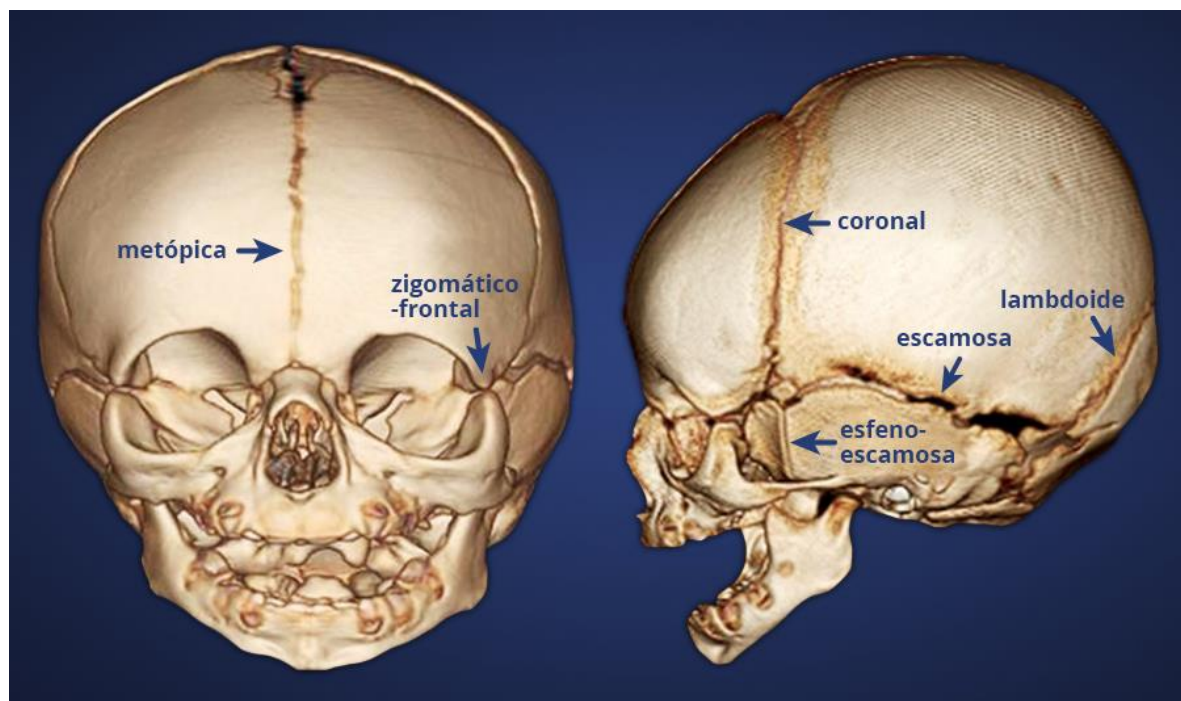


Figura 8 - Tomografia computadorizada de crânio com reconstrução 3D. Vista frontal demonstrando suturas metópica e frontozigomática. E vista lateral demonstrando suturas coronal, lambdoide, escamosa e esfenoescamosa.

Fonte: (BLASER et al., 2015)

6.4. Cefalometria

Dentre as várias técnicas utilizadas para a elaboração do planejamento ortodôntico e do tratamento ortopédico funcional maxilar, assim como avanços do terço médio da face e cirurgias ortognáticas, a análise obtida sobre a telerradiografia de perfil é importante para a determinação do diagnóstico e das metas do tratamento. A cefalometria constitui um valioso exame complementar, porém é necessário conhecê-la, adequada e corretamente, para a realização de diagnóstico e plano de tratamento precisos.

Kvam e Krogstad (1969), demonstraram que em cefalometria os dados obtidos devem ser comparados e que o valor diagnóstico deve ser considerado tendo em vista as

variabilidades biológicas da população, das normas e dos achados cefalométricos. O método convencional utiliza um papel transparente sobre a radiografia para determinação dos pontos e construção de planos e linhas de orientação, a partir dos quais, com o auxílio de réguas e transferidores, realizam-se as medições. No entanto, essa forma manual de obtenção dos dados possibilita ao operador introduzir o erro em cada fase e transferi-lo para a próxima etapa do método (RUDOLPH; SINCLAIR; COGGINS, 1998). No método semiautomático, os pontos exigidos pelo software são marcados pelo operador com o auxílio de uma mesa digitalizadora (direto sobre a radiografia) ou com o mouse (realizado sobre a imagem digitalizada na tela do computador) reduzindo, assim, algumas etapas e evitando a transferência de erros (RUDOLPH; SINCLAIR; COGGINS, 1998).

A imagem digital indireta corresponde a uma imagem capturada no formato analógico e depois convertida para o formato digital. Como em qualquer conversão de dados, isso resulta em perda e alteração de algumas informações (PARKS; WILLIAMSON, 2002). Já no modo automatizado, o computador localiza os pontos e realiza os cálculos numéricos. Esse método parece trazer agilidade e velocidade para a cefalometria radiográfica (RUDOLPH; SINCLAIR; COGGINS, 1998; SCHULZE; GLOEDE; DOLL, 2002).

Ciruffo et al. (apud BOTELHO FERNANDES, 2010) em seu estudo, concluíram que os métodos convencionais produziram resultados mais precisos, em contrapartida, o computador reduziu o processo, acelerando a execução. Entretanto, no momento da introdução dos dados, a cefalometria computadorizada tornou-se vulnerável.

Schirmer e Wiltshire (1997) concluíram que medidas manuais realizadas utilizando um operador calibrado poderiam resultar em maior precisão, fidedignidade e resultados reprodutíveis em relação ao método computadorizado.

David e Castilho (1999) declararam que ambos os métodos (manual e computadorizado) são válidos para se obter o diagnóstico, porém o computadorizado mostrou-se mais eficiente.

Turner e Weerakone (2001) avaliaram a reprodutibilidade da identificação dos pontos anatômicos do método ScreenCheph (digitalização do exame através de um scanner de mesa e tampa de transparência) com outras duas maneiras de obtenção de dados cefalométricos: a captura digital do traçado cefalométrico previamente realizado em papel e a identificação dos pontos anatômicos com o auxílio de uma mesa digitalizadora. O resultado desse estudo, após a comparação de oito medidas angulares e quatro lineares entre os métodos, mostrou diferença significativa apenas para $I/S-N$ (ângulo formado pelo longo eixo do incisivo superior com a linha formada pelos pontos Sela e Násio) e para $Ar-Po$ (distância entre o ponto Articular e o ponto Pogônio) tornando, assim, o método ScreenCheph perfeitamente aceitável para a rotina clínica.

Schirmer e Wiltshire (1997), em seu estudo, com traçados manuais e computadorizados encontraram que medidas comparadas intra-examinador foram quase idênticas, já as inter-examinador diferiram significativamente. Para Liu et al. (2000), as diferenças inter-examinador podem ser causadas pelas variações no treinamento e experiência dos operadores, diferenças intra-examinador podem resultar da qualidade da radiografia e falta de clareza das estruturas anatômicas.

A evolução dos aparelhos de tomografia computadorizada (TC) em combinação com o refinamento das técnicas de reconstrução permitiram a obtenção de imagens em 3D com a qualidade necessária para a utilização na Odontologia (FERNANDES, 2010) . As limitações da cefalometria convencional em duas dimensões são bastante conhecidas pelos ortodontistas. A cefalometria baseada em tomografia computadorizada elimina as sobreposições, permite reconstruções em múltiplos planos, mensurações anatômicas precisas, além de possibilitar a realização de medidas nos diferentes planos com apenas uma aquisição, como no caso da TCCB (tomografia computadorizada Cone Beam). Entre as desvantagens, a que mais se destaca é o aumento da dose de radiação quando comparado com as técnicas convencionais. A realização de cefalometrias em 2D e 3D abre novos horizontes para a ortodontia, sendo possível uma avaliação em terceira dimensão pré e pós-ortodôntica das relações dentárias, esqueléticas e de estética facial.

Estudo de Couceiro (2010) visando comparar a confiabilidade de identificação dos pontos visualizados sobre radiografias cefalométricas convencionais e sobre imagens geradas pela Tomografia Computadorizada Cone-Beam em 2D e 3D demonstraram que os valores das medições realizadas a partir de imagens em 3D apresentaram menor dispersão, sugerindo que essas imagens são mais confiáveis quanto à identificação de alguns pontos cefalométricos. Entretanto, afirmaram que as imagens em 3D impressas não permitem a visualização de pontos intracranianos, tornando-se necessário que softwares específicos fossem elaborados para que esse tipo de exame pudesse se tornar rotineiro na clínica ortodôntica, sugerindo a utilização das tomografias em 2D.

As medidas obtidas por meio da 3D-TC apresentaram erros intra e inter-examinador insignificantes em termos absolutos e percentuais e correlações intraclasse elevadas com intervalos de confiança estreitos, para todas as medidas. Com relação à acurácia, a 3D-TC apresentou valores elevados para as correlações intraclasse e intervalos de confiança (95%) estreitos nas comparações com o padrão ouro, para todas as medidas. A técnica que emprega a cefalometria radiográfica convencional apresentou imprecisão para a medida da grandeza $Zm(d)$ - $Zm(e)$ e inacurácia com relação ao padrão-ouro para todas as medidas, com exceção da medida da grandeza Co-Gn, que se mostrou precisa e acurada. A tomografia computadorizada *multislice* (TCMS) se mostrou mais precisa e com melhor acurácia do que as telerradiografias em normas lateral e frontal, de forma estatisticamente significativa, para a obtenção de medidas em crânios secos (ACCORSI, 2007).

Jamison (1993), confirmou a grande dificuldade na localização de pontos cefalométricos e na determinação de medidas em cortes de TC, uma vez que, estes pontos podem aparecer em vários cortes distintos.

De acordo com Kragkov et al. (1997), a comparação da identificação de pontos cefalométricos entre radiografias convencionais e em 3D-TC revelou, nos cefalogramas laterais, que a variação intra-examinador foi menor que 1mm, para a maioria dos pontos estudados, exceto para o ponto Básio.

Quando as análises cefalométricas foram realizadas em pacientes, Kumar et al. (2008) encontraram diferenças entre as técnicas para o Plano Mandibular (FMA), principalmente devido à localização do ponto Pório, que poderia ser confundido pela presença das olivas metálicas. Por outro lado, Cattaneo et al. (2008) não observaram diferenças para nenhum fator

cefalométrico quando compararam a telerradiografia convencional com imagens reconstruídas.

Kumar et al. (2014) , ao compararem radiografias convencionais com reconstruções sagitais, não encontraram diferenças estatisticamente significantes entre a performance dos dois tipos de imagens para a realização de mensurações cefalométricas lineares e angulares.

De acordo com a literatura, tem-se observado que as médias cefalométricas tradicionais, utilizadas nos diversos traçados cefalométricos, não podem ser aplicadas de forma genérica, sendo necessárias individualizações, considerando o gênero, a idade, a etnia, o padrão facial, o padrão respiratório, além das alterações genéticas, para avaliar o padrão facial requerido pelo paciente e pela sociedade.

Isaacson (1971) e Metzdorf (1977), respectivamente, concluíram que a maioria das normas cefalométricas varia de maneira significativa, se comparados os diversos padrões faciais. Desse modo, uma interpretação mais personalizada da cefalometria deve tornar-se regra. Muito estudos foram realizados a fim de comparar a anatomia da base craniana com as bases apicais, cujos resultados obtidos demonstraram existir uma correlação significativa. Indivíduos com ângulo N-S.Ba aumentado tendem a apresentar S.N.A e S.N.B. menores, e vice-versa (DE ARAÚJO et al., 2008).

Poucos estudos foram realizados utilizando o plano de Frankfurt como referência para aferir a inclinação da base anterior do crânio (S-N) em trabalhos comparativos de base craniana com bases apicais (VARGAS NETO et al., 1999). Outro fator importante, evidenciado em inúmeros estudos, é a definição e estabilidade da deflexão da base craniana próximo aos 3 anos de idade, podendo, assim, se tornar um indicativo precoce do padrão

facial, que irá se consolidar futuramente (BJÖRK, 1955; ERDOGLIJA, 1989). Delaire, afirmou ser a base do crânio a estrutura sobre a qual se forma a face humana, por isso sua anatomia influencia a arquitetura da face (DE ARAÚJO et al., 2008).

As definições de pontos cefalométricos incluem termos diretamente relacionados com a orientação da cabeça do paciente, cujo posicionamento pode variar durante a obtenção da radiografia, podendo estar, por exemplo, em posição natural da cabeça (PNC) ou, mais comumente, com o plano de Frankfurt paralelo ao solo. O interesse clínico na postura natural da cabeça (PNC) provém de estudos que correlacionam a morfologia craniofacial, a tendência de crescimento futuro e as necessidades respiratórias. Acredita-se que os pontos de referência anatômicos intracranianos não são pontos estáveis. Baseados nesta afirmação, estudos sugerem o uso da PNC e da linha vertical verdadeira para a realização das análises cefalométricas (GUIMARÃES; RAMALHO, 2003). A linha vertical verdadeira é a imagem radiográfica de um dispositivo externo com uma corrente de metal acoplada à haste do apoio frontal do cefalostato.

Segundo Vedovello (2002), a importância em realizar registros cefalométricos e radiografias em PNC deve-se ao fato de corrigir o perfil do paciente, tal como ele se apresenta frente à sociedade. Estudos descritos na literatura têm demonstrado que a postura natural da cabeça é notavelmente reproduzível (NEGREIROS; SIQUEIRA, 2004; SALMÓRIA et al., 2014). Com isso, análises cefalométricas baseadas na PNC continuam válidas. Todavia, Bister et al. (2002) afirmaram que, apesar de perfeitamente reproduzível, o posicionamento em PNC deve seguir corretamente um protocolo e, por ser realizado por um único operador, este deve ser cuidadosamente treinado. O uso da PNC, tanto para avaliação radiográfica como para a

clínica, utiliza uma linha de referência externa à vertical verdadeira, que é usada como base para análises dos traçados das telerradiografias laterais.

A correção das deformidades craniofaciais frequentemente requer a combinação do tratamento ortopédico funcional dos maxilares, ortodôntico e cirúrgico para produzir benefícios funcionais, oclusão e funções mastigatória e respiratória adequadas, além de mudanças psicossociais e estética agradável (COUSLEY; GRANT, 2004). O desejo de melhorar a aparência facial é um forte fator de motivação na procura pelo tratamento, sendo essencial a possibilidade de um correto prognóstico (ECKHARDT; CUNNINGHAM, 2004).

Para o estabelecimento de um correto diagnóstico e a elaboração um plano de tratamento em cirurgia ortognáticas, faz-se necessária a associação da avaliação clínica, da análise de modelos, da análise facial, do estudo cefalométrico do paciente e da cirurgia de modelos. A análise cefalométrica é instrumento imprescindível na confirmação do diagnóstico, embora não seja a única fonte de informação a ser avaliada. A estética facial e a oclusão do indivíduo devem ser analisadas e acrescentadas à cefalometria para a obtenção do correto diagnóstico e de um plano de tratamento adequado (SUGUINO; RAMOS, 1996).

Um recurso importantíssimo para o protocolo clínico inclui a predição dos movimentos cirúrgicos para aventar a possibilidade de tratamento e otimização da conduta do caso. Através traçado preditivo é possível avaliar as mudanças de perfil, programar exodontias e planejar movimentações ortodônticas necessárias ao caso clínico. Ainda através do traçado cefalométrico, pode-se avaliar a evolução do tratamento, a melhora do padrão respiratório e a estabilidade do movimento cirúrgico no monitoramento pós-cirúrgico (LOH et al., 2001).

Friede et al .(1987) constataram que os procedimentos cirúrgicos mais complexos, como nas CS, foram os que apresentaram maior dificuldade na antecipação do prognóstico, e concluíram que a utilidade dos traçados preditivos dependeria na experiência da avaliação clínica para seguir pormenorizadamente o plano de tratamento estabelecido.

Por meio de estudo cefalométrico, pode-se obter a comparação entre o traçado preditivo e o traçado cefalométrico pós-cirúrgico imediato, o que permite averiguar a coerência entre o plano de tratamento delineado e o verdadeiramente obtido no tratamento cirúrgico.

6.5. Estudos cefalométricos em pacientes com Craniossinostose Sindrômica

Poucos estudos, ainda mais brasileiros, têm descrito o padrão de crescimento facial em pacientes com CS não submetidos a procedimentos cirúrgicos. Bachmayer, Ross e Munro (1986) tentaram prever o crescimento da face esperado para esses pacientes nos planos horizontal (anteroposterior) e vertical, utilizando telerradiografias de perfil de 52 pacientes não operados, com síndromes de Crouzon, Pfeiffer e Apert; a partir das quais, foram realizadas mensurações cefalométricas. Os dados analisados foram de forma transversal, através da análise de regressão. Assim, foi calculada uma expectativa de crescimento sagital de 3,2 mm em média para esses pacientes, num período de 4,5 anos, ou 0,7 mm/ano. Esse mesmo estudo apresentou uma projeção para o crescimento vertical de 5,4 mm em 4,5 anos ou 1,2 mm/ano. Importante notar que este estudo utilizou como parâmetro para mensurações do crescimento horizontal as distâncias entre o ponto A de Downs e o Básio. Entretanto, como demonstrado por Meazzini et al. (2005) e Kreiborg e Aduss (1986), existe crescimento da porção posterior

da base do crânio em muitos pacientes com craniossinostose, tornando o Básio um ponto de referência inadequado como parâmetro para tais mensurações.

Meazzini et al. (2005) demonstraram não haver crescimento horizontal em 7 pacientes não operados, com síndromes de Apert e Crouzon, os quais foram avaliados em um período médio de 6,2 anos, além de evidenciar a existência do crescimento vertical de 1 a 6 mm aferido a partir da espinha nasal anterior, e de 0 a 2 mm para o ponto orbital, durante o mesmo período.

Forte et al. (2014), em seu estudo, realizaram 36 exames de pacientes com síndrome de Crouzon e Apert virgens de cirurgias de crânio para a análise da retrusão da face média, e concluíram que a retrusão do terço médio da face está associada à morfologia alterada do osso esfenóide, com o maxilar mais plano e alargado, sugerindo uma diminuição do crescimento inferior e anterior.

Kaban et al. (1984) sugeriram haver crescimento horizontal da face de pacientes submetidos à osteotomia do tipo LeFort durante o período de crescimento. Estes autores observaram que, em sua série de 33 casos, a posição final do terço médio da face apresentou-se anterior à sua posição inicial em 8 pacientes operados durante a fase de crescimento, tomando-se como referência o ponto A. Contudo, a linha de referência utilizada para as mensurações ser a horizontal verdadeira, linha que é traçada formando um ângulo de 7° com a linha Sela-Násio, o que consiste em um erro no método cefalométrico, uma vez que, dada a verticalização da base anterior do crânio vista em muitos casos de CS, este ângulo pode ser muito maior. Portanto, por razões geométricas, ao se utilizar a horizontal verdadeira como

referência, assume-se como sendo horizontal um movimento que na realidade deveria ser vertical (ROSEN; WHITAKER, 1984).

7 METODOLOGIA

7.1 Local do estudo

Este estudo foi realizado no Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira/Fiocruz. Os setores de Neurocirurgia Pediátrica e o Centro de Genética Médica compõem os locais de recrutamento dos pacientes com craniossinostoses complexas. Trata-se de serviços de referência no Estado do Rio de Janeiro que oferecem tratamento, aconselhamento genético, estudo molecular e seguimento clínico, permitindo a realização da pesquisa de forma consistente e completa. A amostra foi composta de um grupo de pacientes com craniossinostoses sindrômicas não submetidos a cirurgias no momento do estudo; ou seja, em fase de exames pré-operatórios pesquisados nos arquivos nosológicos dos ambulatórios de Neurocirurgia e Genética Médica.

Os estudos radiológicos e cefalométricos foram realizados no Serviço de Radiologia do Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz-RJ.

7.2 Desenho e população do estudo

O estudo foi caracterizado como descritivo, de natureza aplicada e de abordagem quantitativa.

Foram realizadas análises dos fenótipos clínicos e tendências de crescimento facial em pacientes com craniossinostose sindrômica através de estudo cefalométrico.

A amostra foi composta por um grupo de pacientes com craniossinostose sindrômica não submetidos a cirurgias ou tratamentos ortodônticos; ou seja, em fase de exames pré-operatórios pesquisados nos arquivos nosológicos dos ambulatórios de Neurocirurgia e Genética Médica do Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz.

7.3 Critérios de inclusão/exclusão

Foram incluídos no estudo pacientes entre 3 e 7 anos, virgens de cirurgias de avanço fronto-orbitário e não tratados ortodonticamente.

Foram excluídos deste estudo pacientes que tenham passado por cirurgias que modificassem pontos anatômicos importantes para as aferições cefalométricas como Sela Túcica, Pório ou Espinha Nasal Anterior, já estivessem em fase de dentição mista, ou cujos exames pré-operatórios não estivessem disponíveis.

7.4 Descrição do estudo

- Seleção do grupo de pacientes com craniossinostoses sindrômicas nos arquivos nosológicos dos ambulatórios de Neurocirurgia e Genética Médica em acompanhamento no Instituto Nacional Fernandes Figueira/Fiocruz;
- Os dados foram coletados através de registros de prontuários e registros radiológicos, provenientes dos ambulatórios de Neurocirurgia e de Genética Médica, de pacientes atendidos no Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz, a partir de 2010, ano a partir do qual todos os exames radiológicos foram digitalizados;
- Para cada paciente tomografias computadorizadas de crânio com aquisições volumétricas e reconstruções de imagens em 3D e 2D foram selecionados para análise;

- Os exames foram realizados por um equipamento de tomografia computadorizada de múltiplos detectores da marca GE BrightSpeed 16 canais, e as aferições cefalométricas realizadas em workstation ADW 4.6 (Software AW VolumeShare 5- GE Healthcare), através de imagens axiais e reformatações multiplanares, reconstruções tridimensionais por volume *rendering e transparent bone*. Todo o processo radiográfico foi inicialmente realizado por apenas um operador treinado, assim como o processo de análise das imagens radiográficas no software supracitado;
- Cada traçado cefalométrico foi obtido a partir dos pontos cranianos estabelecidos por Steiner (STEINER, 1953) e por Ricketts (RICKETTS, 1957) nos exames de imagem obtidos, quantificando as características cranianas, em especial a relação maxilomandibular com as estruturas da base do crânio, do total das craniossinostoses estudadas (Figuras 9 e 10);
- Os valores obtidos foram avaliados de acordo com a norma clínica estabelecida segundo Steiner (STEINER, 1959) e de Ricketts (RICKETTS, 1957), descrevendo as discrepâncias encontradas.

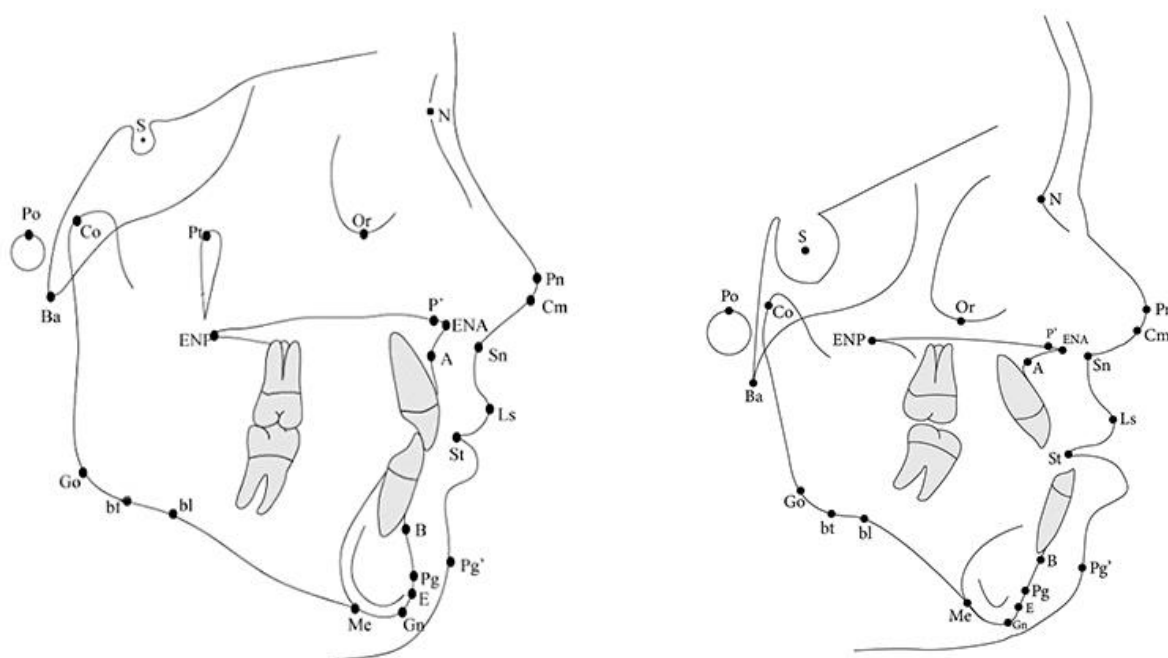


Figura 9. Pontos cefalométricos marcados em pontos anatômicos do crânio normal
 Fonte: Elaboração própria

7.4.1. Pontos cefalométricos de referência:

- a) Ponto Sela (S) - ponto localizado no centro geométrico da sela túrcica;
- b) Ponto Básio (Ba) - ponto mais inferior e posterior na margem anterior do forame Magno;
- c) Ponto Násio (N) - ponto mais anterior da sutura fronto-nasal;
- d) Ponto Pório (Po) - ponto mais superior do meato acústico externo;
- e) Ponto Orbital (Or) - ponto mais inferior no contorno inferior da órbita;
- f) Ponto Pterigoideo (Pt) - ponto mais superior e posterior da fossa pterigomaxilar;
- g) Ponto A - ponto localizado na maior concavidade da porção anterior da maxila;

- h) Ponto Espinha Nasal Anterior (ENA) - ponto localizado na porção mais anterior da espinha nasal anterior;
- i) Ponto Espinha Nasal Posterior (ENP) - ponto localizado na porção mais posterior da maxila óssea;
- j) Ponto B - ponto localizado na maior concavidade da porção anterior da sínfise mentoniana;
- k) Ponto Pogônio (Pg) - ponto mais anterior do contorno anterior da sínfise mentoniana;

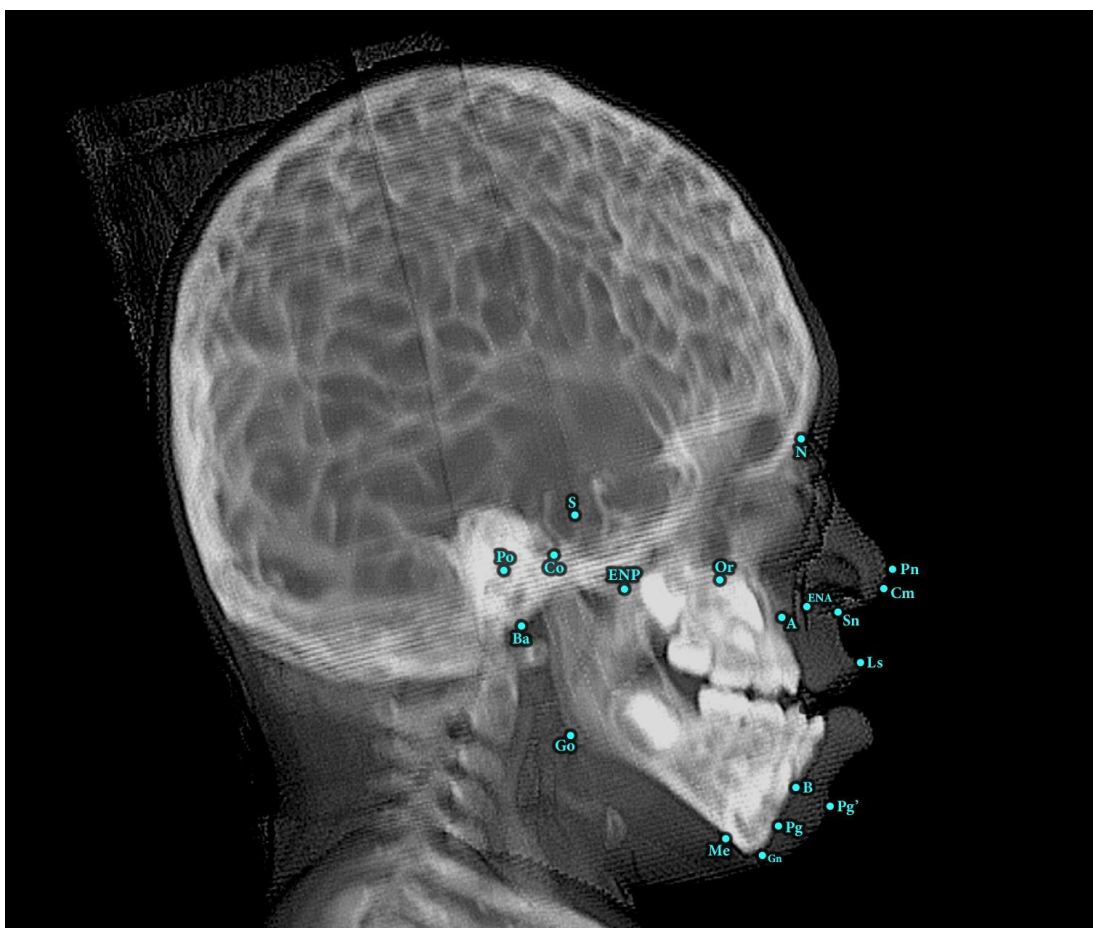


Figura 10 - Pontos cefalométricos em pontos anatômicos no paciente com CS
Fonte: Elaboração própria

- l) Ponto Gnatio (Gn) - ponto mais anterior e inferior da sínfise mentoniana;
- m) Ponto Mentoniano (Me) - ponto mais inferior da sínfise mentoniana;
- n) Ponto Gônio (Go) - ponto mais inferior e posterior da mandíbula;

7.4.2. Grandezas lineares aferidas para análise cefalométrica em norma lateral

- a) Linha S-N: Comprimento da base anterior do crânio, representado pela distância entre os pontos Sela e Násio;
- b) Ba-Na: Comprimento total da base do crânio, representado pela distância entre os pontos Násio e Básio;
- c) ENA-ENP: Comprimento do palato ósseo, representado pela distância entre o a Espinha Nasal Anterior e a Espinha Nasal Posterior;
- d) Po-Or: Plano de Frankfurt (Plano de referência), traçado do Pório à borda inferior da órbita;
- e) Po-CF: Localização do Pório, representado pela distância do ponto mais superior do conduto auditivo ao centro da face.

7.4.3. Grandezas angulares aferidas para análise cefalométrica em norma lateral

- a) Ângulo SNA: Ângulo formado entre os pontos Sela, Násio e ponto A de Downs;
- b) Ba-Na. Frankfurt: Deflexão craniana representada pelo ângulo formado pelo Plano Horizontal de Frankfurt e a linha Násio-Básio;
- c) ENA-ENP.Po-Or: Inclinação do plano palatal, representado pelo ângulo formado entre o Plano Horizontal de Frankfurt e a linha formada entre Espinha Nasal Anterior e Espinha Nasal posterior;
- d) N-CF. A: Altura maxilar, representada pelo ângulo formado pela linha Násio ao centro da face com o ponto A de Downs ou subespinhal;
- e) Ângulo Na-A. Frankfurt: Profundidade maxilar, representado pelo ângulo formado entre o Plano Horizontal de Frankfurt e a linha entre Násio e ponto A de Downs.

7.5 Análise de dados

Os resultados foram dispostos em tabela apropriada, alinhando cada medida linear e angular com seus respectivos valores de norma clínica e valores encontrados. O programa utilizado para as aferições e análises foi o AW VolumeShare 5 (GE).

7.6 Aspectos Éticos

Esse projeto fez parte do projeto guarda-chuva “Investigação epidemiológica, clínica e molecular das Craniossinostoses” aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do IFF/Fiocruz (CAAE 13127519.5.0000.5269; parecer: 3.381.275).

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do projeto guarda-chuva supracitado encontra-se disponível no anexo 1, assim como o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido para pacientes acima de 6 anos de idade.

Cartas de autorização das chefias dos serviços envolvidos (Centro de Genética Médica, Neurocirurgia e Radiologia) encontram-se no anexo 3.

7.6.1 Riscos

Riscos de exposição dos pacientes foram evitados de acordo com a descrição do TCLE e das recomendações ISO 4037-1 (ABNT, 2020).

8 ASPECTOS FINANCEIROS

Os custos com esse trabalho foram mínimos uma vez que as tomografias computadorizadas em 3D estavam disponíveis no Setor de Radiologia do Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz e transferidas para software de análise volumétrica AW VolumeShare 5 (GE Healthcare) já existente.

Por fim, vale ressaltar que a excepcionalidade do ano de 2020 refletiu de forma considerável no número dos pacientes recrutados e aptos a participarem do estudo.

9 RESULTADOS

Uma precisa correlação fenótipo-genótipo tem sido difícil na grande maioria dos casos devido à sobreposição do quadro clínico, variabilidade de expressão e pela heterogeneidade genética do grupo. A amostra desse estudo foi composta por 6 indivíduos,

distribuídos igualmente entre ambos os sexos, entre 3 e 7 anos de idade (média 4,3), com craniossinostoses sindrômicas classificadas por diagnósticos clínicos e moleculares, realizados nos ambulatórios de Genética Médica e Neurocirurgia, e no Laboratório de Medicina Genômica do Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz, respectivamente, descritos na Tabela 4.

Tabela 4 – Síndromes genéticas e características moleculares da amostra

Paciente	Idade	Sexo	Indicação Clínica	Resultado Seq.	Primer
C1	3	Masculino	Crouzon	<i>FGFR2 g.86082 C>G</i>	<i>FGFR2 - 1, 2 e 3</i>
C2	6	Masculino	Pfeiffer	<i>FGFR2 g.86108 C>G</i>	<i>FGFR1 e FGFR2 - 1, 2 e 3</i>
C3	7	Feminino	Crouzon	<i>FGFR2 g.86048 A>T</i>	<i>FGFR1 e FGFR2 - 1, 2 e 3</i>
C4	3	Feminino	Crouzon	<i>FGFR2 g.83374 G>T</i>	<i>FGFR2 - 1, 2 e 3</i>
C5	4	Feminino	Apert	<i>FGFR2 g.83299 C>G</i>	<i>FGFR2 - 1</i>
C6	3	Masculino	Crouzon	<i>FGFR2 g.83367 T>G</i>	<i>FGFR2 - 1, 2 e 3</i>

Fonte: Elaboração própria

Os exames tomográficos foram realizados por um equipamento de tomografia computadorizada de múltiplos detectores da marca GE BrightSpeed 16 canais, e as aferições cefalométricas realizadas em workstation ADW 4.6 (Software AW VolumeShare 5- GE Healthcare), através de imagens axiais e reformatações multiplanares, reconstruções tridimensionais por volume *rendering e transparent bone*. O AW VolumeShare 5 Volume Viewer, inclui a Plataforma de Software AW4.6 com funções DICOM, juntamente com visualizador de imagens 2D multi-modalidades e funções dedicadas para análise de imagens de CT, além do Filmer, uma ferramenta de exportação de multimídia. Todo o processo radiográfico foi inicialmente realizado por apenas um operador treinado, assim como o processo de análise das imagens radiográficas, tendo como referência de posição de cabeça o

plano horizontal de Frankfurt, no software supracitado. Os pontos cefalométricos foram localizados a partir de cortes sagitais e axiais e sobrepostos pelo software na imagem 2D.

9.1. Resultados individuais:

9.1.1 Paciente C1

Paciente do sexo masculino, 3 anos de idade, apresentando clinicamente deformidade craniana, baixa implantação de orelhas, assimetria facial, exoftalmia, estrabismo, hipertelorismo, inclinação anti-Down das fendas palpebrais, hipoplasia da face média com prognatismo relativo, desvio da mandíbula para direita, mordida aberta e cruzada anterior, lábio superior curto, selamento labial relativo e nariz em “bico de papagaio”; mãos e pés sem aparentes alterações (Figura 11). Caracterizado clinicamente como a síndrome de Crouzon; e, confirmado pelo diagnóstico genético molecular (Tabela 4 – Síndromes genéticas e características moleculares da amostra).



Figura 11 – Registro fotográfico do Paciente C1

Radiograficamente, em reconstrução volumétrica tridimensional do crânio observou-se fusão prematura das suturas coronais, assimetria da base do crânio e malformação de estruturas ósseas do crânio como a sela túrcica e os ossos próprios do nariz (Figura 12 e 13).

Ao exame cefalométrico (Tabela 5 - Resultados Cefalométricos do Paciente C1), apresentou comprimento anterior da base do crânio (S-N) de 58,50 mm, aproximado ao valor do padrão cefalométrico normal, e comprimento total da base do crânio (Na-Ba) de 76,80 mm, demonstrando deficiência de crescimento na base posterior do crânio. A aferição do ângulo da base do crânio (N-S. Ba) foi de 131° , próximo ao valor da norma clínica.

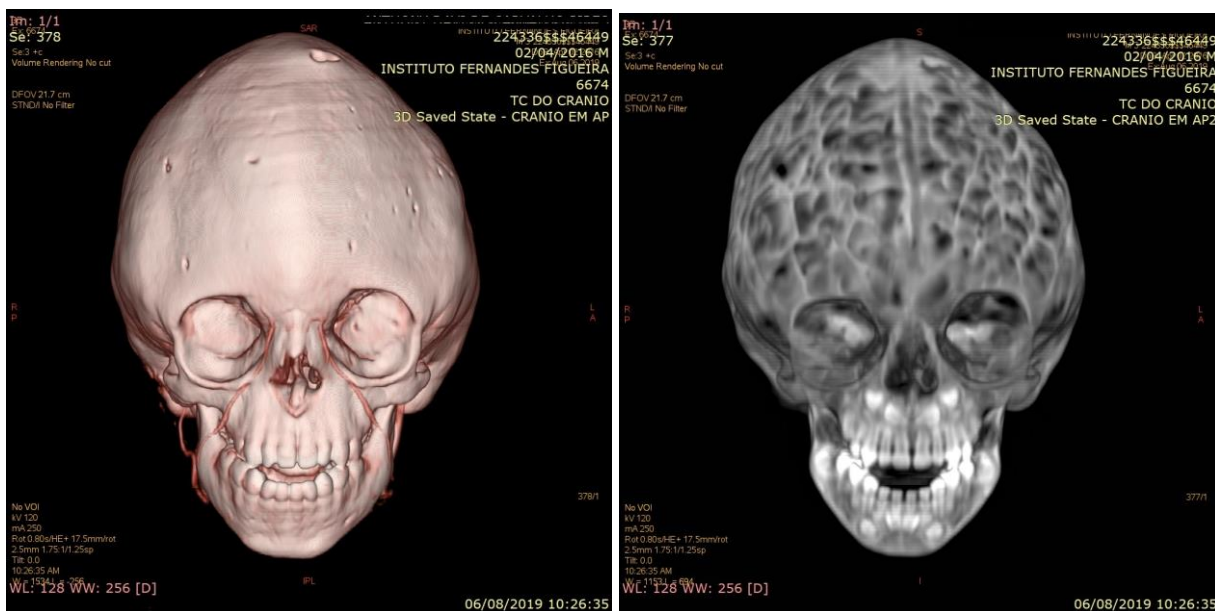


Figura 12. TC Anteroposterior Paciente C1

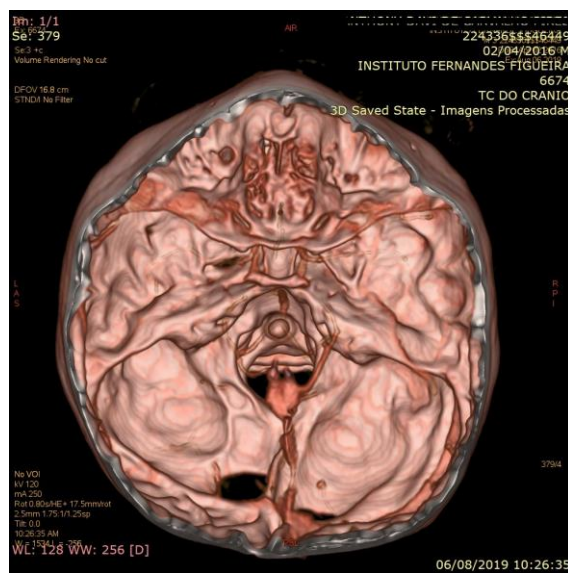


Figura 13. TC Crânio com vista superior Paciente C1 demonstrando assimetria da base do crânio.

Tabela 5 - Resultados Cefalométricos do Paciente C1

CEFALOMETRIA LATERAL					
Paciente:	1		Ref. Na-S.Ba	Idade Na-S.Ba	
Idade:	3		135,00	3	
Descrição	VALOR	PADRÃO	DESVIO	DIFERENÇA	DIAGNÓSTICO
SNA	67,30	82,00	2,00	14,70	RETRUSÃO MAXILAR
PROFUNDIDADE MAXILAR	82,40	90,00	3,00	7,60	RETROPOSIÇÃO MAXILAR
ALTURA MAXILAR	44,90	53,00	3,50	8,10	MORDIDA ABERTA
INCLINAÇÃO DO PLANO PALATINO	- 4,40	1,00	3,50	5,40	MORDIDA ABERTA
DEFLEXÃO CRANIANA	31,90	27,00	3,00	- 4,90	CLASSE III
COMPRIMENTO CRANIANO ANTERIOR	58,50	54,90	2,50	- 3,60	NORMAL
COMPRIMENTO CRANIANO TOTAL†	76,80	-	-	18,30	BASE POSTERIOR DO CRÂNIO PEQUENA
ÂNGULO DA BASE DO CRÂNIO*	131,00	142,5>130	-	4,00	NORMAL
LOCALIZAÇÃO DO PORIO	- 15,50	- 39,00	2,20	- 23,50	ANTERIORIZAÇÃO DO RAMO MANDIBULAR

Fonte: Elaboração própria

O ângulo SNA apresentou-se menor, medindo $67,3^\circ$, confirmando a retroposição da maxila em relação à base do crânio.

A profundidade maxilar (N-A. Frankfurt) apresentou-se menor que a norma clínica, medindo $82,40^\circ$, indicando uma retroposição horizontal da maxila (no sentido anteroposterior), sugerindo um padrão de Classe III esquelética (Figura 14).

Na aferição da altura maxilar foi encontrado o valor de $44,90^\circ$, indicando a mordida aberta esquelética. Nesse seguimento, também encontramos valor negativo para o plano palatal de $-4,4^\circ$, demonstrando rotação do palato no sentido anti-horário.

Na aferição do campo referente às estruturas internas de Ricketts encontrou-se o valor de $31,90^\circ$ para deflexão craniana (Na-Ba. Frankfurt), constituindo um alerta para o crescimento excessivo da mandíbula, e um provável perfil Classe III de Angle.

Para a posição do ponto Pório encontrou-se o valor negativo de $-15,5$ mm, apontando para uma posição mesial da fossa articular temporomandibular, assim como do ramo mandibular, associada à tendência ao estabelecimento da Classe III de Angle.



Figura 14. TC Vista Lateral do Crânio com Traçado do Plano de Frankfurt do Paciente C1; observação do perfil Classe III de Angle.

9.1.2. Paciente C2

Paciente do sexo masculino, 6 anos de idade, apresentando clinicamente características cranianas dismórficas, calota craniana desproporcionalmente mais larga, baixa implantação de orelhas, assimetria facial, exorbitismo, hipertelorismo ocular, inclinação anti-Down das fendas palpebrais, hipoplasia do terço médio da face, prognatismo grave, mordida aberta e cruzada anterior, lábio superior curto, lábio inferior hipotônico, ausência de selamento labial e ponte nasal baixa; mãos e pés sem aparentes alterações (Figura 15). Caracterizado clinicamente inicialmente como a síndrome de Crouzon, mas ao diagnóstico genético molecular foi confirmada a síndrome de Pfeiffer (Tabela 4 – Síndromes genéticas e características moleculares da amostra).

Paciente apresenta atraso do desenvolvimento cognitivo e motor, além de déficit visual.



Figura 15. Registro fotográfico do Paciente C2

Radiograficamente, em reconstrução volumétrica tridimensional do crânio observou-se fusão prematura das suturas coronais e lambdoides, assimetria da base do crânio e malformação de estruturas ósseas do crânio como encurtamento do Clivus e dos ossos próprios do nariz (Figuras 16 e 17).

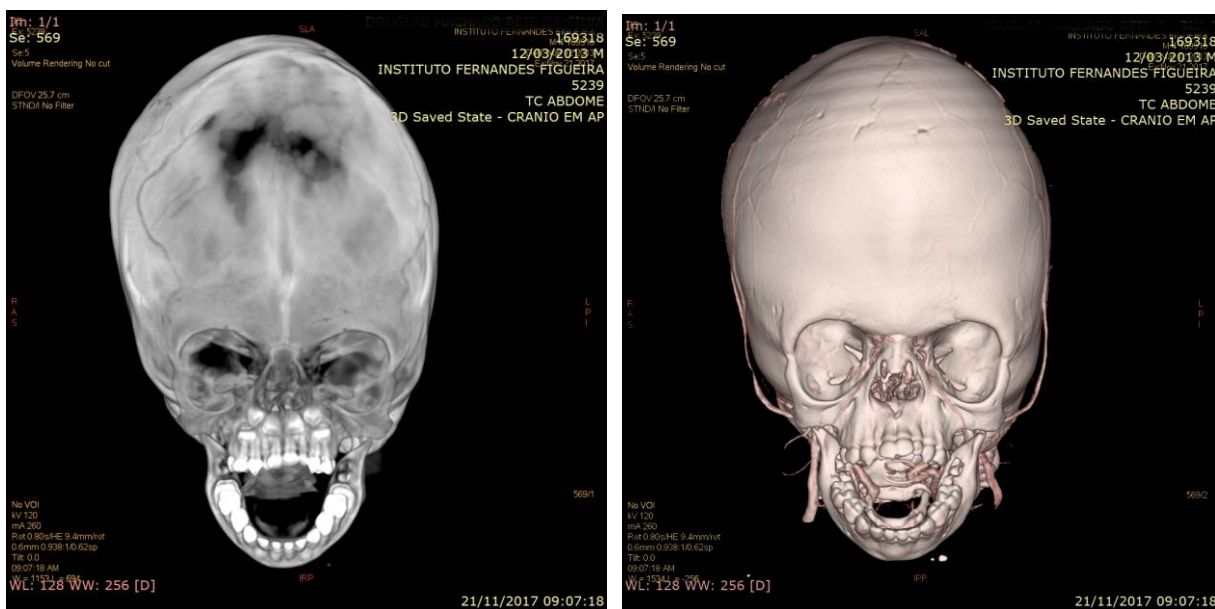


Figura 16. TC Anteroposterior Paciente C2

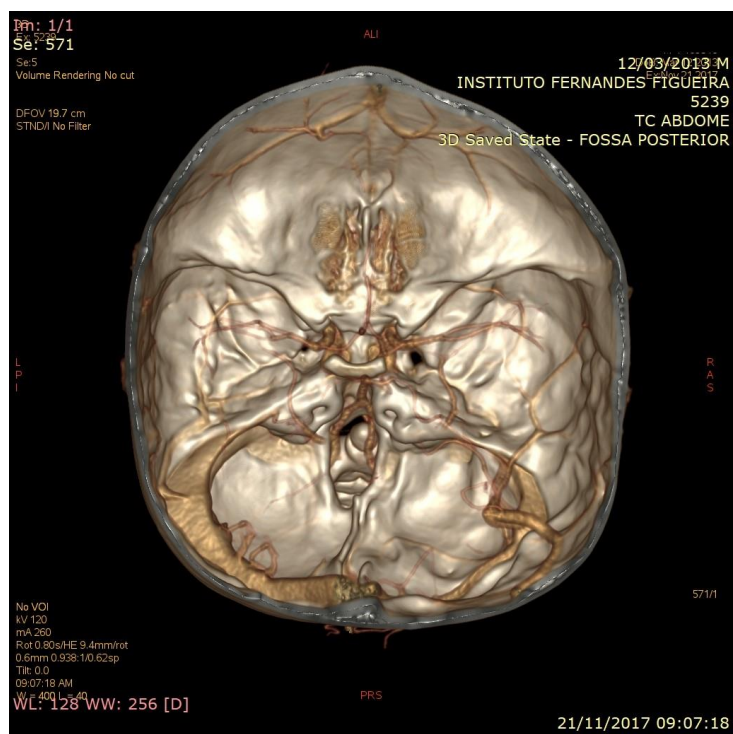


Figura 17. TC Crânio com vista superior Paciente C2 demonstrando assimetria da base do crânio

Ao exame cefalométrico (Tabela 6 – Resultados Cefalométricos do Paciente C2), apresentou comprimento anterior da base do crânio (S-N) de 53,90 mm, aproximado ao valor do padrão

cefalométrico normal, e comprimento total da base do crânio (Na-Ba) de 76,80 mm, demonstrando deficiência de crescimento na base posterior do crânio. A aferição do ângulo da base do crânio (N-S. Ba) foi de 124,7°, próximo ao valor da norma clínica.

O ângulo SNA apresentou-se menor, medindo 62,5°, indicando a retroposição da maxila em relação à base do crânio.

A profundidade maxilar (N-A. Frankfurt) apresentou-se menor que a norma clínica, medindo 70,90° indicando uma retroposição horizontal da maxila (no sentido anteroposterior), sugerindo um padrão de Classe III esquelética (Figura 18).

Tabela 6 – Resultados Cefalométricos do Paciente C2

CEFALOMETRIA LATERAL						
Paciente:	2		Ref. Na-S.Ba	Idade Na-S.Ba		
Idade:	6		130,00		5	
Descrição	VALOR	PADRÃO	DESVIO	DIFERENÇA	DIAGNÓSTICO	
SNA	62,20	82,00	2,00	19,80	RETUSÃO MAXILAR	
PROFUNDIDADE MAXILAR	70,90	90,00	3,00	19,10	RETROPOSIÇÃO MAXILAR	
ALTURA MAXILAR	43,60	53,00	3,50	9,40	MORDIDA ABERTA	
INCLINAÇÃO DO PLANO PALATINO	- 4,30	1,00	3,50	5,30	MORDIDA ABERTA	
DEFLEXÃO CRANIANA	29,30	27,00	3,00	- 2,30	CLASSE III	
COMPRIMENTO CRANIANO ANTERIOR	53,90	54,90	2,50	1,00	NORMAL	
COMPRIMENTO CRANIANO TOTAL†	76,80	-	-	22,90	BASE POSTERIOR DO CRANIO PEQUENA	
ÂNGULO DA BASE DO CRANIO*	124,70	142,5>130	-	5,30	MENOR DO QUE A NORMA	
LOCALIZAÇÃO DO PORIO	- 15,90	- 39,00	2,20	- 23,10	ANTEROTIZAÇÃO DO RAMO DA MANDÍBULA	

Na aferição da altura maxilar foi encontrado o valor de $43,6^\circ$, indicando a mordida aberta esquelética. Nesse seguimento, também encontramos valor negativo para o plano palatal de $-4,3^\circ$, demonstrando rotação do palato no sentido anti-horário.

Na aferição do campo referente às estruturas internas de Ricketts encontrou-se o valor de $29,30^\circ$ para deflexão craniana (Na-Ba. Frankfurt), constituindo um alerta para o crescimento excessivo da mandíbula, e um provável perfil Classe III de Angle.

Para a posição do ponto Pório encontrou-se o valor negativo de $-15,9$ mm, apontando para uma posição mesial da fossa articular temporomandibular, assim como do ramo mandibular, associada à tendência ao estabelecimento da Classe III de Angle.

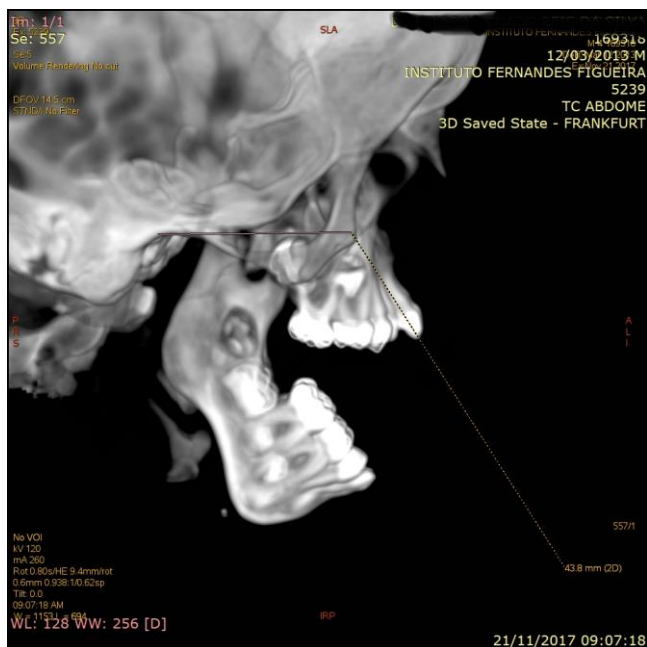


Figura 18. TC Vista Lateral do Crânio com Traçado do Plano de Frankfurt do Paciente C2

9.1.3 Paciente C3

Paciente do sexo feminino, 7 anos de idade, apresentando clinicamente deformidade craniana, baixa implantação de orelhas, assimetria facial, exoftalmia, hipertelorismo ocular, hipoplasia da face média com prognatismo relativo, mordida aberta e cruzada anterior, lábio superior curto, lábios hipotônicos, falta de selamento labial e nariz em bico de papagaio; mão e pés sem aparentes alterações (Figura 19). Caracterizada clinicamente como síndrome de Crouzon e confirmada por diagnóstico genético molecular (Tabela 4 – Síndromes genéticas e características moleculares da amostra.



Figura 19 Registro fotográfico da Paciente C3

Radiograficamente, em reconstrução volumétrica tridimensional do crânio observou-se fusão prematura das suturas coronais, malformação e assimetria de estruturas ósseas do crânio

como do osso esfenóide, com encurtamento do Clivus, e dos ossos próprios do nariz (Figuras 20 e 21).

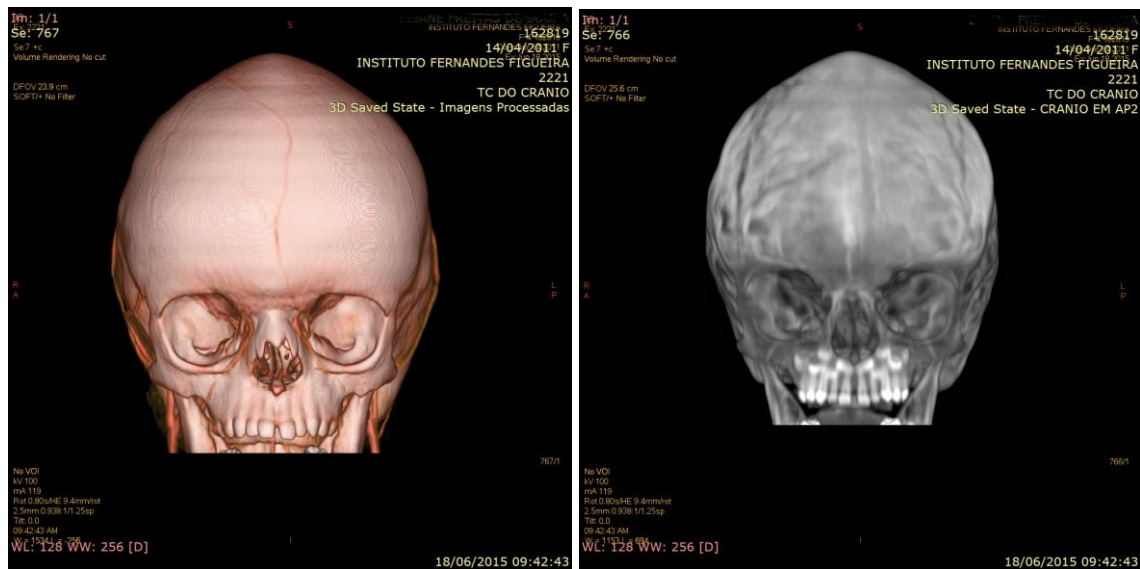


Figura 20 TC Anteroposterior Paciente C3

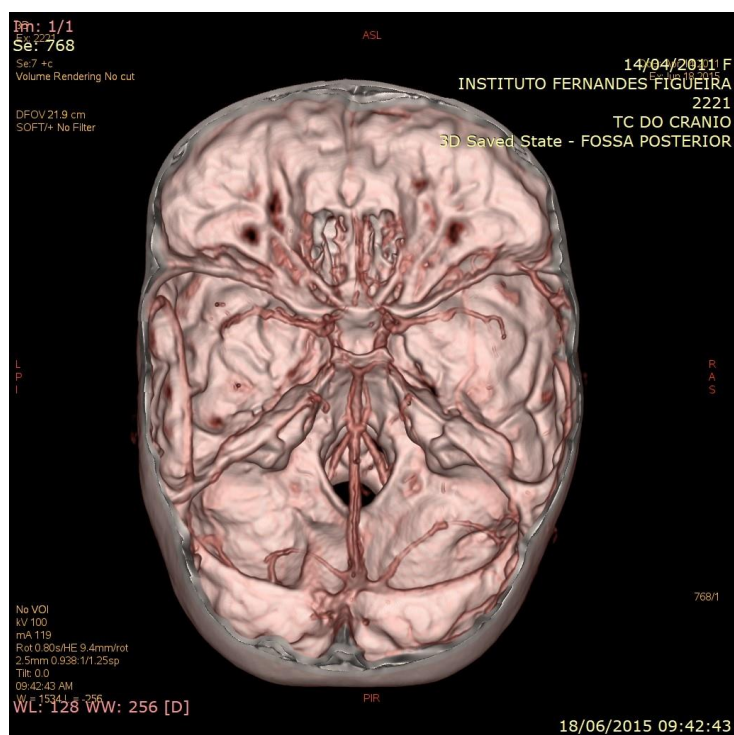


Figura 21 Crânio com vista superior Paciente C3 demonstrando assimetria da base do crânio

Tabela 7 – Resultados Cefalométricos do Paciente C3

CEFALOMETRIA LATERAL					
Paciente:	3		Ref. Na-S.Ba	Idade Na-S.Ba	
Idade:	7		130,00	5	
Descrição	VALOR	PADRÃO	DESVIO	DIFERENÇA	DIAGNÓSTICO
SNA	61,00	82,00	2,00	21,00	RETRUSÃO MAXILAR
PROFUNDIDADE MAXILAR	73,20	90,00	3,00	16,80	RETROPOSIÇÃO MAXILAR
ALTURA MAXILAR	43,60	53,00	3,50	9,40	MORDIDA ABERTA
INCLINAÇÃO DO PLANO PALATINO	- 3,20	1,00	3,50	4,20	MORDIDA ABERTA
DEFLEXÃO CRANIANA	28,90	27,00	3,00	- 1,90	CLASSE III
COMPRIMENTO CRANIANO ANTERIOR	57,10	54,90	2,50	- 2,20	NORMAL
COMPRIMENTO CRANIANO TOTAL†	82,70	-	-	25,60	BASE POSTERIOR DO CRANIO PEQUENA
ÂNGULO DA BASE DO CRANIO*	133,70	142,5>130	-	- 3,70	NORMAL
LOCALIZAÇÃO DO PORIO	- 28,90	- 39,00	2,20	- 10,10	ANTERIORIZAÇÃO DO RAMO DA MANDÍBULA

Fonte: Elaboração própria

Ao exame cefalométrico (Tabela 7 – Resultados Cefalométricos do Paciente C3), apresentou comprimento anterior da base do crânio (S-N) de 57,10 mm, aproximado ao valor do padrão cefalométrico normal, e. comprimento total da base do crânio (Na-Ba) de 82,70 mm, demonstrando deficiência de crescimento na base posterior do crânio. A aferição do ângulo da base do crânio (N-S. Ba) foi de 133,70°, próximo ao valor da norma clínica.

O ângulo SNA apresentou-se menor, medindo 61,0°, indicando a retroposição da maxila em relação à base do crânio.

A profundidade maxilar (N-A. Frankfurt) apresentou-se menor que a norma clínica, medindo 73,20° indicando uma retroposição horizontal da maxila (no sentido anteroposterior), sugerindo um padrão de Classe III esquelética.

Na aferição da altura maxilar foi encontrado o valor de $43,6^\circ$, indicando a mordida aberta esquelética. Nesse seguimento, também encontramos valor negativo para o plano palatal de $-3,2^\circ$, demonstrando rotação do palato no sentido anti-horário.

Na aferição do campo referente às estruturas internas de Ricketts encontrou-se o valor de $28,90^\circ$ para deflexão craniana (Na-Ba. Frankfurt), constituindo um alerta para o crescimento excessivo da mandíbula, e um provável perfil Classe III de Angle.

Para a posição do ponto Pório encontrou-se o valor negativo de $-28,90$ mm, apontando para uma posição mesial da fossa articular temporomandibular, assim como do ramo mandibular, associada à tendência ao estabelecimento da Classe III de Angle (Figura 22).



Figura 22 - TC Vista Lateral do Crânio com Traçado do Plano de Frankfurt do Paciente C3

9.1.4. Paciente C4

Paciente do sexo feminino, 3 anos de idade, apresentando clinicamente deformidade craniana, assimetria facial, exoftalmia, hipertelorismo, hipoplasia da face média com prognatismo severo, desvio da mandíbula para direita, mordida aberta e cruzada anterior, lábio superior curto, lábio inferior hipotônico, ausência de selamento labial, posicionamento lingual baixo aparentando macroglossia e nariz em bico de papagaio; mãos e pés sem alterações (Figura 23). Caracterizada clinicamente como a síndrome de Crouzon e confirmada por diagnóstico genético molecular (Tabela 4 – Síndromes genéticas e características moleculares da amostra).



Figura 23 Registro fotográfico do Paciente C4

Radiograficamente, em reconstrução volumétrica tridimensional do crânio observou-se fusão prematura das suturas coronais, malformação de estruturas ósseas do crânio, como assimetria dos processo clinóides da sela túrcica e aplainamento do Clivus (Figuras 24 e 25).

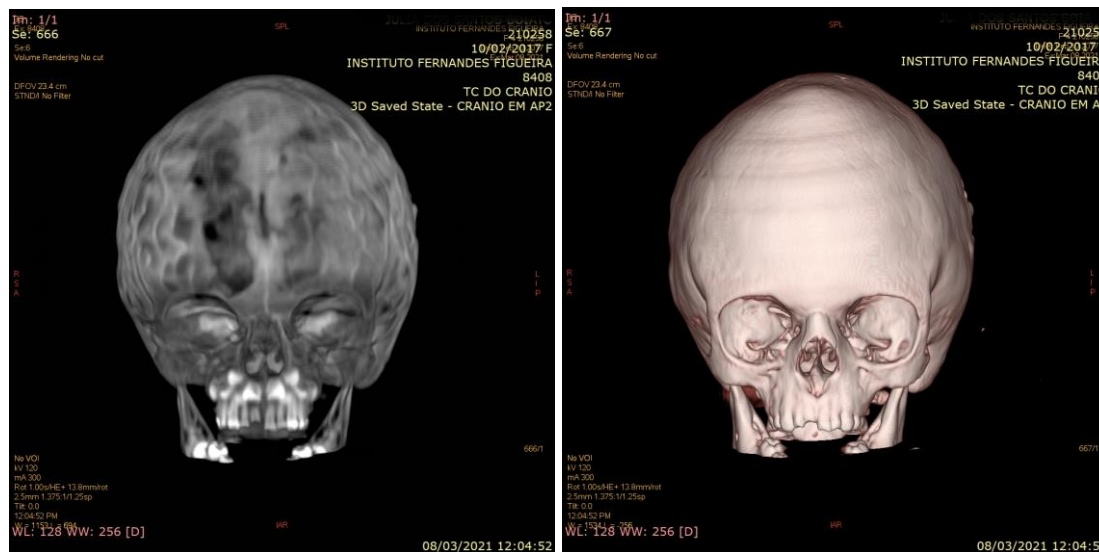


Figura 24 TC Anteroposterior Paciente C4

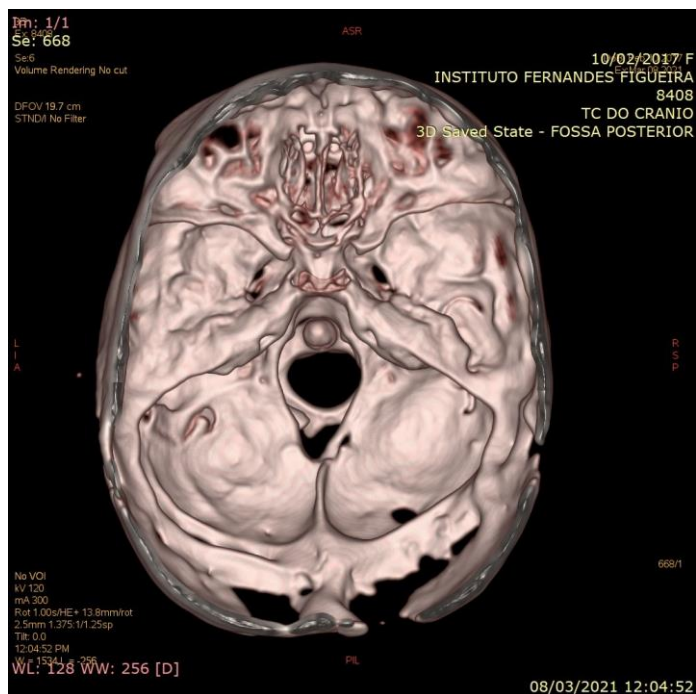


Figura 25 Crânio com vista superior Paciente C4 demonstrando assimetria da base do crânio

Ao exame cefalométrico (Tabela 8 – Resultados Cefalométricos do Paciente C4), apresentou comprimento anterior da base do crânio (S-N) de 53,20 mm, aproximado ao valor do padrão cefalométrico normal, e comprimento total da base do crânio (Na-Ba) de 72,0 mm, demonstrando deficiência de crescimento na base posterior do crânio. A aferição do ângulo da base do crânio (N-S. Ba) foi de 119,70°, inferior ao valor da norma clínica, indicando redução do crescimento da base do crânio e uma implantação anterior e inferior da articulação temporomandibular, orientado um posicionamento mais anterior da mandíbula.

Tabela 8 – Resultados Cefalométricos do Paciente C4

CEFALOMETRIA LATERAL						
Paciente:	4		Ref. Na-S.Ba	Idade Na-S.Ba		
Idade:	4		132,50		4	
Descrição	VALOR	PADRÃO	DESVIO	DIFERENÇA	DIAGNÓSTICO	
SNA	72,00	82,00	2,00	10,00	RETUSÃO MAXILAR	
PROFUNDIDADE MAXILAR	80,40	90,00	3,00	9,60	RETROPOSIÇÃO MAXILAR	
ALTURA MAXILAR	46,00	53,00	3,50	7,00	MORDIDA ABERTA	
INCLINAÇÃO DO PLANO PALATINO	- 4,30	1,00	3,50	5,30	MORDIDA ABERTA	
DEFLEXÃO CRANIANA	27,60	27,00	3,00	- 0,60	CLASSE III	
COMPRIMENTO CRANIANO ANTERIOR	53,20	54,90	2,50	1,70	NORMAL	
COMPRIMENTO CRANIANO TOTAL†	72,00	-	-	18,80	BASE POSTERIOR DO CRANIO PEQUENA	
ÂNGULO DA BASE DO CRANIO*	119,70	142,5>130	-	12,80	MENOR DO QUE A NORMA	
LOCALIZAÇÃO DO PORIO	- 18,10	- 39,00	2,20	- 20,90	ANTERIORIZAÇÃO DO RAMO DA MANDÍBULA	

O ângulo SNA apresentou-se menor, medindo 72,0°, indicando a retroposição da maxila em relação à base do crânio.

A profundidade maxilar (N-A. Frankfurt) apresentou-se menor que a norma clínica, medindo $80,40^\circ$ indicando uma retroposição horizontal da maxila (no sentido anteroposterior), sugerindo um padrão de Classe III esquelética (Figura 26).

Na aferição da altura maxilar foi encontrado o valor de $46,0^\circ$, indicando a mordida aberta esquelética. Nesse seguimento, também encontramos valor negativo para o plano palatal de $-4,3^\circ$, demonstrando rotação do palato no sentido anti-horário.



Figura 26 Vista Lateral do Crânio com Traçado do Plano de Frankfurt do Paciente C4

Na aferição do campo referente às estruturas internas de Ricketts encontrou-se o valor de $27,60^\circ$ para deflexão craniana (Na-Ba. Frankfurt), constituindo um alerta para o crescimento excessivo da mandíbula, e um provável perfil Classe III de Angle.

Para a posição do ponto Pório encontrou-se o valor negativo de -18,10 mm, apontando para uma posição mesial da fossa articular temporomandibular, assim como do ramo mandibular, associada à tendência ao estabelecimento da Classe III de Angle.

9.1.5. Paciente C5

Paciente do sexo feminino, 4 anos de idade, apresentando clinicamente deformidade craniana do tipo acrobraquicefalia, face plana e assimétrica, fissuras palpebrais oblíquas, órbitas rasas causando proptose, hipertelorismo, hipoplasia da face média com prognatismo relativo, desvio da mandíbula para direita, mordida ligeiramente aberta e cruzada anterior, pseudofenda palatina, lábio superior curto, selamento labial relativo e ponte nasal deprimida, e sindactilia das mão e dos pés (Figura 27), caracterizando síndrome de Apert confirmada por diagnóstico genético molecular (Tabela 4 – Síndromes genéticas e características moleculares da amostra.

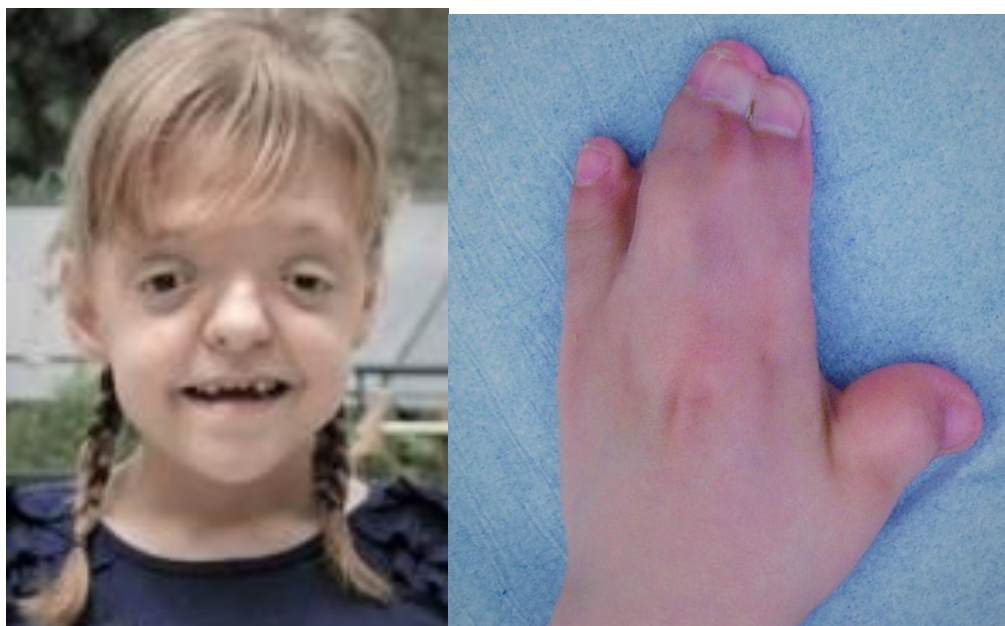


Figura 27 Registro fotográfico do Paciente C5

Radiograficamente, em reconstrução volumétrica tridimensional do crânio observou-se fusão prematura das suturas coronais, e malformação do osso esfenóide, com assimetria dos processos clinóides e encurtamento do Clivus (Figuras 28 e 29).

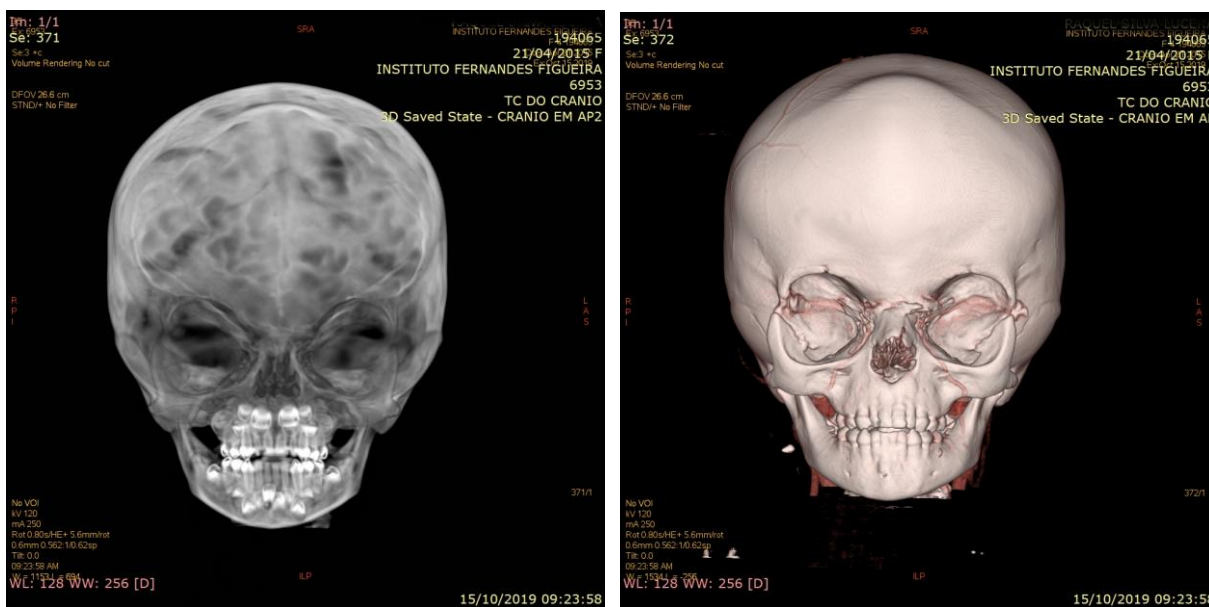


Figura 28 TC Anteroposterior Paciente C5

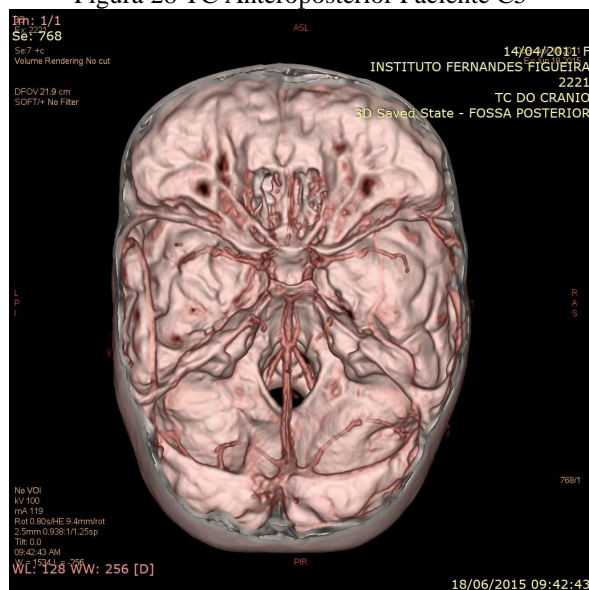


Figura 29 Crânio com vista superior Paciente C5 demonstrando assimetria da base do crânio

Ao exame cefalométrico (Tabela 9 – Resultados Cefalométricos Paciente C5), apresentou comprimento anterior da base do crânio (S-N) de 56,20 mm, aproximado ao valor do padrão cefalométrico normal, e. comprimento total da base do crânio (Na-Ba) de 78,40 mm, demonstrando deficiência de crescimento na base posterior do crânio. A aferição do ângulo da base do crânio (N-S. Ba) foi de 134°, próximo ao valor da norma clínica.

O ângulo SNA apresentou-se menor, medindo 73,10°, confirmando a retroposição da maxila em relação à base do crânio.

Tabela 9 – Resultados Cefalométricos Paciente C5

CEFALOMETRIA LATERAL						
Paciente:	5		Ref. Na-S.Ba	Idade Na-S.Ba		
Idade:	4		132,50	4		
Descrição	VALOR	PADRÃO	DESVIO	DIFERENÇA	DIAGNÓSTICO	
SNA	73,10	82,00	2,00	8,90	RETRUSÃO MAXILAR	
PROFUNDIDADE MAXILAR	85,60	90,00	3,00	4,40	LIGEIRA RETROPOSIÇÃO MAXILAR	
ALTURA MAXILAR	39,80	53,00	3,50	13,20	MORDIDA ABERTA	
INCLINAÇÃO DO PLANO PALATINO	- 1,90	1,00	3,50	2,90	MORDIDA ABERTA	
DEFLEXÃO CRANIANA	27,50	27,00	3,00	- 0,50	CLASSE I	
COMPRIMENTO CRANIANO ANTERIOR	56,20	54,90	2,50	- 1,30	NORMAL	
COMPRIMENTO CRANIANO TOTAL†	78,40	-	-	22,20	BASE POSTERIOR DO CRÂNIO PEQUENA	
ÂNGULO DA BASE DO CRANIO*	134,00	142,5>130	-	- 1,50	NORMAL	
LOCALIZAÇÃO DO PORIO	- 23,30	- 39,00	2,20	- 15,70	ANTERIORIZAÇÃO DO RAMO DA MANDIBULA	

Fonte: elaboração própria

A profundidade maxilar (N-A. Frankfurt) apresentou-se menor que a norma clínica, medindo 85,60°, indicando uma retroposição horizontal da maxila (no sentido anteroposterior), sugerindo um padrão de Classe III esquelética.

Na aferição da altura maxilar foi encontrado o valor de $39,80^\circ$, indicando a mordida aberta esquelética. Nesse seguimento, também encontramos valor negativo para o plano palatal de $-1,90^\circ$, demonstrando rotação do palato no sentido anti-horário.

Na aferição do campo referente às estruturas internas de Ricketts encontrou-se o valor de $27,50^\circ$ para deflexão craniana (Na-Ba. Frankfurt), valor muito aproximado da norma padrão, diferindo do restante da amostra, assumindo um provável perfil Classe I de Angle.

Para a posição do ponto Pório encontrou-se o valor negativo de $-23,30$ mm, apontando para uma posição mesial da fossa articular temporomandibular, assim como do ramo mandibular, associada à tendência ao estabelecimento da Classe III de Angle (Figura 30).



Figura 30 Vista Lateral do Crânio com Traçado do Plano de Frankfurt do Paciente C5

9.1.6. Paciente C6

Paciente do sexo masculino, 3 anos de idade, apresentando clinicamente deformidade craniana, assimetria facial, exoftalmia, hipertelorismo, estrabismo, hipoplasia da face média com prognatismo relativo, desvio da mandíbula para direita, mordida aberta e cruzada anterior, lábio superior curto, ausência de selamento labial e nariz em bico de papagaio, mãos e pés sem alterações (Figura 31) . Caracterizado clinicamente como síndrome de Crouzon, confirmado por diagnóstico genético molecular (Tabela 4 – Síndromes genéticas e características moleculares da amostra).

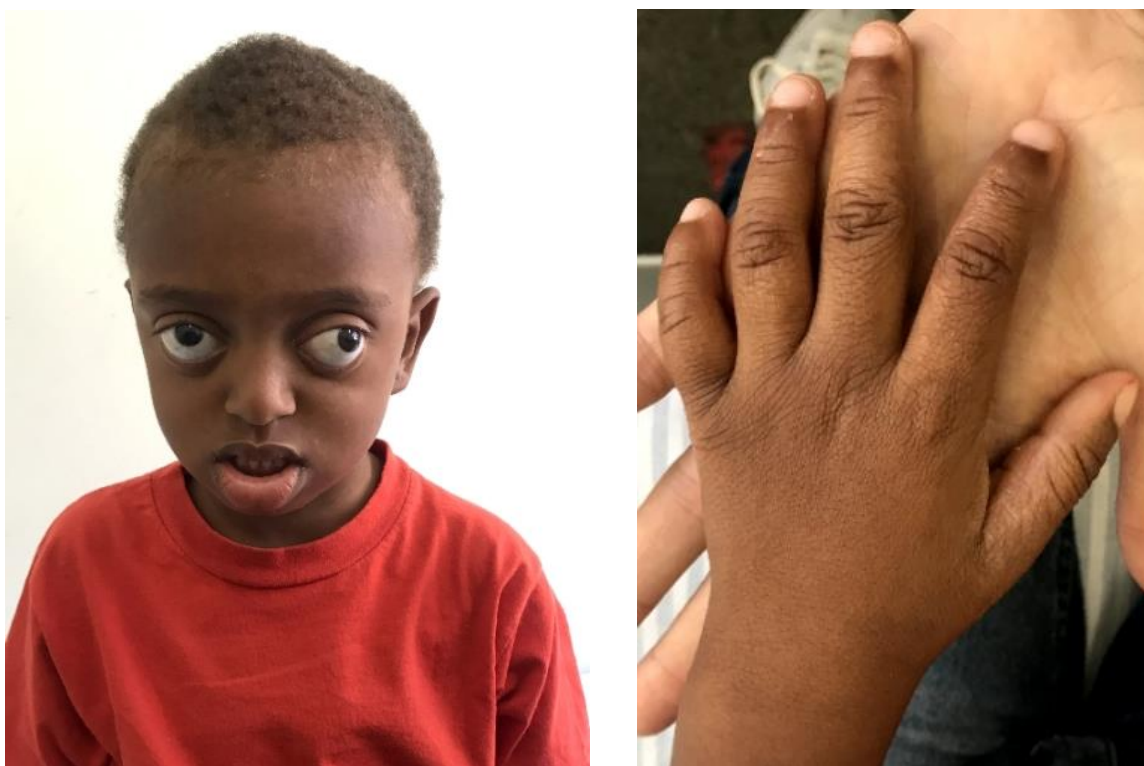


Figura 31 Registro fotográfico do Paciente C6

Radiograficamente, em reconstrução volumétrica tridimensional do crânio observou-se fusão prematura das suturas coronais, malformação de estruturas ósseas do crânio, assimetria dos processos clinóide da sela túrcica e aplainamento do Clivus (Figuras 32 e 33).

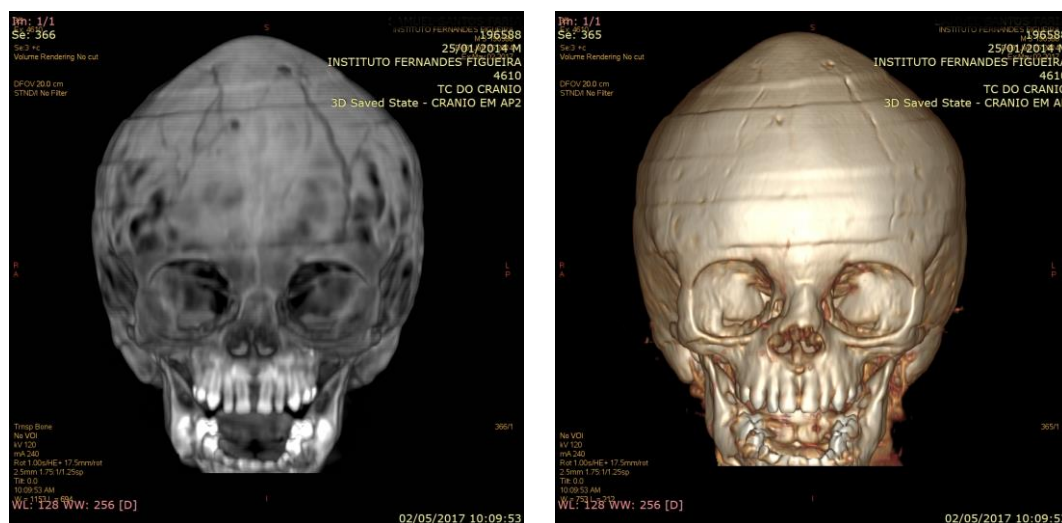


Figura 32 TC Anteroposterior Paciente C6

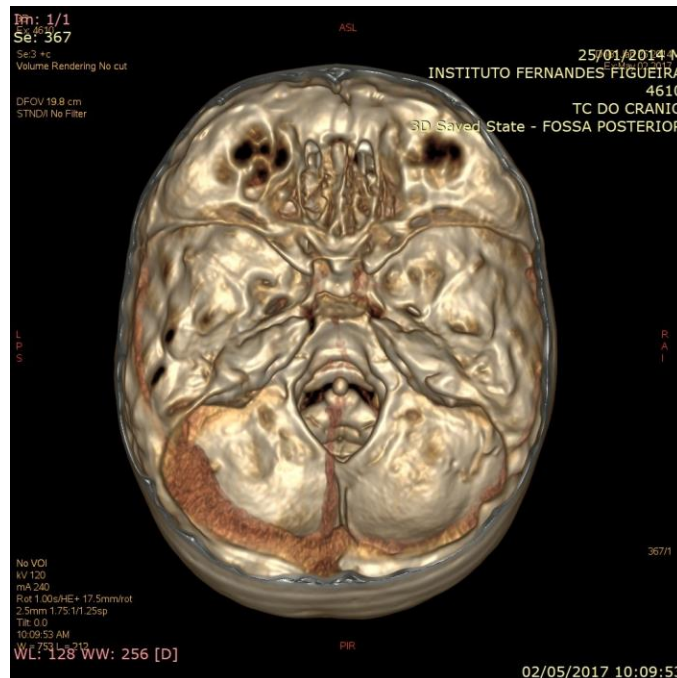


Figura 33 Crânio com vista superior Paciente C6 demonstrando assimetria da base do crânio

Ao exame cefalométrico (Tabela 10 – Resultados Cefalométricos do Paciente C6), apresentou comprimento anterior da base do crânio (S-N) de 51,90 mm, aproximado ao valor do padrão cefalométrico normal, e comprimento total da base do crânio (Na-Ba) de 74,0 mm, demonstrando deficiência de crescimento na base posterior do crânio. A aferição do ângulo da base do crânio (N-S. Ba) foi de 136,70°, próximo ao valor da norma clínica.

O ângulo SNA apresentou-se menor, medindo 68,60°, indicando a retroposição da maxila em relação à base do crânio.

A profundidade maxilar (N-A. Frankfurt) apresentou-se menor que a norma clínica, medindo 81,40° indicando uma retroposição horizontal da maxila (no sentido anteroposterior), sugerindo um padrão de Classe III esquelética.

Tabela 10 – Resultados Cefalométricos do Paciente C6

CEFALOMETRIA LATERAL					
Paciente:	6		Ref. Na-S.Ba	Idade Na-S.Ba	
Idade:	3		135,00	3	
Descrição	VALOR	PADRÃO	DESVIO	DIFERENÇA	DIAGNÓSTICO
SNA	68,60	82,00	2,00	13,40	RETRUSÃO MAXILAR
PROFUNDIDADE MAXILAR	81,40	90,00	3,00	8,60	RETROPOSIÇÃO MAXILAR
ALTURA MAXILAR	43,40	53,00	3,50	9,60	MORDIDA ABERTA
INCLINAÇÃO DO PLANO PALATINO	- 10,60	1,00	3,50	11,60	MORDIDA ABERTA
DEFLEXÃO CRANIANA	24,80	27,00	3,00	2,20	CLASSE III
COMPRIMENTO CRANIANO ANTERIOR	51,90	54,90	2,50	3,00	NORMAL
COMPRIMENTO CRANIANO TOTAL†	74,00	-	-	22,10	BASE POSTERIOR DO CRÂNIO PEQUENA
ÂNGULO DA BASE DO CRANIO*	136,70	142,5>130	-	- 1,70	NORMAL
LOCALIZAÇÃO DO PORIO	- 24,70	- 39,00	2,20	- 14,30	ANTERIORIZAÇÃO DO RAMO DA MANDÍBULA

Fonte: Elaboração própria

Na aferição da altura maxilar foi encontrado o valor de $43,4^\circ$, indicando a mordida aberta esquelética. Nesse seguimento, encontramos valor negativo para o plano palatal de $-10,6^\circ$, demonstrando rotação severa do palato no sentido anti-horário.

Na aferição do campo referente às estruturas internas de Ricketts encontrou-se o valor de $24,60^\circ$ para deflexão craniana (Na-Ba. Frankfurt), constituindo um alerta para o crescimento excessivo da mandíbula, e um provável perfil Classe III de Angle.

Para a posição do ponto Pório encontrou-se o valor negativo de $-24,70$ mm, apontando para uma posição mesial da fossa articular temporomandibular, assim como do ramo mandibular, associada à tendência ao estabelecimento da Classe III de Angle (Figura 34).

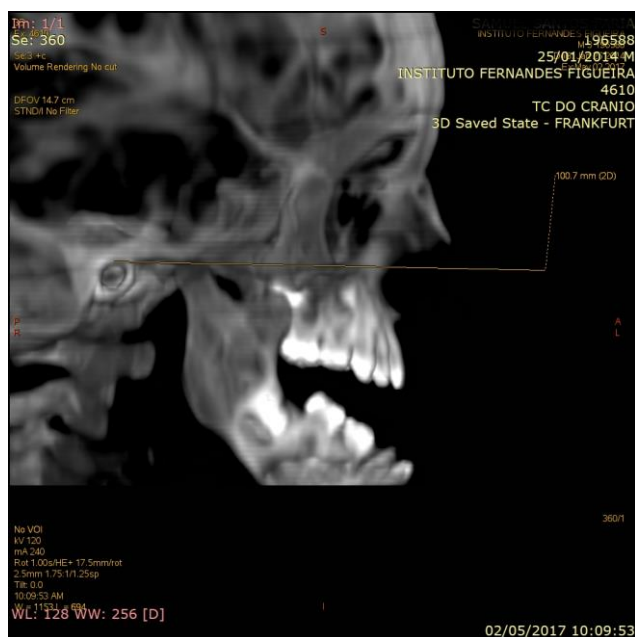


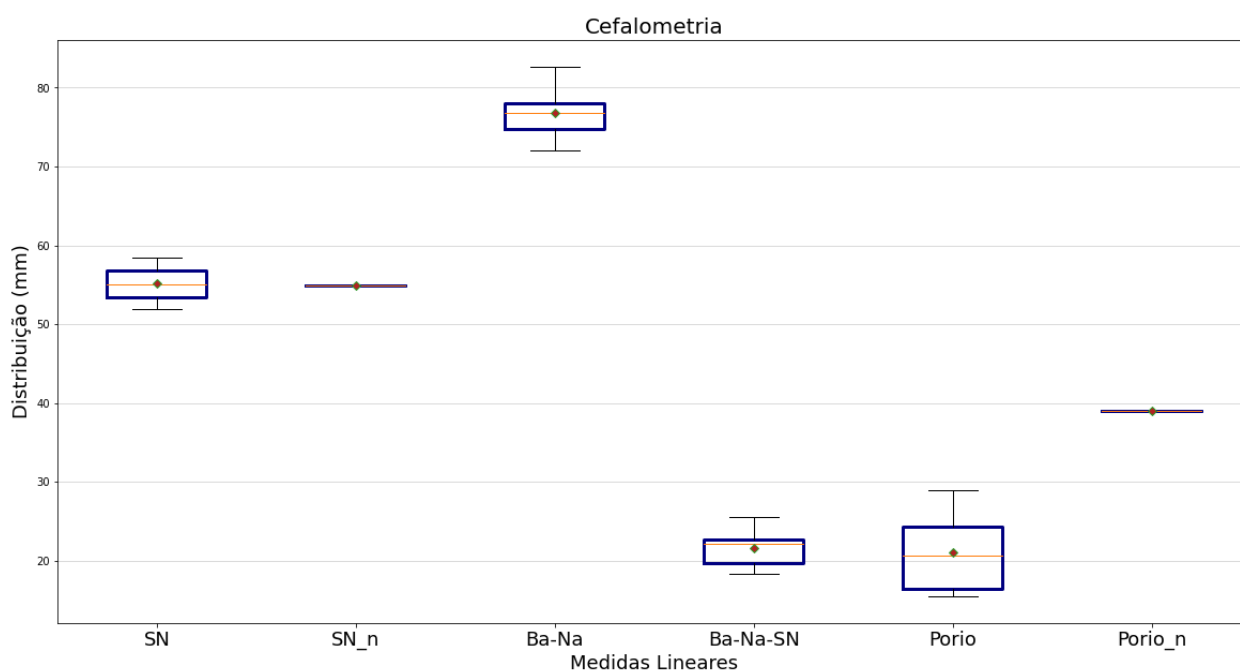
Figura 34 Vista Lateral do Crânio com Traçado do Plano de Frankfurt do Paciente C6

9.2. Resultados gerais:

9.2.1. Medidas lineares:

Ao exame cefalométrico tridimensional, a amostra de craniossinostoses síndrômicas apresentou comprimento anterior da base do crânio (S-N) muito aproximado ao valor do padrão cefalométrico normal. A diferença desse valor [(Ba-Na)-(S-N)] para o comprimento total da base do crânio (Ba-Na) demonstrou deficiência de crescimento na base posterior do crânio, como representado no gráfico 1 .

Gráfico 1 – Cefalometria de Medidas Lineares*



*: As medidas SN e Pório são comparadas com as normas clínicas SN_n e Pório_n; [(Ba-Na)-(S-N)] é a diferença entre as medidas SN e Ba-Na, ou seja diferença entre o comprimento total do crânio e a base anterior do crânio em mm.

Fonte: Elaboração própria

A posição do ponto Pório apresentou-se anteriorizada num intervalo entre 10,1 mm e 23,5 mm, apontando para uma posição mesial da fossa articular temporomandibular,

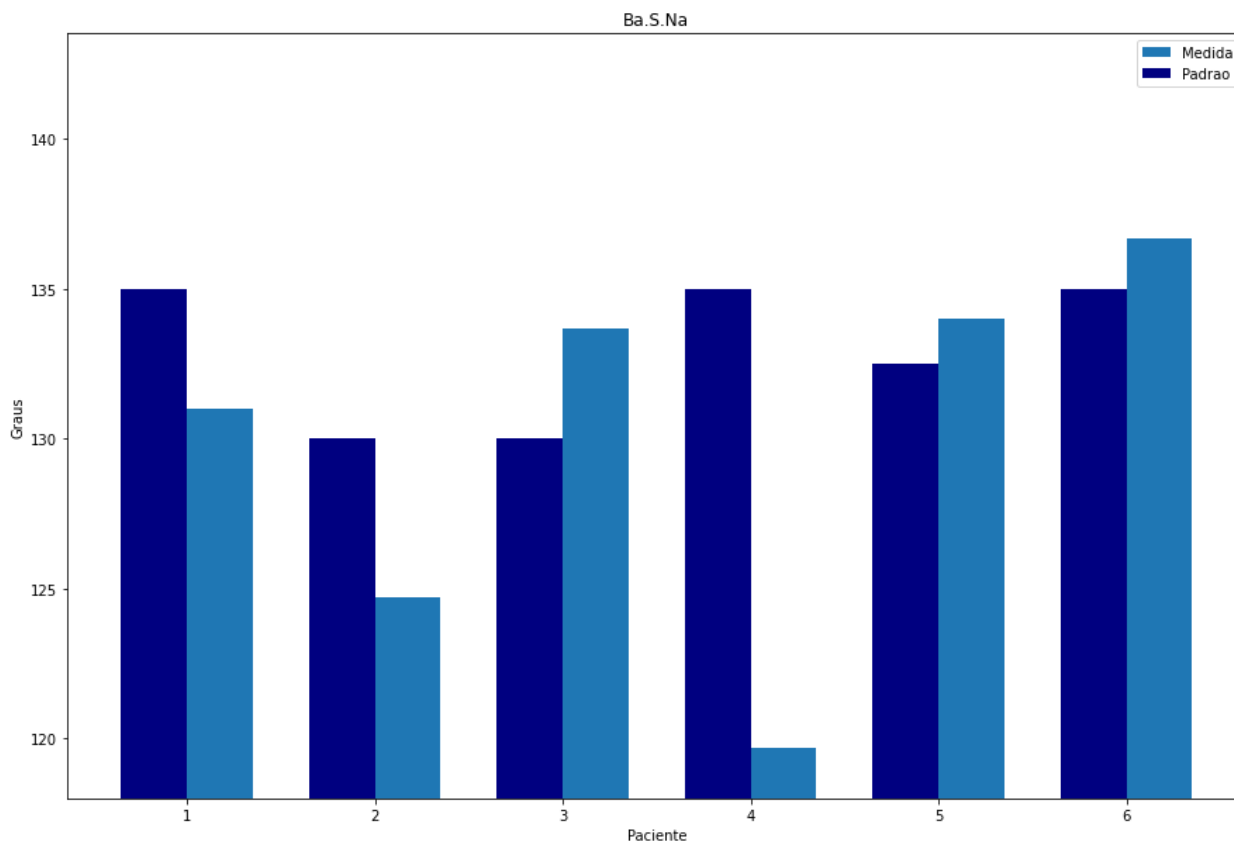
acomodando anatomicamente os côndilos mandibulares mais anteriormente, associada à tendência ao estabelecimento do prognatismo.

9.2.2. Medidas angulares:

Para aferição e análise do ângulo da base do crânio (N-S. Ba) foi realizada uma interpolação linear, uma vez que a norma clínica difere com a idade. Este ângulo apresenta-se mais obtuso ao nascimento, tendo como referência o valor de $142,5^\circ$, tornando-se menor de acordo com a idade, e atingindo uma média de 130° aos 5 anos de idade, mantendo-se estável à partir desta idade (SHAH; MUSHTAQ; MAHMOOD, 2015).

Para essa medida os resultados foram heterogêneos, onde os pacientes C1 e C4, aos 3 anos de idade já apresentavam uma redução severa do ângulo da base do crânio, denotando diminuição precoce da base do crânio. Já o paciente C6 apresentou, também aos 3 anos de idade os valores para este ângulo que deveria alcançar aos 5 anos de idade, demonstrando a precocidade nessa redução e consequente restrição do crescimento da base do crânio. O paciente C2, aos 6 anos, já apresentava valores muito menores que a média para esta idade, apresentando um ângulo cada vez menos obtuso. Os pacientes C3, 7 anos, e C5, 4 anos, apresentaram-se com ângulos um pouco menos obtusos, mas ainda contidos nos valores aceitáveis da média cefalométrica para as respectivas idades, representados no gráfico 2.

Gráfico 2 - Medida Angular Ba.S.Na

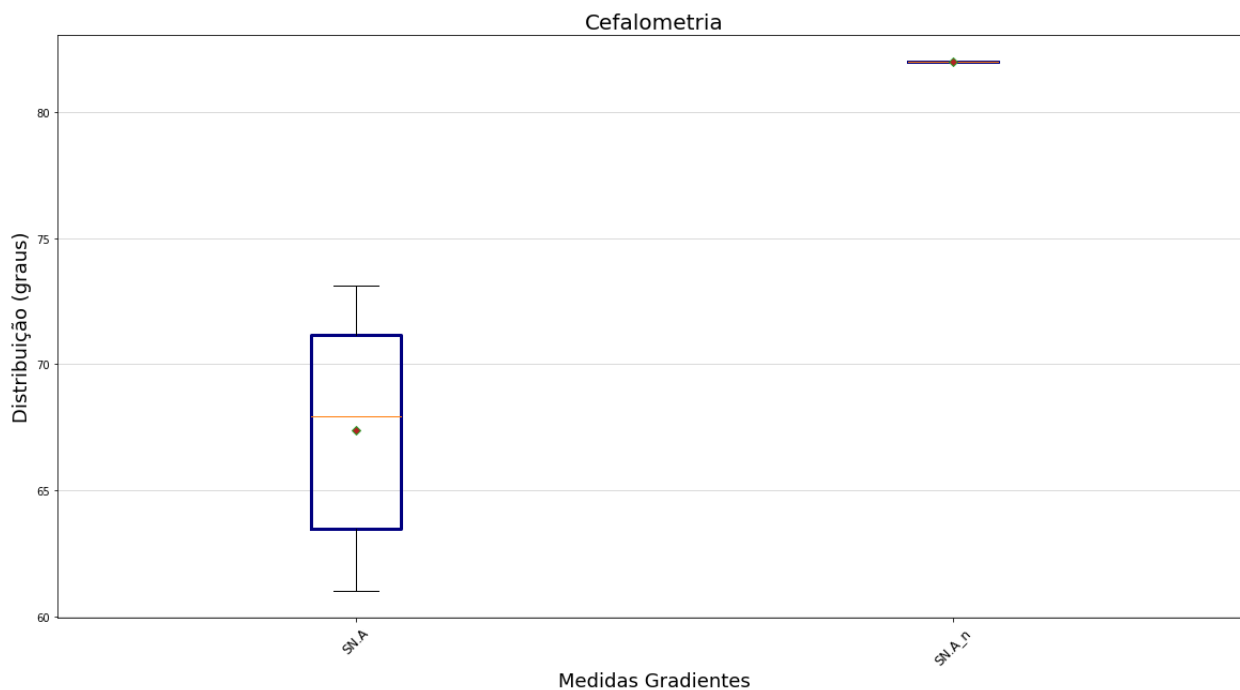


*: A medida angular Ba.S.Na (ângulo da base do crânio) são comparadas com as normas clínicas obtidas por interpolação linear referentes à idade em graus;

Fonte: Elaboração própria

O ângulo SNA apresentou-se menor em toda a série de casos, exprimindo discrepâncias maxilares entre $-8,90^\circ$ e $-21,0^\circ$ em relação a norma clínica, denotando a retroposição da maxila em relação à base do crânio. O menor desses valores foi observado no paciente (C5), provavelmente devido ao perfil plano característico da síndrome de Apert (Gráfico 3).

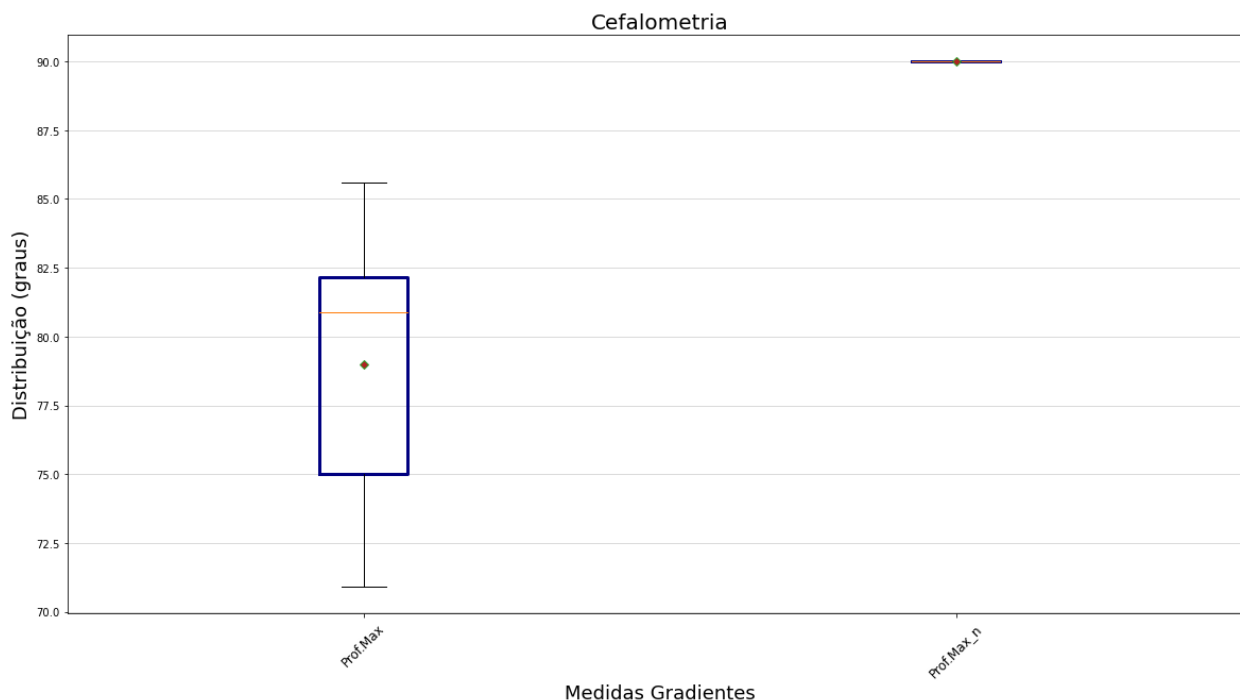
Gráfico 3 - Medida SN.A



*: A medida angular SNA comparada com a norma clínica SNA_n, aferida em graus;
Fonte: Elaboração própria

A profundidade maxilar (N-A. Frankfurt) apresentou-se menor que a norma clínica em todos os casos, variando entre $70,90^\circ$ e $85,60^\circ$, quando o valor preconizado por Ricketts para este ângulo seria de $90^\circ \pm 3^\circ$, indicando uma retroposição horizontal da maxila no sentido anteroposterior, sugerindo um padrão prognata ou de Classe III esquelética (Gráfico 4).

Gráfico 4 – Distribuição Medida Profundidade Maxilar

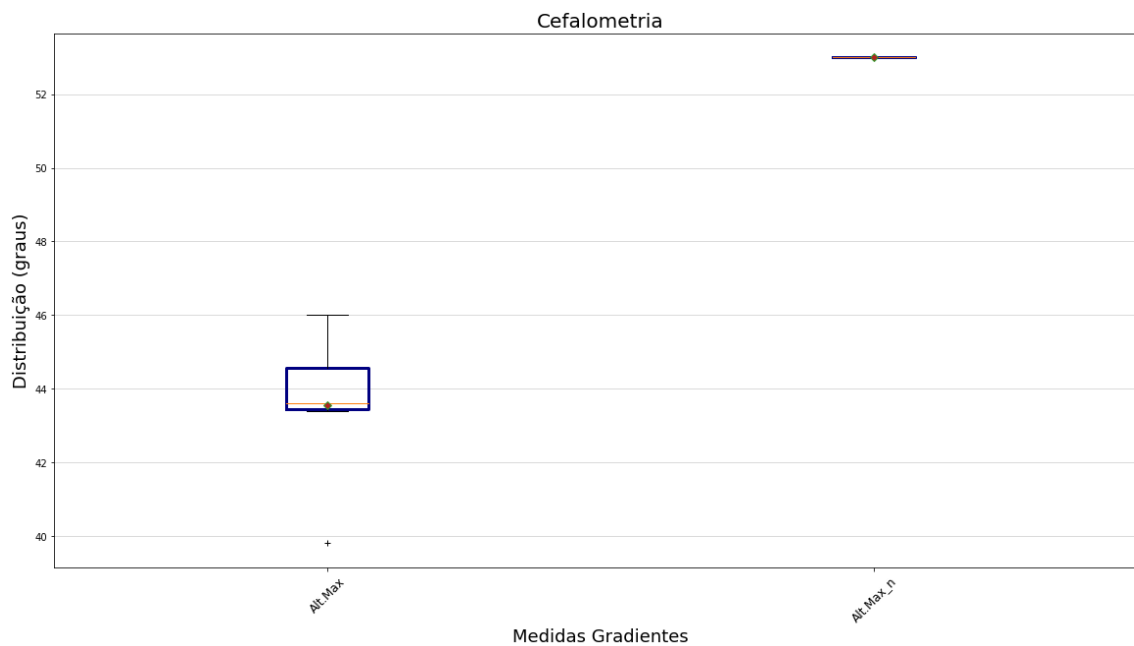


*: A medida angular Profundidade Maxilar (N-A. Frankfurt) comparada com a norma clínica Prof. Max_n, aferida em graus;

Fonte: Elaboração própria

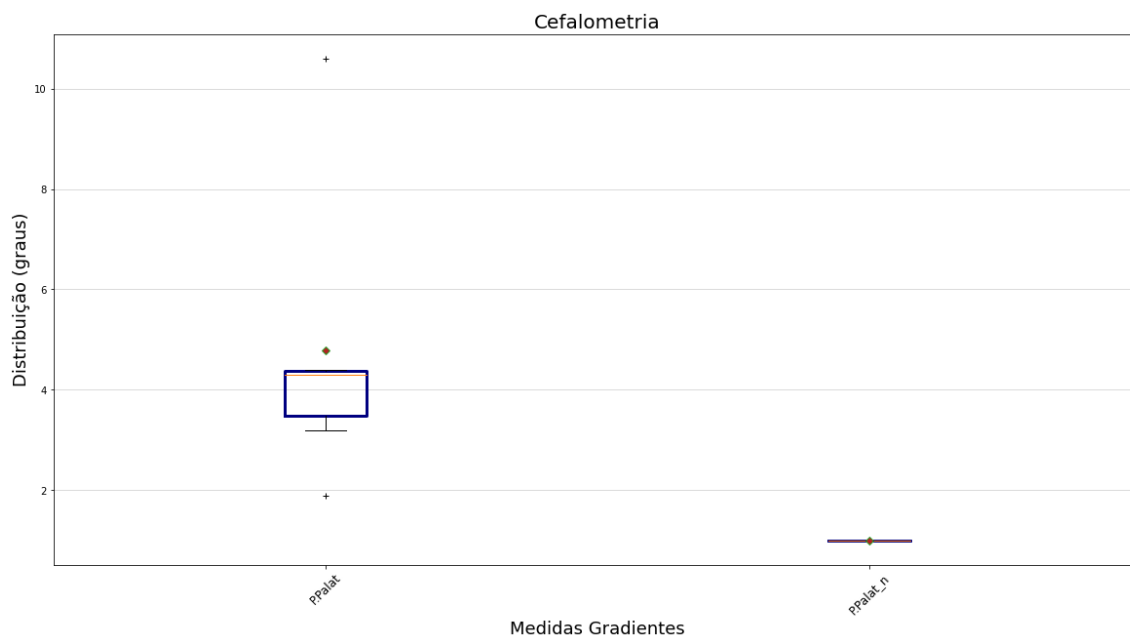
Na aferição da altura maxilar foram encontrados valores compreendidos entre 39,80° e 46,0°, mostrando um resultado homogêneo para esta medida, indicando a mordida aberta esquelética e encurtamento vertical da maxila para toda a amostra (Gráfico 5). Nesse seguimento, também encontramos valor negativo para o plano palatal, contido ente -1,90° e -10,60°, enquanto a norma clínica de Ricketts estabelece um valor médio para essa medida angular de $1^{\circ} \pm 3,5^{\circ}$. Portanto, na amostra estudada observou-se uma maior rotação da maxila e do palato no sentido anti-horário, apontando para o estabelecimento de mordida aberta esquelética e diminuição da dimensão orofaríngea (Gráfico 6).

Gráfico 5 – Distribuição da Medida de Altura Maxilar



*: A medida angular Altura Maxilar (N-CF. A) comparada com a norma clínica Alt. Max_n, aferida em graus; Fonte: Elaboração própria

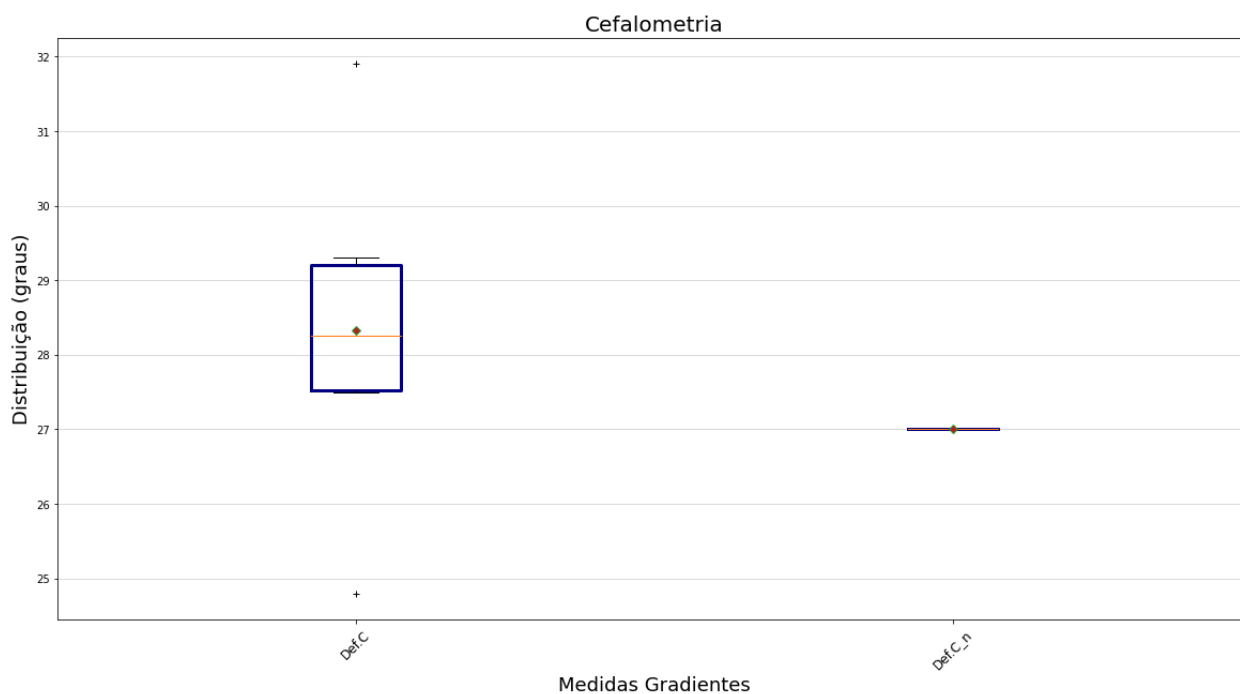
Gráfico 6 – Distribuição da Medida Plano Palatino



*: A medida angular Inclinação do Plano Palatal (ENA-ENP. Frankfurt) comparada com a norma clínica P. Palat_n, aferida em graus; Fonte: Elaboração própria

Na aferição do campo referente às estruturas internas de Ricketts encontrou-se valores compreendidos entre $24,90^\circ$ e $31,90^\circ$, ligeiramente aumentados ou limítrofes em relação ao padrão normal cefalométrico, $27,0^\circ \pm 3^\circ$, para deflexão craniana (Na-Ba. Frankfurt), constituindo advertência para o posicionamento mais anterior da mandíbula, sugerindo o estabelecimento de um perfil Classe III de Angle (Gráfico 7).

Gráfico 7 – Distribuição da Medida Deflexão Craniana



*: A medida angular Deflexão Craniana (Na-Ba. Frankfurt) comparada com a norma clínica Def.C_n, aferida em graus;

Fonte: Elaboração própria

10 DISCUSSÃO

Este estudo foi realizado com o propósito de descrever o fenótipo cefalométrico das principais craniossinostoses sindrômicas Crouzon e Apert. Foi incluído na amostra um caso da síndrome de Pfeiffer.

Temos que ressaltar que o ano de 2020 e o primeiro semestre de 2021 imprimiu uma rotina às pesquisas científicas limitadas ao contingenciamento da emergência sanitária COVID-19 baseada nas instruções das Secretarias de Saúde do Estado e Município do Rio de Janeiro; assim como, das normativas publicadas pela Fundação Oswaldo Cruz e o Instituto Nacional Fernandes Figueira. Acesso aos prontuários médicos, visitas presenciais dos pacientes, disponibilidade do serviço de radiologia e dos exames dos pacientes, revisão clínica de ajustes aos pacientes e o cronograma de entrega e defesa da dissertação de mestrado recomendada pela pós-graduação foram alguns dos desafios para este estudo.

Nossa série de casos compreendeu casos da síndrome de Crouzon (04 casos), síndrome de Apert (01 caso) e síndrome de Pfeiffer (01 caso), as três principais craniossinostoses sindrômicas conhecidas. Este grupo compôs nosso n de estudo tendo como controle a norma clínica estabelecida por Steiner e Ricketts.

As síndromes de Apert, Crouzon e Pfeiffer são craniossinostoses sindrômicas de etiologia complexa devido a variedade de mutações presentes em 3 diferentes genes (*FGFR1*, 2 e 3). Embora a etiologia dessas síndromes seja bastante heterogênea, o diagnóstico clínico diferencial pode apresentar um limiar tênue entre determinados fenótipos (VALEZI; QUIEZI, 2015), exceto Apert com defeitos dos membros graves. Em nossa amostra, tivemos a divergência de diagnóstico clínico de um dos casos (C2), que apresentava características

fenotípicas à síndrome de Crouzon, contudo o exame de sequenciamento molecular revelou genotipagem de síndrome de Pfeiffer. Todos os outros casos tiveram seus exames moleculares em concordância com o diagnóstico clínico.

A análise cefalométrica realizada em escala tridimensional forneceu estrutura para descrever as características de crescimento restrito da face média do grupo sindrômico não analisado adequadamente quando utilizada a cefalometria convencional. A cefalometria bidimensional contém imprecisões inerentes à sobreposição de estruturas bilaterais e pontos cranianos alterados em decorrência das variações na posição da cabeça (SALMÓRIA et al., 2014).

A cefalometria tridimensional tem se mostrado equivalente à cefalometria bidimensional e mais eficaz do que as cefalometrias convencionais, especialmente na avaliação de condições assimétricas (VARGHESE et al., 2014). A análise digital tridimensional permite a visualização de um único acidente anatômico a partir de vários pontos de observação, a localização correta de cada estrutura e a aferição de dados volumétricos (ALI; CHANDNA; MUNJAL, 2020).

Nosso estudo entra em concordância com as afirmações anteriores, uma vez que encontramos extrema dificuldade na visualização dos processos pterigoideos, na localização correta da espinha nasal posterior e do centro geométrico da sela túrcica nas imagens bidimensionais, devido a grande constrição do terço médio facial e da malformação do osso esfenoide (Figura 35), concorrendo ainda com estudos realizados por Forte et al (2014) que demonstraram que as placas pterigoides dos pacientes com CS apresentam-se alargadas e retruídas, e por Roomaney e Chetty (2020) que demonstraram a relação da malformação da sela

túrcica com síndromes que afetem o complexo craniofacial, o que causa confusão no momento de marcação dos pontos cefalométricos de referência, exigindo um estudo mais aprofundado da discrepâncias e assimetrias intarcânio nas craniossinostoses sindrômicas separadamente.

No presente estudo os pontos cefalométricos foram localizados corretamente através de imagens axiais, reformatações multiplanares e reconstruções tridimensionais por volume rendering e transparente bone (Figura 35 e 36).

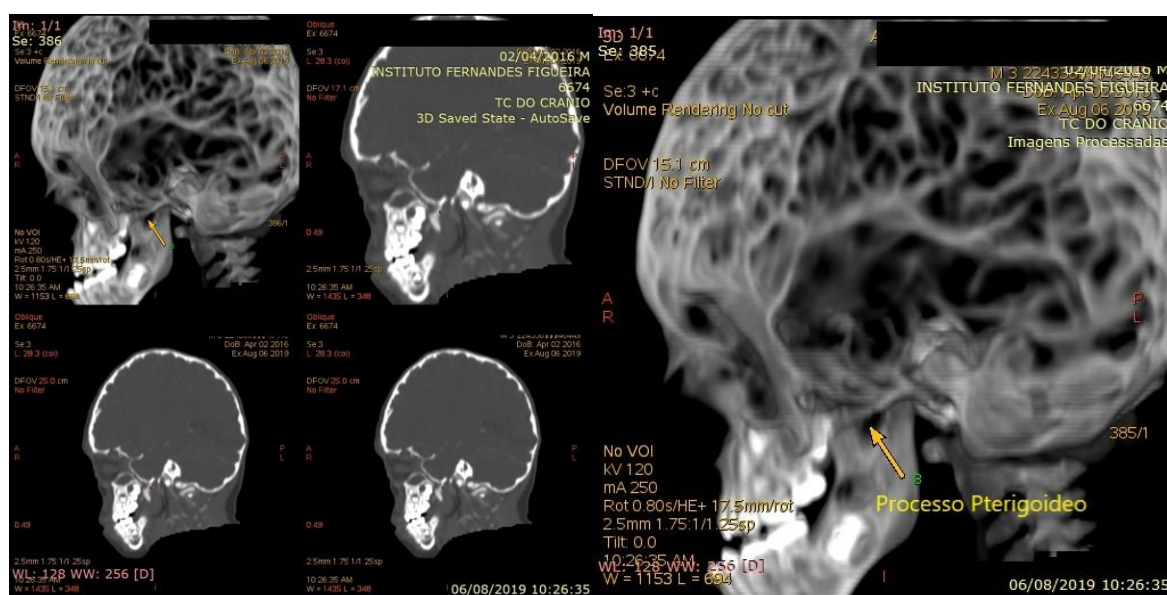


Figura 35 - Imagens TC sagitais demonstrando sobreposição do processo zigomático com o processo pterigoideo.

Além das aferições cefalométricas em imagens tridimensionais renderizadas, incluímos nesse estudo um grupo de indivíduos com CS não submetidos a intervenções cirúrgicas prévias e em faixa etária compreendida entre os 3 anos, idade em que se define a estabilidade da deflexão da base craniana (DE ARAÚJO et al., 2008), e 7 anos, contando com o atraso na erupção dentária nos pacientes sindrômicos, ainda em dentição decídua e sem aumento da altura alveolar (REITSMA et al., 2012).

Ao analisarmos a base do crânio buscamos avaliar sua angulação e comprimento, e observar a influência que essas aferições exercem sobre a disposição das estruturas esqueléticas nas CS.

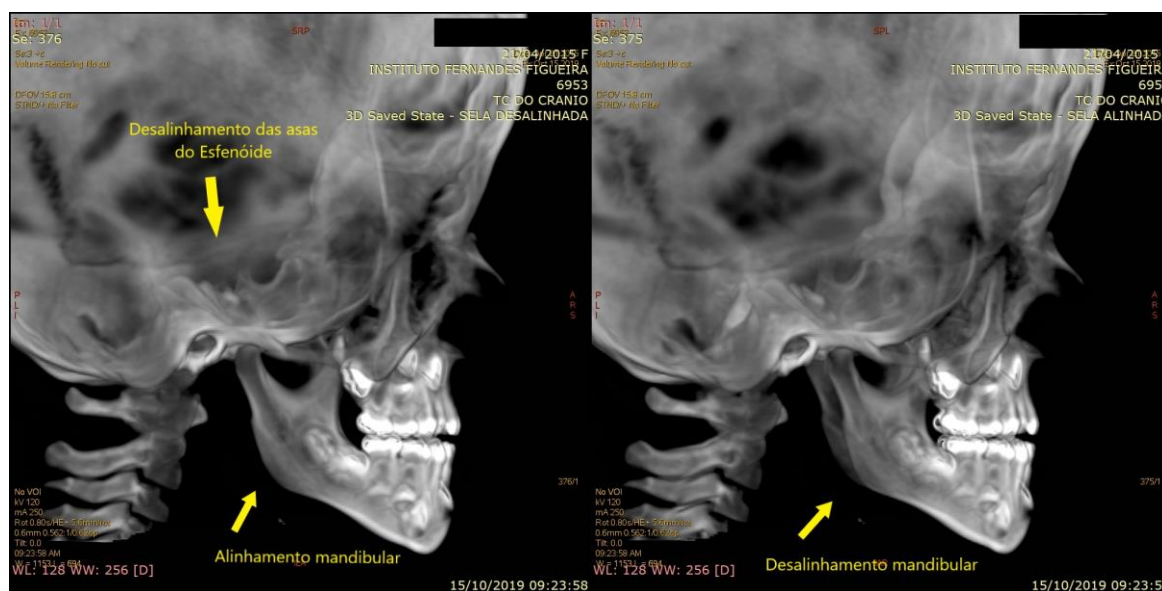


Figura 36 - Reformatação multiplanar sagital para localização do centro geométrico da Sela Túcrica; ao alinhamento mandibular encontramos o osso esfenóide desalinhado assim com os processos clinóides.

Carinci, Avantaggiato e Camilo (2017), avaliaram exames bidimensionais de nove pacientes com CS e as compararam com as normas cefalométricas, concluindo que a base anterior do crânio, menor e contraída, resultando em sinostose coronal e menor projeção da face média. Entretanto, nosso estudo tridimensional encontrou valores muito próximos ao normal clínico para a base anterior do crânio (S-N), que isoladamente não parece influenciar o padrão de projeção da face, e sim a base craniana como um todo, indicando uma deficiência de crescimento na base posterior do crânio.

Considerando nosso n maior para indivíduos com síndrome de Crouzon, nossos resultados corroboram com as afirmações de Lu et al. (2019) de que os pacientes com

Crouzon desenvolvem uma base posterior do crânio mais encurtada, provavelmente devido à tendência à sinostose da sutura da base do crânio.

Esse comprimento menor da base do crânio provavelmente é causado pela diminuição de crescimento das sincondroses esfeno-occipital e da sutura esfenofrontal (KREIBORG; ADUSS; COHEN, 1999), e pode influenciar na posição mais anteriorizada do côndilo mandibular, estabelecendo uma oclusão de Classe III de Angle (REITSMA et al., 2012).

Em concordância com o estudo supracitado, encontramos para todos os pacientes o ponto Pório, ou seja, o meato acústico externo, muito anteriorizado, o que representa uma posição também anterior da fossa articular, e uma acomodação dos côndilos mandibulares mais a frente em relação à base do crânio, demonstrando a tendência ao prognatismo.

Relatos da literatura afirmam, com base em análises tridimensionais, que a mandíbula dos indivíduos com craniossinostose síndrômica parece ser intrinsecamente normal, e as discrepâncias maxilomandibulares provavelmente estão relacionadas com a postura anteriorizada dos côndilos na base do crânio associada a retrusão maxilar (ELMI et al., 2015).

O ângulo da base do crânio (Ba-S.Na) tornou-se um parâmetro rotineiramente observado em estudos craniométricos, e sua agudização associada à posição retruída da maxila representada pela correlação com o ângulo SNA (DE ARAÚJO et al., 2008). Embora em nosso estudo os pacientes síndrômicos tenham apresentado SNA extremamente diminuído, com importante retrusão maxilar, não houve homogeneidade nos resultados para o ângulo da base do crânio, que parece não apresentar correlação com a posição posteriorizada da maxila. O mesmo foi verificado em trabalho realizado por al-Qattan e Phillips (1996), em que foi

demonstrado que o ângulo da base do crânio numa população de pacientes mais jovens com síndrome de Crouzon não se correlaciona com a hipoplasia maxilar.

Segundo Kreiborg et al. (1993), várias anomalias cranianas observadas após o nascimento são causadas pelo crescimento dimórfico e compensatório resultante, e são, provavelmente, agravadas pela deformação craniana precoce. Nossa observação foi que todos os pacientes apresentavam redução significativa do ângulo da base do crânio precocemente, em especial os pacientes com síndrome de Crouzon.

Kreiborg et al. (1993) analisaram tridimensionalmente o crânio e o terço médio da face de pacientes com síndromes de Apert e Crouzon descrevendo a hipoplasia maxilar, termo contraposto por Forte et al. (2014), que afirmam que a aferição volumétrica dos ossos da face média denotou retrusão do terço médio facial e deformidade maxilar, encontrando uma maxila mais curta. Em concordância com o último trabalho, também refutamos a descrição hipoplásica da maxila, uma vez que encontramos uma profundidade maxilar menor em toda a amostra, confirmando um encurtamento maxilar no sentido anteroposterior.

É importante frisar que a expressão hipoplasia maxilar implica em deficiência estrutural ou diminuição de volume, em oposição a uma posição retruída no espaço. À esse respeito, Lu et al. (2019) documentaram o volume da face média em pacientes com síndromes de Apert e Crouzon normal, sugerindo, novamente, que é esta retrusão da face média o provável influenciador da posição retraída relativa do terço médio da face. Para verificar essa suposição seriam necessários exames tridimensionais volumétricos renderizados.

Verificamos neste estudo que a altura maxilar reduzida, no sentido sagital, nas craniossinostoses sindrômicas contribui para o estabelecimento de mordida aberta esquelética,

e que sua associação com a rotação no sentido anti-horário do plano palatal em relação à base anterior do crânio determina um padrão de respiração bucal. Segundo Dekon, Lima e Gomes (2015), fatores anatômicos, como a posição mais baixa da espinha nasal posterior, podem contribuir para a queda do véu palatino, com diminuição do espaço nasofaríngeo, e predis põem a Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) nas síndromes craniofaciais. A inclinação retropalatal em indivíduos com SAOS parece ser um achado universal (JOHAL; PATEL; BATTAGEL, 2007). Um estudo visando aferir o grau de interferência das discrepâncias cefalométricas no padrão respiratório das craniossinostoses síndrômicas nos parece necessário.

11 CONCLUSÃO

Concluimos que o fenótipo cefalométrico das craniossinostoses síndrômicas apresenta discrepância severa entre os complexos craniomaxilomandibulares associada à restrição do crescimento da base do crânio, exibindo maxila retruída e mandíbula em posição anteriorizada.

Os pontos cefalométricos referentes as craniossinostoses síndrômicas devem ser localizados com precisão através de exames tridimensionais devido as assimetrias cranianas, morfologia alterada do osso esfenóide e constrição de acidentes anatômicos importantes na face média retruída.

Quando comparados a norma clínica preconizada por Steiner e Ricketts as craniossinostoses síndrômicas apresentam retrusão maxilar severa, diminuição da base posterior do crânio, retroposição horizontal da maxila no sentido anteroposterior, retroinclinação do plano palatal e mordida aberta esquelética.

Quanto à classificação de Angle, as craniossinostoses síndrômicas apresentam tendência à Classe III, expressando um fenótipo de perfil côncavo.

Recomendamos uma extensão do estudo com um número maior de pacientes, incluindo a síndrome de Pfeiffer tipos 2 e 3, síndrome de Saethre-Chotzen e síndrome de Muenke para uma ampla documentação cefalométrica utilizando o método realizado neste estudo.

12 REFERÊNCIAS

ABNT. **NBR ISO 4037-1 NBRISO4037-1 Proteção radiológica**. Disponível em: <<https://www.normas.com.br/visualizar/abnt-nbr-nm/35088/abnt-nbriso4037-1-protECAo-radiologica-radiacao-x-e-gama-de-referencia-para-calibracao-de-dosímetros-e-medidores-de-taxa-de-dose-e-para-determinacao-de-suas-respostas-em-funcao-da-energia-dos-fotons-p>>.

Acesso em: 14 jul. 2021.

ACCORSI, M. A. O. **COMPARAÇÃO DE GRANDEZAS CEFALOMÉTRICAS OBTIDAS POR MEIO DE TELERRADIOGRAFIAS E TOMOGRAFIAS COMPUTADORIZADAS MULTISLICE EM CRÂNIOS SECOS HUMANOS**. São Paulo: USp, 2007.

AL-QATTAN, M.; PHILLIPS, J. The cranial base angle and maxillary hypoplasia in unoperated Crouzon patients. **The Journal of craniofacial surgery**, v. 7, n. 1, p. 69–70, 1996.

ALI, A.; CHANDNA, A. K.; MUNJAL, A. Accuracy and Reliability of Soft Tissue Landmarks Using Three-Dimensional Imaging in Comparison With Two-Dimensional Cephalometrics: A Systematic Review: <https://doi.org/10.1177/0301574220963412>, v. 54, n. 4, p. 289–296, 25 out. 2020.

ALMEIDA, E. et al. Síndrome de Pfeiffer de Tipo 2 — Caso Clínico. **Acta Pediatr. Por**, v. 31, n. 6, p. 453–6, 2000.

ALONSO, N.; CARPES, A.; HALLINAN, M. Achados polissonográficos em pacientes com síndromes de Apert e Crouzon Polissonographic findings in patients with Apert and Crouzon syndromes. **Rev Bras Cir Craniomaxilofac**, v. 12, n. 3, p. 98–104, 2009.

BACHMAYER, D. I.; ROSS, R. B.; MUNRO, I. R. Maxillary growth following LeFort III advancement surgery in Crouzon, Apert, and Pfeiffer syndromes. **American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics**, 1986.

BADVE, C. et al. Craniosynostosis: imaging review and primer on computed tomography. **Pediatric radiology**, v. 43, n. 6, p. 728–742, jun. 2013.

BEEDERMAN, M.; FARINA, E. M.; REID, R. R. Molecular basis of cranial suture biology and disease: Osteoblastic and osteoclastic perspectives. **Genes & Diseases**, v. 1, n. 1, p. 120, 1 set. 2014.

BISTER, D. et al. Natural head posture - considerations of reproductibility. **European Journal of Orthodontics**, v. 24, p. 457–470, 2002.

BJÖRK, A. Cranial base development. A follow-up x-ray study of the individual variation in growth occurring between the ages of 12 and 20 years and its relation to brain case and face development. **American Journal of Orthodontics**, v. 41, n. 3, p. 198–225, 1 mar. 1955.

BLASER, S. et al. Skull base development and craniosynostosis. **Pediatric radiology**, v. 45 Suppl 3, p. 485–496, 13 set. 2015.

BOTELHO FERNANDES, C. **ATUALIDADES DA CEFALOMETRIA RADIOGRÁFICA**. Porto Alegre: UFRGS, 2010.

BOURGEOIS, P. et al. The variable expressivity and incomplete penetrance of the twist-null heterozygous mouse phenotype resemble those of human Saethre-Chotzen syndrome. **Human molecular genetics**, v. 7, n. 6, p. 945–57, jun. 1998.

BUCHANAN, E. **Syndromes with craniofacial abnormalities - UpToDate**. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/syndromes-with-craniofacial-abnormalities>>. Acesso em: 5 ago. 2021.

CARINCI, D. F.; AVANTAGGIATO, D. A.; CAMILLO, D. C. Crouzon Syndrome: Cephalometric Analysis and Evaluation of Pathogenesis: https://doi.org/10.1597/1545-1569_1994_031_0201_cscae_2.3.co_2, v. 31, n. 3, p. 201–209, 15 dez. 2017.

CARINCI, F. et al. Apert and Crouzon syndromes: Clinical findings, genes and extracellular matrix. **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 16, n. 3, p. 361–368, maio 2005.

CARNEIRO, G. V. S. et al. **CASE REPORT RELATO DE CASO Síndrome de Apert: revisão de literatura e relato de um caso clínico Apert Syndrome: Review and report a case** **REVISTA BRASILEIRA DE OTORRINOLARINGOLOGIA**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://www.rborl.org.br/>>. Acesso em: 22 mar. 2020.

CATTANEO, P. M. et al. Comparison between conventional and cone-beam computed tomography-generated cephalograms. **American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics**, v. 134, n. 6, p. 798–802, dez. 2008.

CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA. **Saethre-Chotzen Syndrome | Children's Hospital of Philadelphia**. Disponível em: <<https://www.chop.edu/conditions-diseases/saethre-chotzen-syndrome>>. Acesso em: 31 mar. 2020.

COHEN, M. M. Genetic perspectives on craniosynostosis and syndromes with craniosynostosis. **Journal of Neurosurgery**, v. 47, n. 6, p. 886–898, dez. 1977.

COHEN, M. M. Pfeiffer syndrome update, clinical subtypes, and guidelines for differential diagnosis. **American Journal of Medical Genetics**, v. 45, n. 3, p. 300–307, 1 fev. 1993a.

COHEN, M. M. Sutural biology and the correlates of craniosynostosis. **American Journal of Medical Genetics**, v. 47, n. 5, p. 581–616, 1 out. 1993b.

COHEN, M. M.; MACLEAN, R. E. Editorial Comment Should Syndromes Be Defined Phenotypically or Molecularly? Resolution of the Dilemma. 1999.

COUCEIRO, C. P.; VILELLA, O. DE V. Imagens em 2D e 3D geradas pela TC Cone-Beam e radiografias convencionais: qual a mais confiável? **Dental Press Journal of Orthodontics**, v. 15, n. 5, p. 40–41, set. 2010.

COUSLEY, R. R. J.; GRANT, E. The accuracy of preoperative orthognathic predictions. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 42, n. 2, p. 96–104, 1 abr. 2004.

DAVID, A. F.; CASTILHO, J. C. DE M. Estudo comparativo entre os traçados manual e computadorizado da análise do espaço aéreo nasofaríngeo em radiografias cefalométricas laterais. **Ortodontia**, p. 88–93, 1999.

DE ARAÚJO, M. C. et al. Estudo cefalométrico da correlação da anatomia da base craniana com o padrão facial e as bases apicais. **Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial**, v. 13, n. 4, p. 67–76, jul. 2008.

DEKON, S.; LIMA, K.; GOMES, T. EXAMES PARA O DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DA APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO-CONHECIMENTOS GERAIS PARA O CIRURGIÃO DENTISTA QUE ATUA NA ÁREA DO SONO INVESTIGATIONS FOR THE DIAGNOSIS OF THE SYNDROME OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA-GENERAL KNOWLEDGE FOR THE DENTIST SURGERY T. **Revista Odontológica de Araçatuba**, v. 36, n. 2, p. 9–13, 2015.

DELASHAW, J. B. et al. Cranial vault growth in craniosynostosis. **Journal of Neurosurgery**, v. 70, n. 2, p. 159–165, fev. 1989.

ECKHARDT, C. E.; CUNNINGHAM, S. J. How predictable is orthognathic surgery. **European Journal of Orthodontics**, v. 26, n. 3, p. 303–309, jun. 2004.

ELMI, D. P. et al. Mandibular Asymmetry in Patients with the Crouzon or Apert Syndrome: <https://doi.org/10.1597/13-143>, v. 52, n. 3, p. 327–335, 1 maio 2015.

ENLOW, D. H. A morphogenetic analysis of facial growth. **American Journal of Orthodontics**, 1966.

ENLOW, D. H. **Crescimento Facial**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993.

ERDOGLIJA, L. J. [Dynamics of the cranial base angle changes during the second trimester of the normal intrauterine growth and development]. **Bilten Udruzenja ortodonata Jugoslavije = Bulletin of Orthodontic Society of Yugoslavia**, v. 22, n. 1, p. 7–14, 1 jan. 1989.

FERNANDES, C. B. **Atualidades da Cefalometria Radiográfica**. [s.l.] UFRGS, 2010.

FORTE, A. et al. Analysis of midface retrusion in Crouzon and Apert syndromes. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 134, n. 2, p. 285–293, 2014.

FREITAS, E. C. L. B. DE. Estudo de craniossinostoses por meio de investigação de regiões genômicas específicas. 2005.

FRIEDE, H. et al. Accuracy of cephalometric prediction in orthognathic surgery. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 45, n. 9, p. 754–760, 1 set. 1987.

GALLAGHER, E. R.; RATISOONTORN, C.; CUNNINGHAM, M. L. Saethre-Chotzen

Syndrome. **GeneReviews**®, 24 jan. 2019.

GHIZONI, E. et al. Diagnosis of infant synostotic and nonsynostotic cranial deformities: a review for pediatricians. **Revista Paulista de Pediatria (English Edition)**, v. 34, n. 4, p. 495–502, dez. 2016.

GOMES, L. D.; SILVA, A. M. P. DA; TANNURE, P. N. Manifestações bucais da Síndrome de Apert: relato de caso clínico. **Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo**, v. 28, n. 3, p. 277–284, 14 nov. 2017.

GOODRICH, J. T.; GOODRICH, J. T. FOCUS SESSION Skull base growth in craniosynostosis. **Childs Nerv Syst**, v. 21, p. 871–879, 2005.

GOOS, J.; MATHIJSEN, I. Genetic Causes of Craniosynostosis: An Update. **Molecular syndromology**, v. 10, n. 1–2, p. 6–23, 1 fev. 2019.

GUIMARÃES, M. A. C.; RAMALHO, S. A. A influência da postura da coluna cervical, vista em norma lateral, na posição natural da cabeça (PNC) para diagnóstico ortodôntico. **RGO (Porto Alegre)**, p. 265–272, 2003.

INGRAHAM, F. D.; MATSON, D. D.; ALEXANDER, E. Experimental observations in the treatment of craniosynostosis. **Surgery**, v. 23, n. 2, p. 252–68, fev. 1948.

ISAACSON, J. et al. **Extreme Variation in Vertical Facial Growth and Associated Variation in Skeletal and Dental Relations**. California University, jul. 1971Disponível em: <<https://www.angle.org/doi/pdf/10.1043/0003-3219%281971%29041%3C0219%3AEVIVFG%3E2.0.CO%3B2>>. Acesso em: 4 mar. 2020

JAMISON, P. L.; WARD, R. E. Brief communication: Measurement size, precision, and reliability in craniofacial anthropometry: Bigger is better. **American Journal of Physical Anthropology**, v. 90, n. 4, p. 495–500, 1 abr. 1993.

JANSON, G. et al. **Introdução à Ortodontia**. 1. ed. São Paulo: Artes médicas, 2013. v. 1

JOHAL, A.; PATEL, S. I.; BATTAGEL, J. M. The relationship between craniofacial anatomy and obstructive sleep apnoea: a case-controlled study. **Journal of Sleep Research**, v. 16, n. 3, p. 319–326, set. 2007.

KABAN, L. B. et al. Midface position after lefort III advancement. **Plastic and Reconstructive Surgery**, 1984.

KAJDIC, N.; SPAZZAPAN, P.; VELNAR, T. Craniosynostosis - Recognition, clinical characteristics, and treatment. **Bosnian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 18, n. 2, p. 110–116, 20 maio 2018.

KHANNA, P. et al. Pictorial essay: The many faces of craniosynostosis. **The Indian journal of radiology & imaging**, v. 21, n. 1, p. 49–56, 1 fev. 2011.

KRAGSKOV, J. et al. Comparison of the Reliability of Craniofacial Anatomic Landmarks Based on Cephalometric Radiographs and Three-Dimensional CT Scans. **The Cleft Palate-Craniofacial Journal**, v. 34, n. 2, p. 111–116, 15 mar. 1997.

KREIBORG, S. et al. Comparative three-dimensional analysis of CT-scans of the calvaria and cranial base in Apert and Crouzon syndromes. **Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery**, v. 21, n. 5, p. 181–188, 1993.

KREIBORG, S.; ADUSS, H. Pre- and postsurgical facial growth in patients with Crouzon's and Apert's syndromes. **Cleft Palate Journal**, 1986.

KREIBORG, S.; ADUSS, H.; COHEN, M. Cephalometric study of the Apert syndrome in adolescence and adulthood. **Journal of Craniofacial Genetics and Developmental Biology**, v. 19, n. 1, p. 1–11, 1 jan. 1999.

KRUSZKA, P. et al. Muenke Syndrome. **Monographs in Human Genetics**, v. 19, p. 89–97, 10 nov. 2016.

KUMAR, V. et al. In vivo comparison of conventional and cone beam CT synthesized cephalograms. **Angle Orthodontist**, v. 78, n. 5, p. 873–879, 1 set. 2008.

KUMAR, V. et al. Comparison of conventional and cone beam CT synthesized cephalograms. <http://dx.doi.org/10.1259/dmfr/98032356>, 13 fev. 2014.

KVAM, E.; KROGSTAD, O. Variability in tracings of lateral head plates for diagnostic orthodontic purposes. A methodologic study. **Acta Odontologica Scandinavica**, v. 27, n. 4, p. 359–369, 2 jan. 1969.

LIMA, D. S. C. et al. Evaluation of cephalometric points in midface bone lengthening with the use of a rigid external device in syndromic craniosynostosis patients. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 75, n. 3, p. 395–406, jun. 2009.

LIU, J. K.; CHEN, Y. T.; CHENG, K. S. Accuracy of computerized automatic identification of cephalometric landmarks. **American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics**, v. 118, n. 5, p. 535–540, 1 nov. 2000.

LOH, S. et al. A radiographic analysis of computer prediction in conjunction with orthognathic surgery. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 30, n. 4, p. 259–263, 1 ago. 2001.

LOPES DA SILVA, D. et al. **Síndrome de Crouzon: Revisão de Literatura Crouzon's Syndrome: Literature Review**. [s.l: s.n.].

LU, X. et al. Association of Regional Cranial Base Deformity and Ultimate Structure in Crouzon Syndrome. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 143, n. 6, p. 1233e-1243e, 1 jun. 2019.

MASSIMI, L. et al. Isolated sagittal craniosynostosis: Definition, classification, and surgical indications. **Child's Nervous System**, v. 28, n. 9, p. 1311–1317, 8 set. 2012.

MATHIJSEN, I. M. J. Guideline for Care of Patients With the Diagnoses of Craniosynostosis: Working Group on Craniosynostosis. **The Journal of Craniofacial Surgery**, v. 26, n. 6, p. 1735, 1 set. 2015.

MEAZZINI, M. C. et al. Le Fort III advancement osteotomy in the growing child affected by Crouzon's and Apert's syndromes: Presurgical and postsurgical growth. **Journal of Craniofacial Surgery**, 2005.

MEDICINE ONLINE. **Síndrome di Pfeiffer: cause, sintomi, diagnosi, cure, prognosi | MEDICINA ONLINE**. Disponível em: <<https://medicinaonline.co/2019/02/08/síndrome-di-pfeiffer-cause-sintomi-diagnosi-cure-prognosi/>>. Acesso em: 31 mar. 2020.

MELO, J. R. T. Craniossinostoses. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v. 18, n. 2, p. 110–112, 2014.

METZDORF, D.; DW, M. A CEPHALOMETRIC STUDY OF CRANIAL, MANDIBULAR, AND LOWER INCISOR MORPHOLOGY IN THE ADULT FACE. **A CEPHALOMETRIC STUDY OF CRANIAL, MANDIBULAR, AND LOWER INCISOR MORPHOLOGY IN THE ADULT FACE.**, 1977.

MORRISS-KAY, G.; WILKIE, A. Growth of the normal skull vault and its alteration in craniosynostosis: insights from human genetics and experimental studies. **Journal of anatomy**, v. 207, n. 5, p. 637–653, 2005.

MOSS, M. L. Functional Anatomy of Cranial Synostosis. **Pediatric Neurosurgery**, v. 1, n. 1, p. 22–33, 1975.

NEGREIROS, P. E.; SIQUEIRA, V. C. V. DE. O efeito da alteração da posição natural da

cabeça (PNC) sobre as medidas cefalométricas. **Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial**, v. 9, n. 3, p. 59–76, jun. 2004.

OBEROI, S.; HOFFMAN, W. Y.; VARGERVIK, K. Craniofacial team management in Apert syndrome. **American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics**, v. 141, n. 4 SUPPL, p. S82–S87, abr. 2012.

OLIVEIRA, B. M. **CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DAS CRANIOSSINOSTOSES NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**. [s.l.] UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, FACULDADE DE MEDICINA, 2018.

OMIM ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN. # **123500 - CROUZON SYNDROME**. Disponível em: <<https://www.omim.org/entry/123500?search=crouzon&highlight=crouzon>>. Acesso em: 17 jul. 2021a.

OMIM ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN. # **101600 - PFEIFFER SYNDROME**. Disponível em: <[https://www.omim.org/entry/101600?search=pfeiffer syndrome&highlight=%20syndrome%7Csyndromic%29 pfeiffer](https://www.omim.org/entry/101600?search=pfeiffer%20syndrome&highlight=%20syndrome%20syndromic%20pfeiffer)>. Acesso em: 17 jul. 2021b.

OMIM ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN. # **602849 - MUENKE SYNDROME; MNKES**. Disponível em: <[https://www.omim.org/entry/602849?search=muenke s&highlight=muenke](https://www.omim.org/entry/602849?search=muenke%20s&highlight=muenke)>. Acesso em: 17 jul. 2021c.

OMIM ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN. # **101400 - SAETHRE-CHOTZEN SYNDROME; SCS**. Disponível em: <[https://www.omim.org/entry/101400?search=saethre-chotzen syndrome&highlight=%22saethre%7Cchotzen%22 %28saethrechotzen%7C %28syndrome%7Csyndromic%29 %29](https://www.omim.org/entry/101400?search=saethre-chotzen%20syndrome&highlight=%22saethre%7Cchotzen%22%20%28saethrechotzen%7C%28syndrome%7Csyndromic%29%29)>. Acesso em: 17 jul. 2021d.

OMIM ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN. # **101200 APERT SYNDROME**. Disponível em: <<https://www.omim.org/entry/101200>>. Acesso em: 13 out. 2019.

PARKS, E. T.; WILLIAMSON, G. F. **Digital radiography: An overview** *Journal of Contemporary Dental Practice* Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, , 2002.

PASSOS-BUENO, M. R. et al. Clinical spectrum of fibroblast growth factor receptor mutations. **Human Mutation**, v. 14, n. 2, p. 115–125, 1 jan. 1999.

PAULA, L. D. DE. Síndrome de Apert e suas repercussões na medicina dentária. 3 out. 2019.

PETERSON, S. J.; PRUZANSKY, S. Palatal anomalies in the syndromes of Apert and Crouzon. **The Cleft palate journal**, v. 11, p. 394–403, out. 1974.

RANNAN-ELIYA, S. V. et al. Paternal origin of FGFR3 mutations in Muenke-type craniosynostosis. **Human Genetics**, v. 115, n. 3, p. 200–207, 7 ago. 2004.

REITSMA, D. J. H. et al. Facial Growth in Patients with Apert and Crouzon Syndromes Compared to Normal Children: <https://doi.org/10.1597/10-021>, v. 49, n. 2, p. 185–193, 1 mar. 2012.

RENIER, D.; ARNAUD, E.; MARCHAC, D. **Classification des craniosténoses** *Neurochirurgie* Elsevier Masson, , 1 jun. 2006.

RIBEIRO, R. C. **Anomalias Congénitas e Manifestações Oraís** . Porto: UFP, 2014.

RICKETTS, R. **Planning Treatment On The Basis of The Facial Pattern and An Estimate of Its Growth**. Disponível em: <<https://pt.scribd.com/doc/260804194/Ricketts-1957-Planning-Treatment-on-the-Basis-of-the-Facial-Pattern-and-an-Estimate-of-Its-Growth#download>>. Acesso em: 7 jul. 2021.

ROOMANEY, I.; CHETTY, M. Sella Turcica Morphology in Patients With Genetic Syndromes: Protocol for a Systematic Review. **JMIR research protocols**, v. 9, n. 11, 1 nov. 2020.

ROSEN, H. M.; WHITAKER, L. A. Cranial base dynamics in craniofacial dysostosis. **Journal of Maxillofacial Surgery**, 1984.

RUDOLPH, D. J.; SINCLAIR, P. M.; COGGINS, J. M. Automatic computerized radiographic identification of cephalometric landmarks. **American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics: official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics**, v. 113, n. 2, p. 173–179, 1 fev. 1998.

SADLER, T. **Langman: Embriologia Médica**. 14. ed. Rio de Janeiro: [s.n.].

SALMÓRIA, I. et al. Análise facial de Arnett e Bergman comparada a percepção estética de leigos e cirurgiões-dentistas. **Original Article Biosci. J**, v. 30, n. 1, p. 297–303, 2014.

SANTOS, A. I. P. DE A. **Craniossinostoses**. 2010.

SAXENA, V. **Muenke syndrome: Causes and Symptoms - Medikoe**. Disponível em: <<https://www.medikoe.com/article/muenke-syndrome-causes-and-symptoms-5341>>. Acesso em: 31 mar. 2020.

SCHIRMER, U. R.; WILTSHIRE, W. A. Manual and computer-aided space analysis: a comparative study. **American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics: official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics**, v. 112, n. 6, p. 676–680, dez. 1997.

SCHULZE, R. K. W.; GLOEDE, M. B.; DOLL, G. M. Landmark identification on direct digital versus film-based cephalometric radiographs: A human skull study. **American Journal**

of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, v. 122, n. 6, p. 635–642, dez. 2002.

SHAH, R.; MUSHTAQ, M.; MAHMOOD, A. The relationship between cranial base angle and various malocclusion types. **Pak Orthod Journal**, v. 7, p. 8–12, 2015.

SICHER, H. The growth of the mandible. **American Journal of Orthodontics and Oral Surgery**, v. 33, n. 1, p. 30–35, jan. 1947.

SIMANOVSKY, N. et al. **Effectiveness of ultrasonographic evaluation of the cranial sutures in children with suspected craniosynostosis** *European Radiology* Springer, , 22 out. 2009.

STAL, S.; HOLLIER, L.; COLE, P. **Overview of craniosynostosis**. Disponível em: <<https://somepomed.org/articulos/contents/mobipreview.htm?27/23/28016>>. Acesso em: 24 ago. 2021.

STEINER, C. C. Cephalometrics for you and me. **American Journal of Orthodontics**, v. 39, n. 10, p. 729–755, out. 1953.

SUGUINO, R.; RAMOS, A. L. **Análise Facial Effects of rapid maxillary expansion with six months of retention and no further orthodontic treatment View project Agnesia de incisivo lateral superior View project**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/268399660>>. Acesso em: 22 mar. 2020.

TAYLOR, W. J. et al. Enigma of raised intracranial pressure in patients with complex craniosynostosis: The role of abnormal intracranial venous drainage. **Journal of Neurosurgery**, v. 94, n. 3, p. 377–385, 2001.

TONELLO, C. **Avaliação por imagem tridimensional das características morfológicas e do crescimento do terço médio da face de pacientes com craniossinostose sindrômica submetidos ao avanço frontofacial em monobloco associado à distração osteogênica**. São

Paulo: USP, 2016.

TURNER, P. J.; WEERAKONE, S. An evaluation of the reproducibility of landmark identification using scanned cephalometric images. **Journal of orthodontics**, v. 28, n. 3, p. 221–9, set. 2001.

TWIGG, S.; WILKIE, A. A Genetic-Pathophysiological Framework for Craniosynostosis. **American journal of human genetics**, v. 97, n. 3, p. 359–377, 3 set. 2015.

VALEZI, K. B.; QUIEZI, R. G. Correlação das mutações nos genes FGF e twist1 nas síndromes de apert, crouzon e pfeiffer – revisão de literatura. **Revista HealthFIB**, v. 2, n. 2, 2015.

VARGAS NETO, J. et al. Avaliação comparativa entre a linha sela-násio e o plano horizontal de Francfort como parâmetros para o diagnóstico das posições ântero-posterior e vertical das bases ósseas, em jovens brasileiros leucodermas com más oclusões de classe I e II de Angle. **Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial**, v. 4, n. 2, p. 13–21, 1999.

VARGHESE, S. et al. Evaluation of the accuracy of linear measurements on spiral computed tomography-derived three-dimensional images and its comparison with digital cephalometric radiography. <http://dx.doi.org/10.1259/dmfr/30048377>, v. 39, n. 4, p. 216–223, 28 jan. 2014.

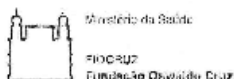
VEDOVELLO FILHO, M. et al. Análise Facial e sua Importância no Diagnóstico Ortodôntico Facial Analysis and its Importance in Orthodontic Diagnosis **Mestranda em Ortodontia do Curso de Pós-graduação em Ortodontia-UNICASTELO/CEO-São Leopoldo Mandic ***Professor-assistente do Curso de Pós-graduação em Ortodontia-UNICASTELO/CEO-São Leopoldo Mandic ****Mestranda em Ortodontia-FOP/UNICAMP *****Professora-assistente do Curso de Pós-graduação em Ortodontia-UNICASTELO/CEO-São Leopoldo Mandic; Doutoranda em Ortodontia-FOP/UNICAMP. **Bras Ortodon Ortop Facial**, p. 218–225, 2002.

WARREN, S. M.; LONGAKER, M. T. **The pathogenesis of craniosynostosis in the fetus** *Yonsei Medical Journal* Yonsei University College of Medicine, , 2001.

WENGER, T.; MILLER, D.; EVANS, K. *FGFR* Craniosynostosis Syndromes Overview. **GeneReviews®**, 30 abr. 2020.

13 ANEXOS

13.1 Anexo 1: TCLE para as mães



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título da Pesquisa: "Investigação Epidemiológica, Clínica e Molecular das Craniossinostoses".

Pesquisador responsável: Sayonara Maria de Carvalho Gonzalez
Instituição responsável pela pesquisa: Instituto Fernandes Figueira
Endereço: Av. Rui Barbosa, 716 – Flamengo – Rio de Janeiro
Telefone: 2554-1700 ramal: 1735. E-mail: sayonara@iff.fiocruz.br

Nome da criança: _____
 N° do prontuário: _____

Estamos convidando o seu filho(a) a participar do projeto de pesquisa que tem como objetivo avaliação da condição que leva a alteração no formato do seu crânio. Para isso será feita a avaliação clínica e a procura de alterações genéticas relacionadas a esta condição. Após receber todas as informações abaixo você poderá fornecer seu consentimento por escrito, caso queira participar.

Sua participação no estudo não implicará em custos adicionais e não terá qualquer despesa com a realização dos procedimentos previstos neste estudo. Também não haverá nenhuma forma de pagamento pela sua participação.

Despesas tais como transporte e alimentação (caso necessário) serão ressarcidas quando seu filho(a) tiver que comparecer ao Instituto Fernandes Figueira somente para fins de pesquisa.

TCLE versão 1: _____ Rubrica do paciente _____ Rubrica do pesquisador _____

APROVADO VALIDADE
 INÍCIO 20/05/18 FIM 20/05/23
 Comitê de Ética em Pesquisa Av. Brasil, 4730 - Maracanã
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - FIOCRUZ
 telefone: 2554-3120 / fax: 2554-8411
 e-mail: res@iff.fiocruz.br

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Fernandes Figueira - FIOCRUZ

13.2 Anexo 2: TALE para as crianças acima de 6 anos



Termo de Assentimento Livre e Esclarecido - Crianças de 06 a 12 anos

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa: "Investigação epidemiológica, clínica e molecular das craniossinostoses".

Queremos saber se o motivo da alteração no formato da sua cabeça é por alguma alteração genética.



As crianças que irão participar dessa pesquisa têm entre 06 a 12 anos. Você não precisa participar da pesquisa se não quiser; é um direito seu, não terá nenhum problema se você quiser desistir.

A pesquisa será feita no Laboratório de Medicina Genômica e no Departamento de Cirurgia Pediátrica do Instituto Nacional Fernandes Figueira (Fiocruz-RJ) no hospital onde as crianças estão sendo acompanhadas.



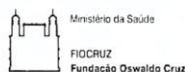
TALE versão 1; Rubrica do menor

Rubrica do pesquisador

APROVADO VALIDADE
 RHCJ
 Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
 INSTITUTO FIOCRUZ - Av. Brasil, 4746 - Vila Militar,
 CEP: 21501-900 - Rio de Janeiro, RJ
 Fone: 21-2512-1111 / Telex: 5103 5100
 FAX: 21-2512-1111

[Handwritten Signature]
 Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
 INSTITUTO FIOCRUZ

13.3 Anexo 3: Cartas de autorização



DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins que o projeto “Estudo cefalométrico das craniossinostoses sindrômicas” que será desenvolvido por Michelle Protzenko Cervante Regis Bittencourt e orientado por Juan Clinton Llerena Jr, poderá ser realizado nas dependências do Setor de Neurocirurgia Pediátrica desde que as seguintes condições sejam cumpridas:

- 1 – A participação consentida, voluntária e a coleta dos dados se iniciem somente após o projeto ser aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos;
- 2 – Os resultados da pesquisa sejam encaminhados a esta Coordenação e/ou apresentados a equipe, após sua conclusão.

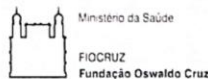
Rio de Janeiro,

Melissa Vieira Koch

Dr. Melissa Vieira Koch

Coordenadora do Serviço de Radiologia do Instituto nacional de saúde da
mulher e da criança do Instituto Fernandes Figueira

IFF- FIOCRUZ



DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins que o projeto "Estudo cefalométrico das craniossinostoses sindrômicas" que será desenvolvido por Michelle Protzenko Cervante Regis Bittencourt e orientado por Juan Clinton Llerena Jr, poderá ser realizado nas dependências do Setor de Neurocirurgia Pediátrica desde que as seguintes condições sejam cumpridas:

- 1 – A participação consentida, voluntária e a coleta dos dados se iniciem somente após o projeto ser aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos;
- 2 – Os resultados da pesquisa sejam encaminhados a esta Coordenação e/ou apresentados a equipe, após sua conclusão.

Rio de Janeiro, 14 de Janeiro, 2021

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Antonio Rosa Bellas", is written over a horizontal line. A circular stamp is partially visible behind the signature, containing the name "Antonio R. Bellas" and the word "Coordenador".

Dr. Antonio Rosa Bellas
Coordenador do Setor de Neurocirurgia da área de atenção à criança
cirúrgica

IFF- FIOCRUZ



DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins que o projeto “Estudo cefalométrico das craniossinostoses sindrômicas” que será desenvolvido por Michelle Protzenko Cervante Regis Bittencourt e orientado por Juan Clinton Llerena Jr, poderá ser realizado nas dependências do Setor de Neurocirurgia Pediátrica desde que as seguintes condições sejam cumpridas:

- 1 – A participação consentida, voluntária e a coleta dos dados se iniciem somente após o projeto ser aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos;
- 2 – Os resultados da pesquisa sejam encaminhados a esta Coordenação e/ou apresentados a equipe, após sua conclusão.

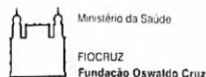
Rio de Janeiro,

A handwritten signature in black ink, reading 'Patricia Marques Santos' followed by the number '1545930'.

Enf. Patricia Marques Santos

Gestora da área de atenção à criança cirúrgica

IFF- FIOCRUZ



DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins que o projeto “Estudo cefalométrico das craniossinostoses sindrômicas” que será desenvolvido por Michelle Protzenko Cervante Regis Bittencourt e orientado por Juan Clinton Llerena Jr, poderá ser realizado nas dependências do Setor de Neurocirurgia Pediátrica desde que as seguintes condições sejam cumpridas:

- 1 – A participação consentida, voluntária e a coleta dos dados se iniciem somente após o projeto ser aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos;
- 2 – Os resultados da pesquisa sejam encaminhados a esta Coordenação e/ou apresentados a equipe, após sua conclusão.

Rio de Janeiro,

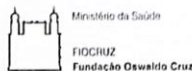
Dr. Juan C. Llerena Jr.
Mat. 52018-3
Cidade de São Paulo, SP

Dr. Juan Clinton Llerena Jr

Chefe do Centro de Genética Médica do Instituto Nacional de saúde da
mulher e da criança do Instituto Fernandes Figueira

IFF- FIOCRUZ

13.4. Anexo 4: Declaração de Confidencialidade



TERMO DE COMPROMISSO DE MANUTENÇÃO DE SIGILO – TCMS

Michelle Protzenko Cervante Regis Bittencourt, Brasileira, CPF nº 024940447-82, CRO 28746 RJ, expedido em, pesquisador responsável pelo projeto (título do projeto) ESTUDO CEFALOMÉTRICO DAS CRANIOSSINOSTOSES SINDRÔMICAS, declaro ter ciência inequívoca da legislação sobre o tratamento de informação classificada cuja divulgação possa causar risco ou dano à segurança da sociedade ou do Estado, e me comprometo a guardar o sigilo necessário, nos termos da Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011, e a:

- a) tratar as informações classificadas em qualquer grau de sigilo ou os materiais de acesso restrito que me forem fornecidos pelo Departamento de Informação e Documentação do Instituto nacional de Saúde da Mulher da criança e do adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz) e preservar o seu sigilo, de acordo com a legislação vigente;
- b) preservar o conteúdo das informações classificadas em qualquer grau de sigilo, ou dos materiais de acesso restrito, sem divulgá-lo a terceiros;
- c) não praticar quaisquer atos que possam afetar o sigilo ou a integridade das informações classificadas em qualquer grau de sigilo, ou dos materiais de acesso restrito; e
- d) não copiar ou reproduzir, por qualquer meio ou modo:
 - (I) informações classificadas em qualquer grau de sigilo;
 - (II) informações relativas aos materiais de acesso restrito do Setor Arquivo Médico /DID/IFF/Fiocruz, salvo autorização da autoridade competente.

Declaro que tive acesso aos prontuários solicitados e classificados como documentos sigilosos e de acesso restrito. E por estar de acordo com o presente Termo, o assino na presença das testemunhas abaixo identificadas.

Dra. Michelle Protzenko
Cirurgiã-Dentista
CRO: 28746 RJ

_____. 1ª Testemunha

_____. 2ª Testemunha

13.5. Anexo 5: Parecer do Comitê de ética em Pesquisa

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Investigação epidemiológica, clínica e molecular das craniossinostoses

Pesquisador: Sayonara Maria de Carvalho Gonzalez

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 3

CAAE: 13127519.5.0000.5269

Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.381.275

Apresentação do Projeto:

Resposta às pendências do parecer de número 3.376.275 de 06 de junho de 2019.

Objetivo da Pesquisa:

Este trabalho tem como objetivo a constituição de uma coorte de seguimento de pacientes com craniossinostose acompanhadas no IFF, sedimentação de rotinas para o acompanhamento sistemático dos pacientes com craniossinostoses, em especial as formas multissuturais ou síndromicas, acompanhamento e registro sistemático de informações, facilitando o seguimento médico, detecção precoce e prevenção de complicações nesse grupo de pacientes, investigar mutações em pacientes encaminhados pelo Serviço de Genética Médica e Setor de Neurocirurgia Pediátrica do Instituto Fernandes Figueira/IFF ao Laboratório de Medicina Genômica com suspeita de craniossinostoses síndromicas (síndromas de Muenke, Crouzon, Apert, Pfeiffer e Saethre-Chotzen).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não houve pendência relativa a este item no parecer 3.376.275 de 06 de junho de 2019.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisadora respondeu às pendências do parecer 3.376.275:

- 1) Colocar a logo institucional em todas as folhas do TCLE e no TALE - atendida

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENCO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554 1730

Fax: (21)2552 8491

E-mail: cepiff@ff.fiocruz.br