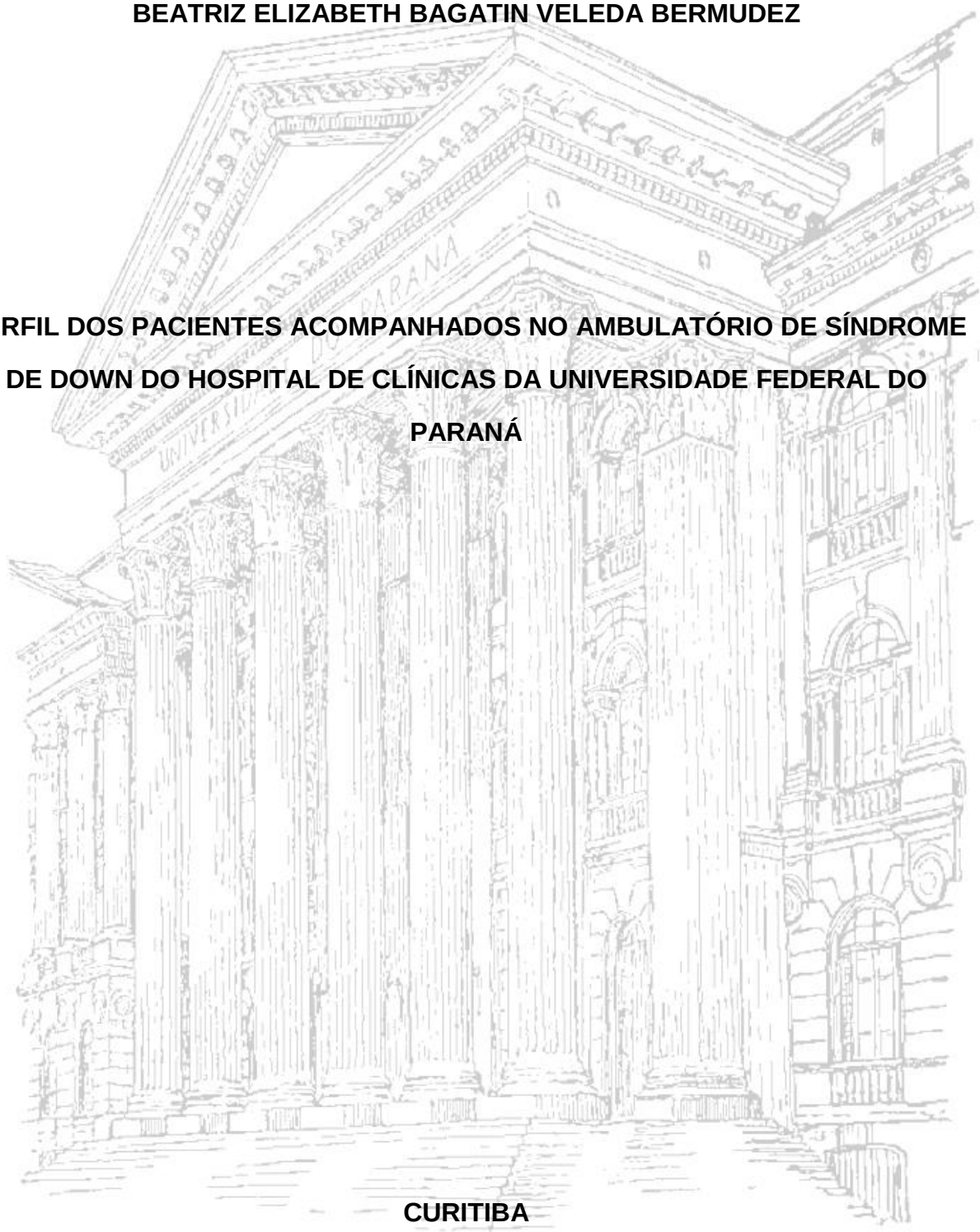
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

BEATRIZ ELIZABETH BAGATIN VELEDA BERMUDEZ

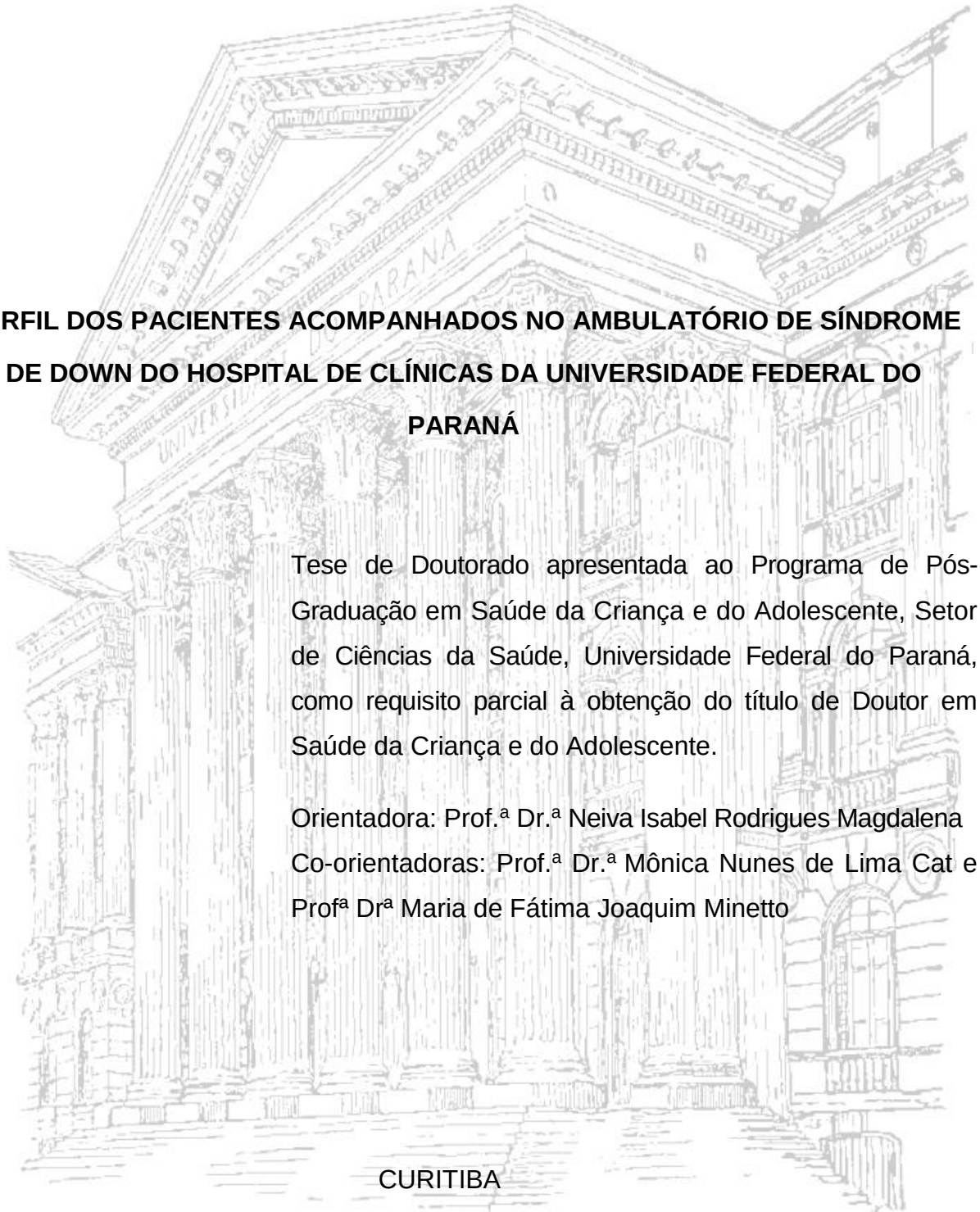


PERFIL DOS PACIENTES ACOMPANHADOS NO AMBULATÓRIO DE SÍNDROME DE DOWN DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CURITIBA

2016

BEATRIZ ELIZABETH BAGATIN VELEDA BERMUDEZ



PERFIL DOS PACIENTES ACOMPANHADOS NO AMBULATÓRIO DE SÍNDROME DE DOWN DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Prof.ª Dr.ª Neiva Isabel Rodrigues Magdalena
Co-orientadoras: Prof.ª Dr.ª Mônica Nunes de Lima Cat e Profª Drª Maria de Fátima Joaquim Minetto

CURITIBA

2016

Bermudez, Beatriz Elizabeth Bagatin Veleda
Perfil dos pacientes acompanhados no Ambulatório de Síndrome de Down do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná / Beatriz Elizabeth Bagatin Veleda Bermudez. – Curitiba, 2016.
197f.

Orientador: Profª. Drª. Neiva Isabel Rodrigues Magdalena
Co-orientador: Profª. Drª . Mônica Nunes de Lima Cat; Profª. Drª Maria de Fátima Joaquim Minetto.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde da criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

1. Síndrome de down. 2. Ambulatório de Síndrome de Down do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. I. Magdalena, Neiva Isabel Rodrigues. IICat, Mônica Nunes de Lima. III. Minetto, Maria de Fátima Joaquim. III. Título.

Parecer

A Banca Examinadora, instituída pelo colegiado do **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO - MESTRADO E DOUTORADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE,** do Setor de Ciências Saúde, da Universidade Federal do Paraná, após arguir a Doutoranda

Beatriz Elizabeth Veleda Bermudez

em relação a sua Tese de Doutorado intitulada:

"PERFIL DOS PACIENTES ACOMPANHADOS NO AMBULATÓRIO DA SÍNDROME DE DOWN DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ"

é de parecer favorável à *Aprovação* da acadêmica, habilitando-a ao título de

Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente,

Área de Concentração em *Genética Pediátrica* - Área Específica *Medicina.*

Curitiba, 22 de novembro de 2016

Professora Doutora Neiva Isabel Rodrigues Magadalena
Professora Senior do Programa da Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescenta da Universidade Federal do Paraná - UFPR; *Presidente da Banca Examinadora e Orientadora do Trabalho.*

Professora Doutora Chong Ae Kim
Professora Associada da Faculdade de Medicina da USP; *Primeira Examinadora.*

Professor Doutor Rui Fernando Pilotto
Professor Associado IV do Departamento de Genética da UFPR - *Segundo Examinador.*

Professor Doutor Israel Gomy
Professor Associado das Faculdades Pequeno Príncipe-FPP; *Terceiro Examinador.*

Professora Doutora Ana Crystina de Souza Crippa
Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná-UFPR; *Quarta Examinadora.*

Professora Mônica Nunes Lima Cat
Professora Associada do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná - UFPR.
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da UFPR.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos pacientes e familiares que atendemos no Ambulatório da SD.
Ao meu esposo Álvaro, que me serve de exemplo e sempre auxilia e apóia meus projetos.
Aos meus filhos Mariane, Pedro e Rodrigo que me surpreendem com sua inteligência, suas conquistas e seu carinho.

AGRADECIMENTOS

Às Prof.as Dr.as Neiva Isabel Magdalena, Mônica Nunes Lima Cat e Maria de Fátima Joaquim Minetto um agradecimento especial pela confiança exemplo e orientação desta pesquisa.

À equipe multiprofissional dos Ambulatórios de Síndrome de Down e de Adolescentes do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

À Dr.ª Iolanda Maria Novadzki, pela amizade e disponibilização de assumir o ambulatório dos Adolescentes nos dias de atividade do Programa de Pós-Graduação da Criança e do Adolescente.

À equipe do Ambulatório de Síndrome de Down, pelo exemplo de encarar desafios, em especial a sua fundadora e assistente social Noemia da Silva Cavalheiro e José Luiz Nauiak pelo auxílio na organização e controle registro de dados do presente estudo.

Às Especialidades do Departamento de Pediatria que avaliaram e corrigiram a pesquisa em suas respectivas áreas, principalmente os professores: Adriane Celli, Suzana Nesi França, Anna Chrystina Crippa, Nelson Augusto Rosário, Débora Carla Chong e Silva e aos colegas Renato Nisihara, Suzana Giraldi, Sandra Lira Medeiros, Lilian Messias Sampaio Brito, Vera Lúcia Carneiro e Andrea Chatagnier Sperandio.

A todos que direta ou indiretamente, embora não citados, auxiliaram de alguma forma na concretização deste trabalho.

Aprender é a única coisa que a mente
nunca se cansa, nunca tem medo
e nunca se arrepende.

(Leonardo da Vinci)

RESUMO

A síndrome de Down (SD) é a alteração genética cromossômica mais comum e a mais frequente causa de deficiência intelectual. O estudo é o perfil epidemiológico retrospectivo de 1207 pacientes atendidos em um Centro de Referência de Síndrome de Down. Foram avaliadas as condições socioeconômicas educacionais da família dos pacientes com SD, as características perinatais e neonatais, características fenotípicas e cariótipo, o impacto da comunicação do diagnóstico para família, o estado nutricional e sua associação com os hábitos alimentares e atividade física, desenvolvimento neuropsicomotor, prevalência de doenças associadas, além dos principais fatores associados à melhor qualidade de vida. A distribuição quanto ao sexo foi semelhante, com primeira consulta realizada em mediana com 2 meses de idade. A idade dos pais foi em média de 32 anos (26-40), tendo 60% deles ensino fundamental final e médio, renda mensal de 1 a 2 salários mínimos e história de SD na família em 9%. As mães eram em sua maioria multigestas, realizaram pré-natal e o tipo de parto apresentou distribuição semelhante. História de aborto foi registrada em 21% dos casos. Os pacientes foram em sua maioria RN a termo e receberam aleitamento materno em 75% dos casos. As principais características fenotípicas encontradas foram fenda palpebral oblíqua (97,5%), epicanto (79,3%), ponte nasal achatada (77,8%), aumento da distância entre o primeiro e segundo pododáctilos (66,6%) e pescoço curto (61,4%). Trissomia simples ou regular foi observada em 94,5%, translocação em 2,6% e mosaicismo em 2,3%. A comunicação do diagnóstico ocorreu ao nascimento em 85,0% dos casos, na presença da mãe em 57% das vezes e da mãe e do pai em 37%, realizada na maioria das vezes pelo Pediatra (85,0%). Causou sentimentos de choque, dúvida e tristeza em 70% dos casos com aceitação boa a regular em 90,0%. Observou-se prevalência de sobrepeso e obesidade em 30% dos casos. Verificou-se associação de aumento do índice de massa corporal, erro alimentar e diminuição da atividade física com o aumento da idade dos pacientes, além de elevada frequência de alteração do perfil lipídico. Quanto aos marcos do desenvolvimento, houve discreto atraso no desenvolvimento motor e maior atraso na fala. A estimulação global foi iniciada até o terceiro mês em 60% e em 94,1% ocorreu nas escolas especiais. A inclusão escolar ocorreu em 33,4%. As principais doenças associadas foram os problemas ortopédicos (100,0%), oftalmológicos (79,3%) e as cardiopatias congênitas que estiveram presente em 50% dos casos, sendo principalmente representada por comunicação interatrial. Do total, 24,8% foram submetidos à cirurgia cardíaca. Qualidade de vida boa a ótima estave associada ao sexo feminino, idade da primeira inferior a 4 meses, maior escolaridade parental, mãe ativa profissionalmente, acompanhamento pré-natal, ausência de uso de álcool ou transtorno psiquiátrico familiar, cariótipo de mosaicismo, ausência de autismo ou epilepsia. Para melhor qualidade de vida do paciente com SD e sua família é imprescindível um acompanhamento longitudinal iniciado desde os primeiros meses de idade para melhor entendimento e autonomia, fundamentais para a inclusão escolar e no mercado de trabalho. Um ambulatório de referência em um hospital universitário propicia formação de novas equipes, assistência, ensino e pesquisa.

Palavras-chave: Síndrome de Down. Família. Deficiências do Desenvolvimento. Assistência Integral à Saúde.

ABSTRACT

Down Syndrome (DS) is the most common cromossomic genetic syndrome and cause of intellectual disability. This study is a retrospective epidemiological profile of 1207 patients from a Brazilian Down Syndrome Reference Center. We evaluated educational socioeconomic conditions of their families; perinatal, neonatal, phenotypic and genotypic characteristics, impact of diagnosis communication to the family, nutritional status and its association with eating habits and physical activity, psychomotor development, prevalence of associated diseases and the main factors associated with better quality of life. Gender distribution was similar, with the first consultation held at 2 months of age. Parents age was an average of 32 years (26-40), and 60% completed elementary and high school, with average monthly income of 1 to 2 Brazilian minimum wages and DS positive family history of 9%. Most mothers had several pregnancies, with prenatal care and type of delivery showing similar distribution. Abortion history was reported in 21% of cases. Patients were mostly full-term newborns and breastfed in 75% of cases. The main phenotypic features were slanted palpebral fissures (97.5%), epicanthus (79.3%), flat nasal bridge (77.8%), opening hallux (66.6%) and short neck (61.4 %). Simple or regular trisomy was observed in 94.4%, translocation in 2.6% and mosaicism in 2.3%. Early intervention was started before the third month in 60% and it occurred in special schools in 94.1%. School inclusion occurred in 33.4%. The main diseases were orthopedic (100.0%) and ophthalmic problems (79.3%). Congenital heart defects were present in 50% of cases, mainly represented by atrial septal defect. Of the total, 24.8% underwent cardiac surgery. Good quality of life was associated with female sex, age at medical first visit less than four months, higher parental education, active professionally mother, prenatal care, no use of alcohol or family psychiatric disorder, mosaicism, no autism or epilepsy. For better quality of life of DS patients and their family it is recommended a longitudinal follow-up starting from the first months of age in order to improve understanding and autonomy, essential for school inclusion and having a job. A reference outpatient clinic in a university hospital provides training for new teams, care, teaching and research, which are essential to provide good quality of life for these patients.

Keywords: Down syndrome. Family. Development Disabilities. Comprehensive Health care.

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DA IDADE DAS MÃES E DOS PAIS DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN NO MOMENTO DO PARTO – HC/UFPR (2004-2014) 60

GRÁFICO 2 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN EM FAIXA ETÁRIA SEGUNDO O ÍNDICE DE MASSA CORPORAL, QUALIDADE DE ALIMENTAÇÃO E TEMPO SEMANAL DE ATIVIDADE FÍSICA - HC/UFPR 2004-2014 65

GRÁFICO 3 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN EM FAIXA ETÁRIA SEGUNDO MARCOS DO DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR - HC/UFPR 67

GRÁFICO 4 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DOS PACIENTES COM DESENVOLVIMENTO TÍPICO EM FAIXA ETÁRIA SEGUNDO MARCOS DO DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR 67

GRÁFICO 5 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DOS NÍVEIS SÉRICOS DE IMUNOGLOBINAS A, M E G E PORÇÃO 3 DO COMPLEMENTO DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN – HC/UFPR 2004-2014 70

GRÁFICO 6 - DISTRIBUIÇÃO DA IDADE DA MENARCA NAS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN - HC/UFPR (2004-2014) 73

GRÁFICO 7 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DA ESCOLARIDADE DA MÃE E DO PAI DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN EM RELAÇÃO COM A QUALIDADE DE VIDA – HC/UFPR (2004-2014) 76

GRÁFICO 8 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DA PROFISSÃO DA MÃE E DO PAI DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN EM RELAÇÃO COM A QUALIDADE DE VIDA – HC/UFPR (2004-2014) 77

GRÁFICO 9 - DISTRIBUIÇÃO DAS CRIANÇAS COM E SEM SÍNDROME DE DOWN EM MESES SEGUNDO DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR ... 100

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - RISCO DE SÍNDROME DE DOWN DE ACORDO COM A IDADE DA MÃE 27

QUADRO 2 - PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DAS CURVAS DE CRESCIMENTO EM SÍNDROME DE DOWN 45

QUADRO 3 - VALORES DE REFERÊNCIA LIPÍDICA PARA A FAIXA ETÁRIA DE 2 A 19 ANOS (MG/DL) 54

QUADRO 4 - CLASSIFICAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES 54

QUADRO 5 - VALORES DE REFERÊNCIA DE IMUNOGLOBULINA A NA POPULAÇÃO BRASILEIRA (MG/DL) 55

QUADRO 6 - VALORES DE REFERÊNCIA DE IMUNOGLOBULINA G NA POPULAÇÃO BRASILEIRA (MG/DL) 55

QUADRO 7 - VALORES DE REFERÊNCIA DE IMUNOGLOBULINA M NA POPULAÇÃO BRASILEIRA (MG/DL) 55

QUADRO 8 - VALORES DE REFERÊNCIA DE COMPONENTE C3 DO COMPLEMENTO NA POPULAÇÃO BRASILEIRA (MG/DL) 56

QUADRO 9 - COMPARAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DOS SINAIS FENOTÍPICOS NAS PESSOAS COM SÍNDROME DE DOWN EM PORCENTAGEM 86

QUADRO 10 - COMPARAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DO CARIÓTIPO DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN EM DIFERENTES ESTUDOS EM PORCENTAGEM 89

QUADRO 11 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DAS DOENÇAS ASSOCIADAS NOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN EM PORCENTAGEM 104

QUADRO 12 - PREVALÊNCIA E TIPO DE CARDIOPATIA CONGÊNITA, SEXO, CIRURGIA CARDÍACA EM ESTUDOS COM PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN. 106

QUADRO 13 - TRIAGEM DE DOENÇA CELÍACA PARA PACIENTES COM SD .. 118

QUADRO 14 - COMPARAÇÃO DA FREQUÊNCIA DAS DERMATOSES DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN 139

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN POR FAIXA ETÁRIA – HC/UFPR (2004-2014) 59

TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN POR FAIXAS DE PESO DE NASCIMENTO - HC/UFPR (2004-2014).....61

TABELA 3 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN POR TEMPO DE ALEITAMENTO MATERNO – HC/UFPR (2004-2014).....62

TABELA 4 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DOS SINAIS FENOTÍPICOS NOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN – HC/UFPR (2004-2014).....63

TABELA 5 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DOS SENTIMENTOS DOS PAIS DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN APÓS COMUNICAÇÃO DO DIAGNÓSTICO – HC/UFPR (2004-2014).....64

TABELA 6 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DA ACEITAÇÃO DO DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE DOWN PELA FAMÍLIA – HC/UFPR (2004-2014).....65

TABELA 7 – DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DO RESULTADO DO PERFIL LIPÍDICO DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN – HC/UFPR (2004-2014).....66

TABELA 8 - PREVALÊNCIA DE CARDIOPATIA CONGÊNITA EM 605 PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN – HC/UFPR (2004-2014).....68

TABELA 9 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES OFTÁLMICAS OBSERVADAS NOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN – HC/UFPR (2004-2014).....69

TABELA 10 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DE ALTERAÇÕES ABDOMINAIS OBSERVADAS NOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN – HC/UFPR (2004-2014).....71

TABELA 11 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS OBSERVADAS NOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN – HC/UFPR (2004-2014).....72

TABELA 12 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS OBSERVADAS NOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN – HC/UFPR (2004-2014).....72

TABELA 13 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS OBSERVADAS NOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN – HC/UFPR (2004-2014).....74

TABELA 14 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES ORTOPÉDICAS OBSERVADAS NOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN – HC/UFPR (2004-2014).....74

TABELA 15 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DAS DERMATOSES OBSERVADAS NAS PESSOAS COM SÍNDROME DE DOWN – HC/UFPR (2004-2014) 75

TABELA 16 - PERFIL SOCIOECONÔMICO EDUCACIONAL DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN EM RELAÇÃO À QUALIDADE DE VIDA – HC/UFPR (2004-2014).....78

TABELA 17 - CARACTERÍSTICAS GESTACIONAIS E PERINATAIS DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN EM RELAÇÃO À QUALIDADE DE VIDA – HC/UFPR (2004-2014).....79

TABELA 18 - EXAMES AUDITIVOS E CARIÓTIPO DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN EM RELAÇÃO À QUALIDADE DE VIDA – HC/UFPR (2004-2014).....80

TABELA 19 – DOENÇAS ASSOCIADAS DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN EM RELAÇÃO COM À QUALIDADE DE VIDA – HC/UFPR (2004-2014)..81

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAP	- Academia Americana de Pediatria
ACTH	- Hormônio adrenocorticotrófico
AIRE	- Regulador autoimune
BERA	- Exame do potencial evocado auditivo do tronco encefálico
C1	- Atlas ou primeira vértebra cervical
C2	- Odontóide ou segunda vértebra cervical
C3	- Componente 3 do sistema complemento
C4	- Componente 4 do sistema complemento
CD4	- Conjunto de diferenciação 4
CD8	- Conjunto de diferenciação 8
CDC	- *Center for Disease Control and Prevention*
CI	- Intervalo de confiança
CIA	- Comunicação interatrial
CIV	- Comunicação interventricular
DAI	- Doença autoimune
DNA	- Ácido desoxido ribonucléico
DP	- Desvio padrão
DS	- *Down syndrome*
DSAV	- Defeito de septo atrioventricular
DSGS	- *Down Syndrome Growing Up Study*
ELISA	- Ensaio imunoenzimático de adsorção
HDL	- *High density lipoprotein*
IgA	- Imunoglobulina classe A
IgG	- Imunoglobulina classe G
IgM	- Imunoglobulina classe M
IMC	- Índice ce Massa Corporal
LDL	- *Low density lipoprotein*
NK	- Células matadoras naturais
OR	- Razão de odds ratio (razão de possibilidade)
P	- Percentil
PAD	- Pressão arterial diastólica

PAS	- Pressão arterial sistólica
PC	- Perímetro cefálico
PCA	- Persistência do canal arterial
PAMPs	- Padrões moleculares associados ao patógeno
SD	- Síndrome de Down
SINASC	- Sistema de Informação de Nascidos Vivos do Ministério da Saúde
SNPs	- Polimorfismos de nucleotídeos simples
RNA	- Ácido ribonucleico
Tregs	- Linfócitos T reguladores
UFPR	- Universidade Federal do Paraná
UNICEF	- Fundo das Nações Unidas para a Infância
USA	- *United States of America*
vs	- *Versus*
WHO	- *World Health Organization*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 16

1.1 OBJETIVOS 20
1.1.1 Objetivo primário 20
1.1.2 Objetivos específicos 20

2 REVISÃO De LITERATURA 21

2.1 HISTÓRICO DA SÍNDROME DE DOWN 22
2.2 CARIÓTIPO DA SÍNDROME DE DOWN 24
2.3 ACOMPANHAMENTO CLÍNICO 27
2.4 FENÓTIPOS NEUROLÓGICOS na síndrome de Down 30
2.5 hiPOTONIA MUSCULAR na síndrome de down 34
2.6 estrese oxidativo na síndrome de down 35
2.7 coMUNICAÇÃO DO DIAGNÓSTICO da síndrome de down para a família 36
2.8 avaliação do crescimento dos pacientes com síndrome de Down 44
2.9 mortalidade na síndrome de Down 47
2.10 pesquisas em andamento sobre síndrome de Down 48

- **Desenvolvimento continuado de muitos materiais didáticos e estudos sobre estratégias para educação (*Down Syndrome Education International*) - Reino Unido. 49**
- **Autismo, câncer, doença de Alzheimer, associadas à SD, além de estudos com ácido fólico e tiroxina pela Fundação Jérôme Lejeune e a 49**

Fundação Sisley d'Ornano - França. 49

3 MATERIAL E MÉTODOS 50
3.1 TIPO DE ESTUDO 50
3.2 LOCAL E PERÍODO 50
3.3 POPULAÇÃO FONTE 50
3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO 51
3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO 51
3.6 POPULAÇÃO DE ESTUDO 51
3.7 AMOSTRA E TÉCNICA DE AMOSTRAGEM 51
3.8 VARIÁVEIS DE ESTUDO 52
3.9 PROCEDIMENTOS DE ESTUDO 53
3.9.1 Avaliação Laboratorial Dos Pacientes Com Síndrome De Down 54
3.9.2 Avaliação complementar 56
3.10 TABULAÇÃO E GERENCIAMENTO DE DADOS 57
3.11 análise estatística 57
3.12 ética em pesquisa 58
3.13 monitorização da pesquisa 58
3.14 fomento para a pesquisa 58

4 RESULTADOS 59

4 RESULTADOS 59

4.1 perfil sOcioECONÔMICO EDUCACIONAL E HISTÓRIA MÓRBIDA FAMILIAR 59

4.2 características PERINATAIS, neonatais, sinais fenotípicos e cariótipo dos pacientes com síndrome de Down 61
4.3 COMUNICAÇÃO DO DIAGNÓSTICO de síndrome de Down PARA A FAMÍLIA 63
4.4 estado nutricional, HÁBITOS alimentares e atividade física DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN 65
4.5 DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR dos pacientes com síndrome de down 66
4.6 DOENÇAS ASSOCIADAS à síndrome de down 68
4.7 qualidade de vida dos pacientes com síndrome de down 75
5 DISCUSSÃO 82
5.1 perfil socioeconômico educacional da família dos pacientes com síndrome de Down 82
5.2 características perinatais, neonatais, sinais fenotípicos e cariótipo dos pacientes com síndrome de Down 83
5.3 ALTERAÇÕES DO CARIÓTIPO E FENÓTIPO DOS PACIENTES síndrome de down 85
5.3.1 Fenótipo dos pacientes com síndrome de Down 85
5.3.2 Representação do cariótipo 87
5.4 COMUNICAÇÃO DO DIAGNÓSTICO de síndrome de down para os pais 89
5.5 ESTADO NUTRICIONAL, HÁBITOS ALIMENTARES, aTIVIDADE FÍSICA NOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN 92
5.6 DESENVOLVIMENTO neuropsicomotor nos pacientes com síndrome de down 98
5.7 doenças associadas À SÍNDROME DE dOWN 103
5.7.1 Cardiopatias congênitas 105
5.7.2 Alterações oftálmicas 107
5.7.3 Alterações otorrinolaringológicas 108
5.7.4 Doenças respiratórias 110
5.7.5 Alterações imunológicas 112
5.7.6 Alterações gastrointestinais 113
5.7.7 Alterações neurológicas 119
5.7.8 Alterações psiquiátricas 121
5.7.8.1 Transtorno do espectro autista 123
5.7.8.2 Alterações do sono 125
5.7.9 Alterações endocrinológicas 126
5.7.9.1 Crescimento 126
5.7.9.2 Alterações tireoidianas 127
5.7.9.3 Diabetes mellitus 128
5.7.10 Alterações hematológicas 129
5.7.10.1 Anemia, leucopenia e plaquetopenia 129
5.7.10.2 Síndrome mielodisplásica e leucoses 129
5.7.10.3 Tumores sólidos 131
5.7.11 Alterações ortopédicas 132
5.7.11.1 Coluna cervical 132
5.7.11.2 Instabilidade femuropatelar 135
5.7.12 Desenvolvimento Puberal Na Síndrome De Down 136
5.7.13 Alterações dermatológicas 138
5.7.14 Alterações odontológicas 140
5.8 QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE dOWN 142
6 CONCLUSÃO 146
7 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS, LIMITAÇÕES DO ESTUDO 148
REFERÊNCIAS 150

ANEXO 1.....192
ANEXO 2.....196
ANEXO 3.....197
PRODUÇÃO ACADÊMICA.....199

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Down (SD) é a anomalia cromossômica mais frequente nos seres humanos (BALKAN *et al.*, 2010; THILLAINATHAN *et al.*, 2015) e a causa mais prevalente de deficiência intelectual (MOURATO *et al.*, 2014). Tem causa genética em todos os casos e compreende aproximadamente 18% do total de pessoas com deficiência intelectual do ensino especializado, que têm potencial de se desenvolver pela ampla neuroplasticidade que pode ser estimulada desde os primeiros meses de vida pela família, profissionais de saúde e educação (SILVA; KLEINHANS, 2006; ACADEMY OF PEDIATRICS, 2011).

Devido aos avanços na área da saúde, como a cirurgia cardíaca pediátrica e o acompanhamento periódico de saúde e melhores condições de vida em geral, crianças com SD estão vivendo cada vez mais saudáveis. Na primeira metade do século XX, a expectativa de vida era o início da adolescência com grande parte das crianças institucionalizadas. Atualmente, essa expectativa aumentou para 60 anos e quase todas as pessoas com SD vivem com suas famílias (ZHU *et al.*, 2014). Assim, tornou-se cada vez mais importante otimizar a saúde dessas crianças, através de medidas preventivas, para evitar complicações secundárias e uma vida adulta com qualidade.

Na infância, as crianças com SD em geral apresentam atraso no desenvolvimento da fala, da escrita e das habilidades motoras que podem ser melhoradas com os programas de estimulação essencial que atendem crianças com SD e outros tipos de atraso de desenvolvimento com relativo sucesso (SILVA; KLEINHANS, 2006).

Afeta toda a população humana de forma igual, independente de localização geográfica, raça, etnia ou nível socioeconômico. A frequência da SD varia nos diversos países devido à interação de uma série de fatores como idade materna, pontos de vista pessoais e religiosos sobre a intenção de interrupção da gravidez, a política de cuidados de saúde e legislação nacional, saúde materna e pré-natal. A explosão da bomba atômica no Japão, no fim da Segunda Guerra Mundial, e a explosão do reator atômico de Chernobyl, em 1986, não levaram ao aumento da natalidade de crianças com SD (DEAN *et al.*, 2000). Exposição a substâncias orgânicas diferentes ou metais pesados, aumento do consumo de cafeína, álcool, nicotina não foram indicativos de aumento do número de nascimentos de crianças com

SD. (Ghosh *et al.*, 2009). Apesar da idade materna maior de 35 anos ser um fator de risco associado a SD, a maioria das crianças com essa alteração nascem de mulheres mais jovens, cuja taxa de natalidade é mais elevada (WARREN *et al.*, 1973; WARREN *et al.*, 1987; SHERMAN *et al.*, 1991; SHERMAN, 1992; HASSOLD *et al.*, 2001).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, o número de pessoas que têm SD corresponde a 10% dos habitantes do planeta e a mesma porcentagem é atribuída à população brasileira. O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística contabiliza deficiência física, sensorial ou mental de maneira generalizada e 17 milhões de pessoas têm algum tipo de deficiência (BRASIL, 2012). Um a cada 733 nascidos vivos tem SD com estimativa de mais de 400 000 pessoas com SD nos Estados Unidos (CANFIELD *et al.*, 2004).

Estável nos últimos 20 anos, a prevalência de nascidos vivos com SD é estimada em 1 a cada 650 a 1000 gestações (MALT *et al*., 2013). Esse fenômeno ocorre tanto pelo aumento da idade materna no momento da concepção como pelo aumento do diagnóstico pré-natal com término eletivo da gravidez, atuando em direções opostas (SKOTKO, 2009).

Quando existiam apenas os exames invasivos para detecção da SD, aproximadamente 72% de todas as mulheres grávidas estadunidenses submetiam-se à triagem (PALOMAKI *et al.*, 2013) e um máximo estimado de 2% de todas as mulheres grávidas tinham indicação de se submeter à biópsia de vilo corial ou amniocentese, procedimento invasivo com risco de aborto (GREELY, 2011).

No entanto, desde outubro de 2011 estão disponíveis exames não invasivos para triagem pré-natal usando DNA fetal livre de células sanguíneas maternas, oferecendo às mulheres grávidas uma opção menos dispendiosa de determinar se o feto pode ter SD, com 99% de sensibilidade e especificidade (PALOMAKI *et al.*, 2013; BIANCHI *et al.*, 2014; NORTON *et al.*, 2014).

O Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia recomenda que sejam oferecidos exames para a detecção da SD a todas as gestantes em qualquer estágio da gestação (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2011). Após a triagem neonatal não invasiva para detecção de SD, a prevalência vem diminuindo nos países onde o aborto é permitido, como por exemplo, nos Estados Unidos, onde o aumento estimado de 34% no número de bebês nascidos com SD entre 1989 e 2005, na ausência dos exames de triagem pré-natal, decresceu para 15% (SKOTKO, 2005),

confirmando a metanálise com dados dos Estados Unidos, Reino Unido, Nova Zelândia, França e Cingapura que concluiu que aproximadamente 92% das mulheres que recebem diagnóstico pré-natal de SD optam por encerrar a gravidez nos países onde é liberado o aborto (MANSFIELD *et al.*, 1999).

Após introdução dos testes de detecção do DNA fetal no sangue materno, a proporção de diagnósticos pré-natais de SD no Reino Unido aumentou de 54% (2008) para 66% (2012) para as mulheres com menos de 35 anos, mas manteve-se relativamente estável, em 71% para as mulheres com mais de 35 anos. As taxas de interrupção da gravidez após o diagnóstico pré-natal da SD variaram nos países: 67% nos Estados Unidos e 90% no Reino Unido (JENSEN; BULOVA, 2014).

É fundamental avaliar o impacto do exame e orientações fornecidas às gestantes sobre as taxas de nascimento de bebês com SD, que podem ter custos cobertos por planos de saúde e indicar término eletivo da gestação de fetos falsos negativos. A decisão da gestante pode sofrer influência da percepção pessoal do médico provendo informações incompletas, não exatas e por vezes até ofensivas ("anormalidade muito severa" ou "muito pesado para a criança") (SKOTKO, 2009).

Em um estudo estadunidense com 2500 estudantes, professores de medicina e preceptores de residência, observou-se que 81% não receberam treinamento referente à deficiência intelectual e essas questões não eram prioridade de ensino para 58% dos professores (CLEARY-GOLDMAN *et al.*, 2006). Em outra pesquisa com 507 ginecologistas e obstetras, 45% assinalaram que tinham pouca ou nenhuma habilidade para dar um diagnóstico pré-natal, apenas 28% acharam estar bem qualificados no aconselhamento e, após quatro anos, 40% afirmaram que seu treinamento inferior ao adequado e apenas 36% sentiram-se bem qualificados. (DRISCOLL *et al.*, 2009).

Em contraposição com essa abordagem está a pesquisa sobre a autopercepção de 284 pessoas com SD maiores de 12 anos que constatou que cerca de 99% estavam satisfeitos com suas vidas, 97% gostavam de ser quem são e 96% de como são vistos pelos outros. Cerca de 99% de pessoas com SD referiam amar suas famílias, 97% gostavam de seus irmãos e irmãs, 86% sentiam que poderiam fazer amigos com facilidade e incentivavam os pais a amar os seus bebês com SD, mencionando que sua vida era boa. Incentivavam os profissionais de saúde a valorizá-los, enfatizando que eles compartilham esperanças e sonhos semelhantes

às pessoas sem a síndrome. Uma pequena porcentagem expressou tristeza sobre sua vida (SKOTKO *et al.*, 2011c).

A percepção da vida como mãe de uma pessoa com SD foi avaliada por meio das respostas de 2044 mães de seis associações estadunidenses a um instrumento validado e 99% relataram amar seus filhos, 97% referiam sentir orgulho deles e 79% que sua vida era mais positiva pela presença do filho com SD, apenas 5% apenas referiam constrangimento, 4% sentimento de rejeição e 95% dos seus outros filhos sem SD relacionam-se bem com eles (ROSEN *et al*, 2011). Em outro estudo, quase a totalidade referiu estar feliz em ter um/a filho/a com SD e que eles/as eram um grande motivo de amor e orgulho (SKOTKO *et al.*, 2011b).

Por sua vez, irmãos e irmãs de pessoas com SD referiram que experimentaram uma vasta gama de emoções e que os sentimentos positivos superaram os negativos (SKOTKO; LEVINE, 2006). Além disso, os irmãos valorizaram ter um membro da família com SD e a maioria assumiu posições de defesa em algum nível em suas vidas. Na análise das respostas de 822 irmãos ou irmãs das pessoas com SD por meio de um questionário, 96% referiam ter afeição por eles, 94% sentem orgulho, menos de 5% manifestaram o desejo de ter um irmão sem SD, porém 90% planejam manter-se envolvidos com eles na vida adulta e a vasta maioria descreve sua relação como positiva e enriquecedora. (SKOTKO *et al.*, 2011a). Esses dados reforçam a importância dos médicos de oferecer recomendações para pais de como construir relacionamentos saudáveis entre os seus filhos (SKOTKO; LEVINE, 2006).

Na Dinamarca 80% dos pacientes com SD frequentaram 10 anos de escola primária, cerca de 2% concluíram o ensino secundário ou superior, com aproximadamente 4% com emprego em tempo integral e 1,5% era casado (com pessoas sem SD), sendo 7 mulheres e 6 homens, resultando em 19 filhos sem SD (ZHU *et al.*, 2014).

É necessário que profissionais efetuem atendimentos, realizem pesquisas e capacitações que propiciem cada vez mais autonomia, melhores condições de saúde, educação formal e empregabilidade às pessoas com SD com a cumplicidade dos familiares a partir do entendimento da própria síndrome e da necessidade de investir na sua capacidade de desenvolver seus potenciais.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo primário

Avaliar o perfil epidemiológico de pacientes com Síndrome de Down acompanhados em um centro de referência.

1.1.2 Objetivos específicos

a) Avaliar o perfil sócioeconômico da família dos pacientes com Síndrome de Down;

b) Descrever as características perinatais e neonatais dos pacientes com síndrome de Down, assim como os sinais fenotípicos da síndrome e constituição cromossômica dos pacientes;

c) Avaliar o impacto da comunicação do diagnóstico de Síndrome de Down para família do paciente;

d) Avaliar o estado nutricional dos pacientes com Síndrome de Down e sua associação com os hábitos alimentares e de atividade física;

e) Avaliar o desenvolvimento neuropsicomotor dos pacientes com Síndrome de Down;

f) Verificar a prevalência das principais doenças associadas à Síndrome de Down;

g) Identificar os principais fatores associados à melhor qualidade de vida nos pacientes com Síndrome de Down.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A SD ou trissomia 21 origina-se de uma divisão desigual dos cromossomos no momento de formação dos gametas que ocorre em todo mundo, com prevalência de 10 a cada 10.000 nascidos vivos, muito variável nos países (WEIJERMAN; DE WINTER, 2010), com decréscimo onde o aborto é permitido, como na França com taxas baixas, em ascenção no Reino Unido devido ao aumento da idade materna e da sobrevida, tendo a Irlanda a mais alta prevalência, de 1:1546 nascidos vivos (NI SHE; FILAN, 2014).

De acordo com o Censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2010, 45.606.048 brasileiros, 23,9% da população total, têm algum tipo de deficiência – visual (18,6%), auditiva (5,1%), motora (7%) e intelectual (1,4%). No Brasil a incidência da SD em nascidos vivos é de 1 para cada 600/800 nascimentos, com média de 8.000 novos casos por ano. De acordo com os dados no Censo do IBGE de 2000, existem 300 mil pessoas com SD no país, com expectativa de vida de 50 anos, bastante semelhantes às estatísticas mundiais (MOELLER *et al.*, 2006; SILVA; KLEINHANS, 2006). Na Noruega a expectativa de vida aumentou de 35 anos em 1983 para 65 anos em 2010 (MALT *et al.*, 2013).

Esses dados apontam para a crescente necessidade de se buscar conhecimentos sobre a SD em todos os seus aspectos biológicos, sociais e culturais visto que, apesar de ser um assunto que recebe vasta atenção da comunidade científica, muitas vezes, as descobertas não chegam de forma apropriada àqueles profissionais que trabalham nas instituições de ensino e saúde. Os conceitos saúde-doença, inclusão-exclusão e representações sociais estão associados à presença de ideias estigmatizadas e rotulação em relação à pessoa com SD, sendo necessária melhor formação dos profissionais dedicados à esta assistência (SILVA; KLEINHANS, 2006).

Pessoas com SD, com frequência, apresentam características como hipotonia, comprometimento intelectual, alterações anatômicas e fisiológicas, peculiares à síndrome, que podem afetar o seu desenvolvimento físico e cognitivo de maneiras e intensidades variadas (ROUBERTOUX; KERDELHUE, 2006; SILVA, 2006).

2.1 HISTÓRICO DA SÍNDROME DE DOWN

A síndrome de Down foi uma inspiração para a história da genética humana e ambas tiveram trajetória paralela (PATTERSON; COSTA, 2005), iniciando em 1838 com a primeira descrição fenotípica de Jean-Etienne-Dominique Esquirol, Edouard Séguin em 1846 (ROUBERTOUX; KERDELHUE, 2006) e depois em 1859 com a teoria da evolução publicada por Charles Darwin em *A origem das espécies*. Em 1866, o médico inglês John Langdon Down descreveu pessoas com sinais comuns e deficiência intelectual e publicou *Observações de uma classificação étnica de idiotas* e associava o quadro de deficiência intelectual à degeneração causada por tuberculose dos pais, apresentando características semelhantes aos mongóis (DOWN, 1866). Somente em 1932, Charles B. Davenport descobriu que irregularidades cromossômicas estavam relacionadas à deficiência intelectual e essa hipótese foi validada somente após 25 anos com o estudo dos cromossomos humanos (PATTERSON; COSTA, 2005). Em 1959, Jérome Lejeune e outros pesquisadores apontaram que a SD era causada pela trissomia do cromossomo 21 (LEJEUNE, 1959). Em 1960, vários estudos foram publicados sobre SD causada por translocações cromossômicas envolvendo o cromossomo 21 e mosaicismo com trissomia 21 (JACOBS *et al.*, 1959).

Em 1961, quando informações epidemiológicas e citogenéticas consistentes sobre a SD tornaram-se disponíveis, um prestigiado grupo de 20 pesquisadores biomédicos assinaram uma carta que foi publicada no *The Lancet*, invocando a seus colegas a pararem de usar o termo "mongolismo" e seus derivados para descrever pessoas com SD e propôs, entre outros, o termo "trissomia 21" (ALLEN *et al.*, 1959). Em 1965, a delegação da República Popular da Mongólia solicitou ao diretor-geral da Organização Mundial da Saúde que os termos *mongol* e *mongolismo* fossem abolidos. No entanto, tais termos continuaram a aparecer na literatura ao longo da década de 1970, até lentamente caírem em desuso, devido em parte à pressão contínua de grupos de pais e cientistas (PATTERSON; COSTA, 2005).

Em 1970 foi introduzido o cariótipo de bandas à citogenética humana, de modo que cromossomos individuais poderiam ser subdivididos e regiões ou bandas específicas poderiam ser identificadas (CASPERSSON *et al.*, 1970). Foram analisadas amostras de sangue de vários indivíduos com e sem SD e foi constatado que o material

genético triplicado responsável pela síndrome se encontra na parte distal do braço longo do cromossomo 21. Outros investigadores também propuseram que a banda 21q22 do terço distal do cromossomo 21 poderia causar a síndrome com gravidade dependendo da extensão da região trissômica. Outros pesquisadores estenderam o conceito de correlação genótipo-fenótipo por comparação de muitos indivíduos sem SD com trissomia parcial 21 e definiram uma região crítica (KORENBERG *et al.*, 1994). Desenvolveram a hipótese de que os aspectos específicos do fenótipo da SD podem ser associados com regiões específicas do cromossomo 21 (como por exemplo, cardiopatia congênita) e não se associar a outros, como por exemplo, deficiência intelectual (PATTERSON; COSTA, 2005).

Existem duas hipóteses principais para explicar o relacionamento dos genes do cromossomo 21 ao fenótipo: da dosagem do gene e da homeostase gênica. (Patterson, 2007). A primeira é que a expressão elevada de genes específicos no cromossomo 21 leva a aspectos específicos do fenótipo (KORENBERG *et al.*, 1990; KORBEL *et al.*, 2009). Esta hipótese não faz previsões quanto ao número de genes envolvidos em algum aspecto específico do fenótipo, mas faz prever que os genes específicos ou subconjuntos de genes podem estar relacionados com achados específicos da síndrome. A segunda hipótese afirma que é a expressão de genes extras, independentemente de sua identidade ou função, que leva a alterações fenotípicas (SHAPIRO *et al.*, 2010). Numerosas combinações destas hipóteses são possíveis. Por exemplo, a sobre-expressão de um conjunto de genes no cromossomo 21 pode ter uma ligação direta para alguns aspectos do fenótipo da síndrome, enquanto que a expressão dos genes adicionais pode, por si só também perturbar o desenvolvimento normal. Outros estudos favorecem a hipótese de dosagem do gene modificado, pois alguns genes, por exemplo, o gene da proteína precursora de amiloide, podem desempenhar papel significativo na definição do fenótipo da síndrome de Down (SALEHI *et al.*, 2006). Além disso, algumas regiões do cromossomo 21 podem ser relevantes para alguns recursos da SD (RONAN *et al.*, 2007). Experiências com modelos murinos indicam que a região do cromossomo 21, referida como a região crítica para SD, pode ser necessária, mas não suficiente, para a aparência de alguns fenótipos da síndrome (OLSON *et al.*, 2004; 2007).

A descoberta do sequenciamento de DNA e do braço longo do cromossomo 21 foi um passo importante para compreender a genética do fenótipo. No entanto, a elucidação do cromossomo é contínua e as funções de vários genes sobre o

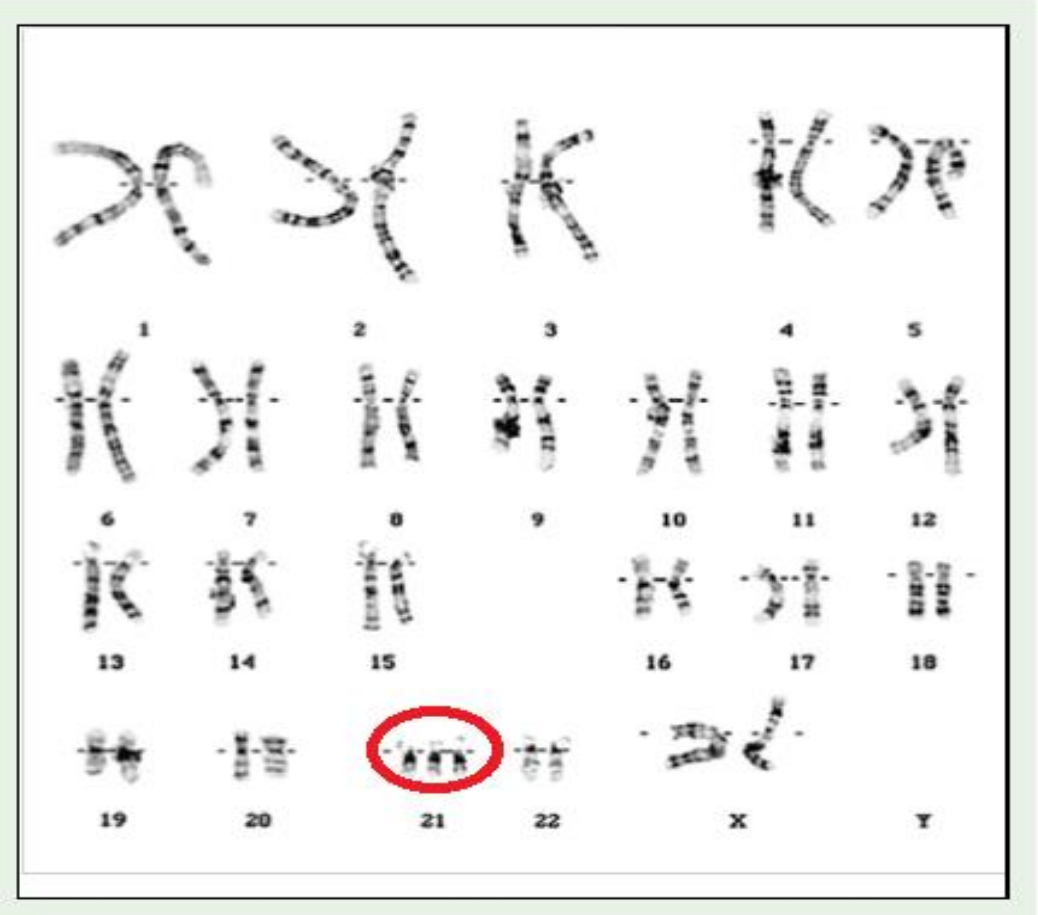
cromossomo 21 permanecem incertas. As descobertas sobre a estrutura do genoma humano e do cromossomo 21 e, em particular, os estudos sobre a regulação de genes indicam que vários mecanismos genéticos podem contribuir para a variabilidade do fenótipo da síndrome, que incluem a sua expressão, atividade de fatores de transcrição codificados tanto no cromossoma 21 como em outro lugar no genoma, cópias de polimorfismos, função de regiões conservadas, atividades não gênicas do microRNA, edição de RNA e talvez metilação de DNA (PATTERSON, 2007).

2.2 CARIÓTIPO DA SÍNDROME DE DOWN

A determinação etiológica da SD foi realizada a partir da padronização do estudo em citogenética humana que possibilitou Jerome Lejeune a perceber que as pessoas com SD, ao invés de possuírem 46 cromossomos agrupados em 23 pares, tinham 47 cromossomos, identificando o cromossomo extra no par 21, que é a trissomia do 21. Mais tarde, constatou-se que a SD pode ser causada por mais outros dois tipos de comprometimentos cromossômicos: translocação e mosaicismo.

Em 95% dos vezes é causada por trissomia simples ou regular do cromossomo 21 (Figura 1), podendo ocorrer recorrência em 1%. O mosaicismo é caracterizado por no mínimo duas populações celulares diferentes, isto é, o indivíduo apresenta um percentual de suas células normais, com 46 cromossomos e outro percentual no mesmo indivíduo, com 47 cromossomos, simulando uma forma parcial de trissomia. O risco de recorrência é igual à da população geral, porém 1 a 3% dos casais podem ter risco maior tanto por trissomia quanto por translocação (21;21) devido a presença de mosaicismo em um dos pais (somático ou somente gonadal) (PETERSEN; MIKKELSEN, 2000).

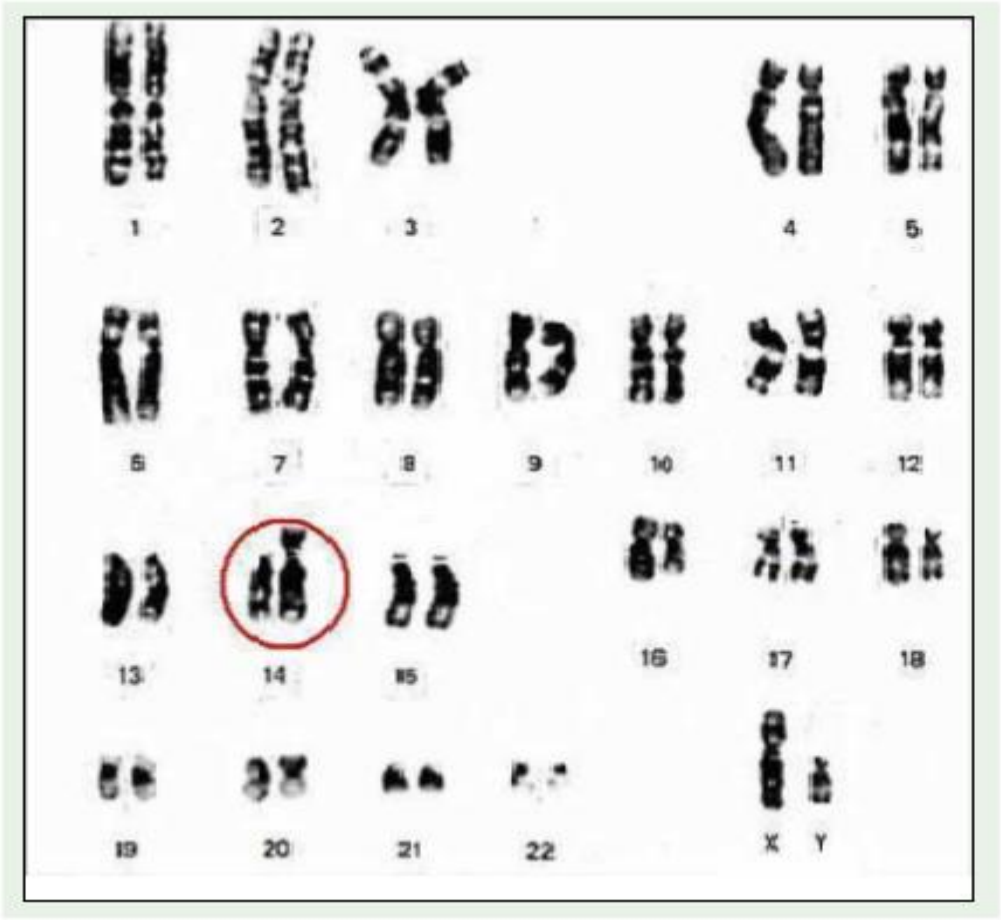
FIGURA 1 – REPRESENTAÇÃO DO CARIÓTIPO DE PACIENTE DO SEXO FEMININO COM TRISSOMIA SIMPLES OU REGULAR DO CROMOSSOMO 21. 47,XX,+ 21



FONTE: BRASIL (2012).

Na translocação o cromossomo 21 a mais está acoplado pelo braço longo de um cromossomo do grupo 13, 14 (Figura 2), 15 ou 21. É a única forma de SD que pode ser transmitida dos pais para os filhos. No entanto, apenas cerca de 4% dos pacientes com SD têm translocação e apenas cerca de um terço herdaram de um dos pais. Quando são herdadas, a mãe ou o pai tem algum material genético rearranjado, mas nenhum material genético adicional – isso significa que são portadores equilibrados e não tem sinais de SD, mas podem transmitir a translocação para o filho. A chance de recorrência pode ser de 0,5 a 100%. Se a translocação ocorreu no cromossomo 21 é 100%. Se o exame do cariótipo dos pais for normal, esse risco é desprezível. Se o exame do pai for alterado, o risco é de cerca de 1 a 5% e se for o da mãe, o risco aumenta para 10 a 15%. (PETERSEN; MIKKELSEN, 2000).

FIGURA 2 – REPRESENTAÇÃO DO CARIÓTIPO DE PACIENTE DO SEXO MASCULINO COM TRISSOMIA POR TRANSLOCAÇÃO ROBERTSONIANA. 46,XY,rob(14;21)(q10;q10),+21



FONTE: BRASIL (2012).

O risco de recorrência da trissomia simples ou regular do cromossomo 21 na mesma família é de 1% para as mães com menos de 30 anos de idade, com aumento do risco relacionado ao avanço da idade materna. Com 35 anos, o risco de uma mulher de conceber uma criança com SD é cerca de 1 em 350; com 40 anos, de 1 em 100 e com 45 anos, de 1 em 30. Ter tido um filho com SD interfere cerca de 1 em 100 chances de ter outra criança com SD (WARBURTON *et al.*, 2004) (Quadro 1).

QUADRO 1 - RISCO DE SÍNDROME DE DOWN DE ACORDO COM A IDADE DA MÃE

IDADE DA MÃE NO PARTO	RISCO
20	1 em 1500
25	1 em 1350
30	1 em 900
35	1 em 400
36	1 em 300
37	1 em 250
38	1 em 200
39	1 em 150
40	1 em 100
41	1 em 85
42	1 em 65
43	1 em 50
44	1 em 40
45	1 em 30

FONTE: WARBURTON *et al*. (2004).

2.3 ACOMPANHAMENTO CLÍNICO

Muitas pesquisas destacam a importância do acompanhamento multiprofissional de pessoas com para diminuir a prevalência de complicações (ROIZEN; PATTERSON, 2003; MOELLER *et al.*, 2006; MOELLER *et al*., 2006; PIKORA *et al.*, 2014). Para isso foram criados protocolos de atendimento clínico em vários países e a última atualização feita pela Academia Americana de Pediatria foi em 2011. Em 2012 foi lançado o primeiro guia pelo Ministério da Saúde no Brasil: *Diretrizes de Atenção à Pessoa com Síndrome de Down* (BRASIL, 2012).

No Brasil o diagnóstico pré-natal é restrito aos grandes centros e nas *Diretrizes de Atenção à Pessoa com Síndrome de Down* é considerado apenas o diagnóstico pós-natal, com base nas características físicas e posterior realização do cariótipo, que é imprescindível para o aconselhamento genético da família para futuras gestações (BRASIL, 2012).

O diagnóstico clínico baseia-se no reconhecimento das características físicas típicas da síndrome, muitas já descritas por Down em 1866, tais como: pregas palpebrais oblíquas para cima, epicanto, ponte nasal plana, protrusão lingual, perfil facial achatado, implantação baixa das orelhas, prega palmar única transversal, hipotonia, clinodactilia do quinto dedo da mão, braquidactilia, afastamento entre primeiro e segundo pododáctilos, diástase de músculos retos abdominais e hérnia umbilical.

Não são necessárias todas as características em um mesmo paciente para que o diagnóstico seja feito, assim como uma só característica não define a síndrome, quanto mais características, mais provável é o diagnóstico (BRASIL, 2012).

A avaliação por maior frequência tem sido citada como os dez sinais cardinais de Hall para trissomia 21 no recém-nascido que são: hipotonia, reflexo de Moro pobre, hiperextensibilidade das articulações, pele redundante cervical, fissuras palpebrais oblíquas, perfil facial plano, displasia da falange média do 5º quirodáctilo, orelhas pequenas e arredondadas, prega palmar única e displasia da pelve evidenciada radiograficamente (HALL, 1966).

A combinação de sinais ultrassonográficos e testes sorológicos pode garantir o diagnóstico intraútero de SD. O diagnóstico pré-natal pode ser feito por meio da pesquisa do DNA fetal no sangue materno, na qual se procura a possível presença da anomalia cromossômica, não necessitando realizar amniocentese (SKOTKO, 2007).

A deficiência intelectual está presente em 100% dos pacientes com SD de leve a moderada (FELDMAN *et al*., 2012) entre outras alterações, como: anomalias de audição (em cerca de 75% dos casos), ortodônticas (80%), da visão (60%), cardíacas (40 a 50%), endocrinológicas (15 a 70% com tireoidopatia em 4 a 18%), do aparelho locomotor (15%), do aparelho digestivo (12%), neurológicas (8%), hematológicas (anemia 3%, leucemia 1%, síndrome mieloproliferativa 10%, deficiência de ferro 10%), doença celíaca (5%), instabilidade atlantoaxial (1-2%), convulsões (1 a 13%), autismo (1%), apneia obstrutiva do sono (50 a 75%), tumor de células germinativas de testículo, dentre muitas outras que, se não detectadas e não tratadas, irão interferir no desenvolvimento e mortalidade da criança (ROIZEN; PATTERSON, 2003; BITSKO *et al.*, 2009; SCHIEVE *et al*., 2009; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2011). Diversas alterações do sistema imunológico conferem a essas pessoas maior suscetibilidade a infecções e doenças autoimunes (KUSTERS *et al.*, 2009).

Os bebês com SD podem apresentar algumas ou muitas das características da síndrome, mas é importante ressaltar que, como todas as crianças, também se parecerão com seus pais, uma vez que herdam os genes destes e, assim, apresentarão características diferentes entre si, como: cor dos cabelos e olhos, estrutura corporal, padrões de desenvolvimento, habilidades, dentre outras (MOELLER *et al*., 2006). A constatação da trissomia não tem valor no prognóstico, nem determina

o aspecto físico mais ou menos pronunciado, nem uma maior ou menor capacidade intelectual e nem mesmo a evolução. Há consenso da comunidade científica de que não existem graus da SD e que as diferenças de desenvolvimento são características individuais decorrentes da herança genética, estimulação, educação, meio ambiente e problemas clínicos, dentre outros (SILVA; KLEINHANS, 2006).

As pessoas com SD têm experimentado um aumento da longevidade, que está atualmente atingindo a quinta década, em média, e representam um desafio para a saúde em conhecer melhor o envelhecimento e suas consequências tais como quedas e fraturas, sintomas comportamentais, problemas nutricionais, entre outras com estudos epidemiológicos para avaliar o papel dos fatores de risco nesta população, com protocolos que almejem o ideal para adultos com SD (JENSEN; BULOVA, 2014).

A abordagem aos cuidados primários para adultos com SD é semelhante ao da população geral, com a adição de exames de triagem para condições específicas que são mais comuns na síndrome do que na população em geral, porém com menor risco de hipertensão, doença coronariana e tumores sólidos (JENSEN; BULOVA, 2014).

Perda de peso inexplicável pode ser causada por doença celíaca, refluxo gastroesofágico ou doença péptica e o diagnóstico diferencial para declínio nas habilidades inclui depressão, hipotireoidismo, apneia do sono, perda de audição ou de visão, convulsões, demência ou regressão do desenvolvimento, por isso o acompanhamento clínico para o diagnóstico diferencial é fundamental (JENSEN; BULOVA, 2014). O risco de demência de Alzheimer após 40 anos e aos 60 anos de idade é de 40 a 77%. A principal causa de morte é a infecção respiratória (CARFI *et al.*, 2015).

Os problemas de pele são comuns, como xerose, hiperceratose, foliculite, acne, psoríase, dermatite atópica e devem ser tratados da mesma forma que na população em geral (JENSEN; BULOVA, 2014).

O seguimento dos adultos pode ser anual incluindo a rotina dos cuidados primários. A consulta médica deve ser detalhada com revisão completa da história médica e cirúrgica, avaliação das condições comuns associados com à SD, história mórbida familiar, estado funcional, suporte social, ambientes em que vive, consistência nas programações de rotina e diárias, mudanças previstas, cuidadores, escolaridade, história ocupacional, seguros, renda complementar, uso ou exposição de tabaco,

álcool ou drogas, saúde sexual e reprodutiva, aspectos legais, tutela, curatela, profissionais de saúde, história de alergia e reações, além de medicamentos em uso. A história familiar deve incluir investigação de doenças cardíacas e câncer, embora sejam pouco comuns na síndrome (JENSEN; BULOVA, 2014).

Para atingir bons resultados de saúde, os estudos longitudinais são fundamentais, com registro de comorbidades para melhorar a qualidade de vida, recursos educacionais adicionais e profissionais de saúde com capacitação e atualização para as "boas práticas", segundo à Associação do Reino Unido e Irlanda (JENSEN; BULOVA, 2014).

Existem muitas pesquisas sobre SD como a supressão da cópia extra do cromossomo 21 utilizando os modelos de rato (JIANG *et al*., 2013) e agentes farmacológicos para melhorar a cognição em geral (BUSCIGLIO *et al*., 2013), além de indução de células-tronco multipotentes humanas derivadas de pessoas com SD para criar neurônios corticais para testar novos agentes farmacológicos que visam o tratamento da demência de Alzheimer (SHI *et al*., 2012). Há pesquisas intrigantes sobre o entendimento da fisiopatologia da síndrome e seus baixos riscos de câncer (MALINGE; IZRAELI; CRISPINO, 2009; NIZETIC; GROET, 2012), doença arterial coronariana e hipertensão e seus potenciais benefícios para população geral (RODRIGUES *et al*., 2011; ENGLUND *et al*., 2013).

Várias revisões sistemáticas foram feitas a fim de avaliar a efetividade da mementina, rivastigmina, galantamina e donepezil na melhora da cognição e memória e também para evitar demência de Alzheimer, porém não há recomendações sobre sua efetividade em adultos com SD, sendo necessários estudos bem desenhados, randomizados e duplo-cegos (MOHAN; BENNETT; CARPENTER, 2009a,b,c,d).

Os pacientes, suas famílias e profissionais contam com várias fontes de informação em vários países no mundo (Anexo 1).

2.4 FENÓTIPOS NEUROLÓGICOS NA SÍNDROME DE DOWN

O fenótipo neurológico na SD é o produto da expressão genética e influências ambientais. Como nas outras formas de deficiência de desenvolvimento geneticamente determinada, o fenótipo neurológico apresenta mudanças através do

ciclo de vida e as alterações na expressão do gene podem determinar a diferenciação de tecido envolvido no desenvolvimento e na diminuição funcional associada com o envelhecimento (LOTT, 2012).

A morfologia do cérebro na SD é característica e inclui redução do peso por diminuição do volume dos lobos frontais e temporais. Os cérebros dos adultos com SD são cerca de 20% menores do que cérebros com desenvolvimento típico, mesmo quando a medida é corrigida para a redução do tamanho do corpo (LOTT, 2012). Esta redução no tamanho do cérebro aparece em fetos de 4-5 meses e progride durante os últimos 3 meses de gestação (GUIHARD-COSTA *et al*., 2006). Por meio de ressonância magnética evidenciou-se diminuição nos volumes do hipocampo e lobos temporais de aproximadamente 17% em crianças com SD entre 10 e 20 anos (MACE *et al*., 1988). Pode ocorrer braquicefalia, com cerebelo pequeno, giros simplificados e giro temporal superior estreito (COYLE; OSTER-GRANITE; GEARHART, 1986). Observou-se também notável preservação das estruturas da substância cinzenta subcortical em face ao volume do cérebro diminuído, o que sugere que pode haver dissociação temporal no desenvolvimento entre as áreas cortical e subcortical, que é um sinal de perturbação da homeostase na síndrome e, possivelmente, em outros exemplos de aneuploidia (PRITCHARD; KOLA, 1999). O giro para-hipocampal pode ser maior na SD (KESSLAK *et al*., 1994).

No plano histológico, estudos morfométricos do córtex mostram redução do número de neurônios, diminuição da densidade neuronal e distribuição neuronal anormal mais marcada nas camadas corticais II e IV. Estudos ultraestruturais mostram que a densidade sináptica, comprimento sináptico e as zonas de contato entre neurônios são diferentes (RAZ *et al.*, 1995). Indivíduos com SD apresentam redução de 20 a 50% dos neurônios do nascimento aos 60 meses de idade, sugerindo que uma desaceleração na neurogênese começa após a 22.ª semana de gestação (SCHMIDT-SIDOR *et al.*, 1990). No entanto, a diferenciação neurogenética das células também é prejudicada a partir de 17 semanas de gestação, com número reduzido de células em divisão no giro denteado e na matéria branca periventricular. Um efeito deletério do cromossomo 21 extra sobre o ciclo celular mitótico pode explicar a diminuição da geração de neurônios e sua subsequente atrofia na síndrome e a análise das proteínas expressas de células, em diferentes fases do ciclo celular, mostra um prolongamento da fase G2, o último passo na interfase antes da divisão mitótica (CONTESTABILE *et al*., 2007). Em fetos com SD há menor número de astrócitos com

aumento da incidência de morte celular por apoptose, sugerindo que tanto a neurogênese e morte de neurônios são responsáveis por algumas das alterações microscópicas neste órgão (GUIDI *et al.*, 2008). Crianças com SD realmente apresentam maior ramificação dendrítica e comprimento dendrítico total até os seis meses de idade, mas com diminuição na arborização dendrítica durante a infância e a vida adulta (BRESSON-HADNI *et al*., 1990; BECKER *et al*., 1991). Neurônios menores com conexões dendríticas mais curtas locais, ao invés de interhemisféricas, resultam em conectividade neuronal morfogenética anormal com processamento limitado de informações e o cerebelo pequeno também está implicado na cognição destes indivíduos (LOTT; DIERSSEN, 2010). Anormalidades neuropsicológicas na SD como atenção prejudicada, controle executivo, aprendizagem de línguas, memória de trabalho e as respostas emocionais podem refletir disfunção no circuito límbico-córtico-cerebelar (STRICK; DUM; FIEZ, 2009). O efeito preciso dessas anomalias e a variação individual de desempenho com a idade não são claros (COUZENS; CUSKELLY; HAYNES, 2011; TSAO *et al*., 2015). Dificuldades na linguagem são observadas com melhora no desempenho lexical, compreensão das relações interpessoais e processamento motor visual com a idade (FIDLER; MOST; GUIBERSON, 2005). A socialização e competência em habilidades da vida diária melhoram em torno dos 30 anos de idade na SD (DRESSLER *et al.*, 2010). Crianças com SD apresentam boa memória visual imediata e rápida recuperação fonológica com pobres habilidades verbais e memória de trabalho, diferente das outras síndromes como a de Williams e do X-frágil (CONNERS *et al*., 2011).

Das doenças genéticas identificadas até hoje, a SD está entre as mais pesquisadas com acompanhamentos longitudinais e transversais caracterizando um fenótipo comportamental nas áreas de desenvolvimento social, cognitivo, linguístico, motor e psicológico (FIDLER; PHILOFSKY; HEPBURN, 2007). As crianças com SD apresentam graus variados de deficiência intelectual com desenvolvimento cognitivo relativamente semelhante ao de crianças típicas nos dois primeiros anos e déficits no desenvolvimento do pensamento na idade pré-escolar, que podem estar relacionados ao atraso de mielinização do cérebro durante esse período (DAUNHAUER; FIDLER, 2011). A aprendizagem na SD, entre o nascimento e 11 anos de idade, é caracterizada pela dificuldade na manutenção das competências existentes com uso persistente de estratégias contraproducentes para resolução de problemas novos (DAUNHAUER; FIDLER; WILL, 2014). Na idade escolar e

adolescência, o processamento visuo-espacial tende a melhorar superando o processamento verbal, com particular dificuldade focada na memória de trabalho e memória de curto prazo verbal (FIDLER; HEPBURN; ROGERS, 2006). A memória de longo prazo para informação explícita, como o uso de palavras para representação visual, é significativamente mais comprometida para as crianças com SD em relação a seus pares de outras formas de deficiência intelectual (DAUNHAUER; FIDLER, 2011). No entanto, como não há descrição de um limite do desenvolvimento cognitivo na SD, a aprendizagem deve ser estimulada continuamente para esses indivíduos em todas as fases da vida (CHAPMAN, 2006).

O atraso de linguagem é característico na SD com aceleração na aprendizagem entre as idades de dois a quatro anos (CHAPMAN; HESKETH, 2001). As perdas auditivas têm impacto negativo, porém a autonomia e comportamento assertivo associam-se positivamente ao desenvolvimento da linguagem, observando-se maiores ganhos na linguagem receptiva do que em habilidades de linguagem expressiva (FIDLER *et al*., 2005b).

O indivíduo com SD tem sido descrito como "encantador", "carinhoso", "alegre", "feliz" e "sociável", principalmente porque os bebês com a síndrome demonstraram significativamente mais comportamentos de aproximação, em comparação a crianças com desenvolvimento típico (DAUNHAUER; FIDLER; WILL, 2014). Habilidades de comunicação e reprodução não-verbais iniciais são preditivos das iniciações de jogo das crianças pré-escolares com SD com seus pares (FIDLER; HEPBURN; ROGERS, 2006).

Em situações de desafios cognitivos, as crianças pré-escolares e escolares com a síndrome recrutam suas forças sociais em envolver o examinador para evitar tarefas mais desafiadoras (DAUNHAUER; FIDLER; WILL, 2014). A maioria destas crianças, em idade escolar, mostraram evidências de relações entre pares de uma verdadeira amizade e um bom funcionamento social pelo aumento da frequência de sorriso, partilha, permanência na tarefa, paciência, participação em atividades de grupo e aceitação de redirecionamento comparadas a crianças com outros tipos de deficiência intelectual (FIDLER *et al.*, 2005a). Finalmente, crianças e adolescentes com SD apresentaram maior competência social global (ou seja, número e grau de participação nos grupos, número e proximidade com os amigos, qualidade das atividades individuais, como também em grupo) em relação aos seus pares com

síndrome de Williams e síndromes de Prader-Willi (GRAHAM *et al*., 2005; FIDLER; PHILOFSKY; HEPBURN, 2007).

O funcionamento motor de crianças com SD segue a mesma sequência do desenvolvimento típico e o baixo tônus muscular característico traz impacto negativo em uma série de tarefas motoras finas e grossas como o equilíbrio, postura, força, flexibilidade e o planejamento motor em habilidades específicas, incluindo velocidade de execução, agilidade e controle visual-motor (FIDLER; NADEL, 2007).

2.5 HIPOTONIA MUSCULAR NA SÍNDROME DE DOWN

A hipotonia muscular está presente em graus variáveis em 100% dos recém-natos, tendendo a diminuir com a idade. Afeta toda a musculatura e a parte ligamentar da criança. O hipotonia é uma característica individual que faz com que o desenvolvimento inicial fique um pouco mais lento, com maior demora para sustentar a cabeça, rolar, sentar, arrastar, engatinhar, andar e correr. Com isso, a exploração que a criança faz do meio nos primeiros anos de vida, e que vai estimular seu desenvolvimento, fica afetada. A fisioterapia pode ajudar muito e quando a criança começa a andar, há necessidade ainda de um trabalho específico para o equilíbrio, postura e coordenação de movimentos (SILVA; KLEINHANS, 2006).

A hipotonia é definida como diminuição da resistência ao estiramento muscular passivo. Crianças com SD mostram uma sequência de desenvolvimento motor semelhante aos pares da população em geral com atraso, pois a hipotonia induz a dificuldade no controle postural e falta de equilíbrio e isso exige estratégias terapêuticas específicas (AGIOVLASITIS *et al*., 2009; RIGOLDI *et al.*, 2011). A instabilidade no controle do tronco pode estar ligada a padrões atípicos de preensão (JOVER *et al*., 2014).

A frouxidão ligamentar provoca instabilidade do movimento vertebral na junção atlanto-axial. O occipital, atlas (C1) e o axis (C2) normalmente formam uma unidade funcional que assegura elevado grau de mobilidade da coluna cervical superior, desde que os ligamentos mantenham estas estruturas. Em indivíduos com SD, a flacidez excessiva do ligamento transverso posterior, que liga o osso odontoide para C1, é a causa mais comum de subluxação atlanto-axial, embora não haja consenso universal sobre este ponto. Além disso, hipoplasia de C1 com estenose

do canal espinal oculto associa-se ao aumento do risco de mielopatia cervical compressiva em indivíduos com a síndrome (MERRICK *et al.*, 2000)

O cerebelo pode ser o *locus* anatômico para hipotonia na SD pela sua hipocelularidade nas zonas granulares e periventriculares durante o desenvolvimento fetal (GUIDI *et al*., 2008). Além disso, desempenha papel importante na regulação de controle proprioceptivo e da aprendizagem motora e funcões mais elaboradas ligadas à emoção e cognição (SCHMAHMANN, 2004; TEIPEL *et al*., 2004).

2.6 ESTRESE OXIDATIVO NA SÍNDROME DE DOWN

O estresse oxidativo é um fenômeno associado com o desequilíbrio entre a produção de radicais livres e metabólitos reativos (por exemplo, superóxido e peróxido de hidrogênio) e as defesas antioxidantes. Aumento do stress oxidativo tem sido associado à SD como resultado das alterações fenotípicas da SD, bem como doenças imunológicas, deficiência intelectual, envelhecimento prematuro e anormalidades bioquímicas. Resulta de aumento da atividade de uma enzima antioxidante de cobre e zinco, a superóxido dismutase, cujo gene está localizado no cromossoma 21, juntamente com outras proteínas, tais como fator de transcrição Ets-2, fatores de indução de estresse e precursor da proteína beta-amiloide, responsáveis pela formação de placas amiloides na doença de Alzheimer. As proteínas mencionadas estão envolvidas na gestão da função mitocondrial, promovendo assim a teoria mitocondrial do envelhecimento nas pessoas com SD. Em defesa contra os efeitos tóxicos dos radicais livres e os seus metabólitos, o organismo desenvolveu sistemas antioxidantes de defesa. A sua falta e função reduzida aumenta o estresse oxidativo resultando em ruptura da estrutura de biomoléculas importantes, tais como proteínas, lípidos e ácidos nucleicos. Atualmente há interesse em esclarecer o impacto das intervenções antioxidantes, bem como efeito positivo do exercício físico sobre deficiências cognitivas e de aprendizagem dos indivíduos com SD, potenciais alvos terapêuticos a nível molecular (MUCHOVA; ZITNANOVA; DURACKOVA, 2014).

2.7 COMUNICAÇÃO DO DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DE DOWN PARA A FAMÍLIA

A chegada de um recém-nascido é um evento de alegria para a família. No entanto, às vezes, esse momento pode ser fragilizado com a notícia da SD, dificultando o estabelecimento do vínculo entre mãe e filho, que é um fato universal em todas as culturas (SKOTKO, 2005a; SKOTKO; BEDIA, 2005; GONZÁLEZ JIMÉNEZ *et al.*, 2012).

As famílias possuem modos diferentes de receber a notícia que a criança tem SD e de perceber a situação. Algumas descobrem durante a gestação, outras após o nascimento. Tomar conhecimento da síndrome, ainda durante a gestação, possibilita o preparo da família para a chegada da criança ou então, uma forma pessimista de sofrer antecipadamente (PAUL *et al*., 2013). Quando a descoberta ocorre após o nascimento, algumas famílias notam as diferenças físicas da criança e outras permanecem imaginando que ela não tenha uma síndrome. Até a confirmação do diagnóstico, a maioria das famílias apega-se à possibilidade da síndrome não existir, porém após a confirmação, a família sofre muito para viver algo diferente do planejado e idealizado, que exige reestruturação para uma perspectiva completamente desconhecida. Evidenciam-se situações de dificuldade para a família enfrentar que vão muito além do choque da descoberta. Entre elas estão a falta de conhecimento e a desinformação dos pais, o despreparo dos profissionais de saúde em fornecer informações precisas sobre a síndrome, a falta de apoio social, a subutilização das redes de apoio pelo seu desconhecimento, a descoberta de alterações de saúde da criança com mais demandas da família, a falta de conhecimento relacionado ao desenvolvimento infantil, dificuldades da criança e, por fim, a convivência com o preconceito. São circunstâncias que geram momentos de preocupação, ansiedade, dúvida, tristeza e aflição e a presença de um psicólogo no momento da notícia, como membro da equipe hospitalar, pode minimizar o estresse e sensação de desamparo para os pais (CUNHA; BLASCOVI-ASSIS; FIAMENGHI JR., 2010).

O protocolo espanhol de González-Jiménez *et al*. (2012) estabelece cuidados de enfermagem para os cinco estágios de aceitação do filho com SD: impacto, negação, tristeza, adaptação e reorganização. Durante a primeira fase, devido ao impacto da comunicação do diagnóstico, os pais expressam sentimentos e a

enfermagem deve fazer escuta ativa, agir com empatia, aguardar a evolução, preparar a mãe para amamentação e o contato pele a pele mãe-filho, que deve ter acontecido ao nascimento. Na segunda fase, de negação, a enfermagem pode descrever as características do bebê para os pais, manter o apoio à amamentação, manter contato da pele com o bebê se a mãe desejar, recomendar visitas da família e aguardar o cariótipo. Na terceira fase, do luto ou tristeza, é recomendado falar com os pais sempre que eles pedem, explicar os benefícios do leite humano, relatar sobre as possibilidades do bebê com o início da estimulação precoce, conversar sobre traços familiares de semelhança do bebê com sua família e estratégias para minimizar o estresse familiar. Na quarta fase, de adaptação, deve-se favorecer a amamentação, estratégias de estimulação para o bebê, fazer o contato com a associação da SD e o serviço de estimulação do desenvolvimento. Na quinta fase, de reorganização, devem ser continuados o aleitamento e a estimulação ou intervenção precoce, com capacitação emocional e neurológica, o que irá facilitar a interação com os pais. A equipe de enfermagem deve escrever suas observações sobre o recém-nascido e a família, mencionando brevemente a situação atual da criança, do nascimento, situação familiar, aceitação, além de dar tempo para os pais se adaptarem à nova situação, conversar sobre o bebê e ensinar cuidados e alimentação.

O apoio da enfermagem nos dias que se seguem ao parto também é importante, aproveitando o maior contato com a puérpera e seu bebê, para aumentar a capacidade da família após a notícia para apoiar, ouvir, tocar, permitir choro e revolta (GONZÁLEZ JIMÉNEZ *et al.*, 2012). É preciso ter sensibilidade e ética para reconhecer que cada família tem uma história de vida e necessidades únicas. Por esta razão, faz-se necessário que toda a equipe multiprofissional esteja atenta com o tom de voz, expressão, uso das palavras, informações corretas e claras sobre a SD de forma empática, tendo sensibilidade para perceber o que eles realmente necessitam, desejam e querem saber naquele momento, sem deixar de considerar que a família pode estar vivendo momentos de angústia, de ansiedade e até mesmo de não aceitação do bebê (CUNHA; BLASCOVI-ASSIS; FIAMENGHI JR., 2010).

Segundo um estudo estadunidense, a comunicação do diagnóstico pré-natal de SD pode ser feita por várias pessoas às gestantes: obstetras, geneticistas, parteiras, enfermeiras e pediatras, preferencialmente um profissional experiente em SD, na companhia do casal. Não deve ser usado o resultado "positivo" ou "negativo". O profissional com conhecimento sobre SD deve estar disponível para a primeira

conversa e não simplesmente ser referência em consulta subsequente. As mães enfatizam que no momento de receber o diagnóstico definitivo pré-natal devem ser fornecidas informações atualizadas acerca do que é a síndrome, as condições de saúde e as expectativas de viver com SD (SKOTKO, 2005b).

As gestantes que receberam material atualizado sobre SD e referências mostraram-se satisfeitas com seus médicos, assim como histórias pessoais que demonstram o potencial e as possibilidades das crianças com a SD, além do contato com outros pais que têm crianças com SD. Por outro lado, informações ultrapassadas, opiniões pessoais não solicitadas ou quaisquer comentários que parecem questionar as decisões dos pais não foram considerados adequados (HELM; MIRANDA; CHEDD, 1998).

Os médicos devem estar disponíveis para discutir todas as opções que incluem a continuidade da gravidez, a interrupção da gravidez (nos países onde o aborto é legalizado) ou colocar o bebê para adoção após o nascimento (SKOTKO, 2005b). Na Holanda, de 71 mulheres que interromperam a sua gestação depois de receber diagnóstico pré-natal de SD, 34% mencionou que a opção de continuação não foi levantada (KORENROMP *et al*., 2007b).

A maioria das mães sugeriu para os médicos não iniciem a conversa, dizendo: "Sinto muito" ou "Infelizmente, eu tenho algumas más notícias para compartilhar". Em vez disso, devem utilizar linguagem neutra e nunca uma terminologia ultrapassada e ofensiva (por exemplo, "mongolismo"). Sugeriram ainda para não partilharem opiniões pessoais não solicitadas e que as informações devem incluam as respostas às perguntas: "O que é síndrome de Down?", "O que a causa?" e "Quais são expectativas reais para uma criança com síndrome de Down hoje?". Além disso, noções do desenvolvimento das crianças até um ano devem ser passadas, usando histórias reais, além de indicar fontes de informação (SKOTKO, 2005b).

No entanto, muitas mães continuam a relatar que os médicos ainda não incorporaram essas medidas e provavelmente por falta de formação dos médicos (SKOTKO; BEDIA, 2005; CLEARY-GOLDMAN *et al*., 2006; DRISCOLL; MORGAN; SCHULKIN, 2009). Esse treinamento deve ser uma prioridade para obstetras, geneticistas, médicos de família, pediatras, parteiras e outros profissionais da saúde, com palestras, apresentações, experiências clínicas e simulação *on-line* (FERGUSON *et al*., 2006).

Um estudo de 507 médicas residentes em obstetrícia em 2008 indicou que apenas 29% forneceram materiais educativos ao fazer o diagnóstico pré-natal (DRISCOLL; MORGAN; SCHULKIN, 2009). Os médicos devem oferecer informações de contato para grupo de suporte local e recursos da comunidade para todos os pais expectantes que não chegaram a uma decisão inequívoca sobre como proceder com a sua gravidez ou que escolheram definitivamente por continuar a gravidez (SKOTKO, 2005b).

A forma como o médico transmite o diagnóstico é crucial para este processo de decisão. Informações precisas e atualizadas sobre SD devem ser fornecidas pessoalmente. Skotko (2005b) observou que as mães retêm com grande precisão as primeiras palavras que os médicos usam, relembrando com detalhes quase 82% da maior parte da conversa cerca de 20 anos mais tarde. Receber o diagnóstico de antecedência permite aos pais o tempo necessário para conciliar suas próprias emoções e se preparar para a criança. As recomendações baseadas em evidências para melhorar o aconselhamento e a informação beneficiam todos os pacientes que recebem o diagnóstico pré-natal de SD, independentemente da decisão pessoal, porque esta também não é isenta de danos (KORENROMP *et al*., 2007a).

O estresse materno causa efeitos graves sobre o desenvolvimento do cérebro fetal principalmente no hipocampo, componente do cérebro responsável pela memória espacial e tarefas de memória associativa e processual, com diminuição em pelo menos 30% das sinapses (HAYASHI *et al.*, 1998). Há também diminuição do número de ácido ribonucléico mensageiro (mRNA), aumento dos níveis de fator de liberação de corticotropina na amígdala com consequente aumento de glicocorticoides, que podem levar à predisposição para transtornos mentais, como depressão, bem como aumento da sensibilidade ao estresse, com recuperação prolongada e dificuldades para regular emoções (BALE, 2005; RUIZ; AVANT, 2005). Ansiedade no terceiro trimestre de gestação foi correlacionada positivamente com temperamento difícil em lactentes (VAN DEN BERGHE *et al*., 1992).

Há muito tempo são feitas pesquisas sobre as melhores estratégias para comunicação do diagnóstico à família, com resultados de entrevistas detalhadas com os pais de crianças com SD, indicando que a maioria dos pais deseja ser informada do diagnóstico o mais cedo possível e com o cônjuge presente, não apresentando ressentimento automático com a pessoa que revela o diagnóstico. Desejam receber a notícia sem rodeios, mas com empatia, em lugar privado e ter acesso ao bebê.

Vários momentos são necessários em intervalos curtos de tempo, seguindo a narração inicial, para os pais poderem fazer perguntas e assimilar mais informações sobre a condição do seu filho (CUNNINGHAM; SLOPER, 1977b).

Após a comunicação do diagnóstico, os sentimentos comuns vivenciados pelos pais são de desorientação, choque, perda de uma situação idealizada e ansiedade pelo futuro, principalmente pela desinformação quanto ao quadro clínico da criança. Assim, é necessário que os pais tenham oportunidade para esclarecimento de suas dúvidas e recebam explicações referentes à condição do seu filho, aliadas ao apoio psicológico, para superar os sentimentos negativos que estão presentes e que podem dificultar as relações posteriores dos pais com a criança. Este suporte supõe contato com uma equipe interdisciplinar, incluindo psicólogos, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionais, assistentes sociais, médicos, entre outros, que devem estar também preparados para lidar com as angústias e receios que cercam a nova realidade familiar. Para tanto, há que se pensar em medidas para intervir na formação desses profissionais (CUNHA; BLASCOVI-ASSIS; FIAMENGHI JR., 2010).

Ao lidar com o desconforto dos seus próprios sentimentos quando confrontados com uma criança com atraso de desenvolvimento, os profissionais de saúde podem inconscientemente deixar de incentivar as famílias no cuidado do enfrentamento focados na emoção. A maioria das famílias necessita de suporte psicológico para superar o impacto da comunicação do diagnóstico de deficiência intelectual para organizar a ressignificação e controlar a raiva, porém nem sempre conseguem esse atendimento (SHAPIRO, 1986).

Quando os pais começam a refletir sobre as informações recebidas, surgem várias dúvidas e, normalmente, não têm com quem conversar (SKOTKO; KISHNANI; CAPONE, 2009; CUNHA; BLASCOVI-ASSIS; FIAMENGHI JR., 2010). Depois desse período inicial a família busca conhecer melhor para se moldar à nova realidade e se reorganizar para enfrentar a experiência de viver e conviver com a síndrome, por meio de um constante aprendizado. A maioria não sabe o que é a SD e o que essa nova condição acarretará para família. A experiência dos pais aponta para o fato de que muitas perguntas deixam de ser feitas pelo choque da informação ou por não saberem nem ao menos do que se trata a síndrome. Este é um papel do qual o profissional de saúde não pode se ausentar. Ele deve atuar com o objetivo de fortalecer a família para os enfrentamentos. As famílias dependem, nesse momento,

de reconhecimento do problema do filho, de ações facilitadoras para compreender as situações vividas e, quanto mais esclarecidas estiverem, melhor será seu empenho no cuidado do filho (SLOPER; CUNNINGHAM; ARNLJOTSDOTTIR, 1983). Os pais também percebem que muitos dos problemas e medos que tinham são decorrentes de informações tardias, erradas e incompletas (CUNHA; BLASCOVI-ASSIS; FIAMENGHI JR., 2010). O profissional deve estar atualizado no que diz respeito à síndrome e deve conhecer os recursos de saúde que a cidade possui que possam integrar a rede de apoio à família, prover informações suficientes para essa etapa da vida da criança e enfatizar as possibilidades de desenvolvimento afetivo, social e cognitivo destas crianças, quando estimuladas adequadamente, além de responder a todas as questões apresentadas pela família (SKOTKO; CAPONE; KISHNANI, 2009; CUNHA; BLASCOVI-ASSIS; FIAMENGHI JR., 2010; PORTO-CUNHA; LIMONGI, 2010).

Algumas barreiras são encontradas pelo caminho: as decepções com o despreparo dos profissionais de saúde; a frustração com o desenvolvimento da criança que não ocorre como o esperado; a descoberta de algumas alterações de saúde na criança; a experiência de enfrentar situações de preconceito e a carência de apoio e de rede social. Essas situações são circunstâncias que as desestabilizam e que, muitas vezes, as levam à necessidade de nova reestruturação familiar, reorganização das atividades e que as movimentam para novas buscas por apoio e orientação. Mesmo diante das dificuldades, essas famílias precisam cultivar a esperança de que tudo irá melhorar e se resolver (SKOTKO; BEDIA, 2005).

Alguns médicos perguntam se uma certa quantidade de insatisfação é inevitável com a revelação de um diagnóstico inesperado, tal como SD e a resposta é não (CUNNINGHAM; MORGAN; McGUCKEN, 1984), com um modelo de estratégias em que as mães foram informadas: (1) por um médico, (2) o mais rapidamente possível, exceto nos casos de doença materna, (3) com o marido presente, (4) em um local privado, (5) com o recém-nascido presente, (6) com disponibilidade de tempo necessário para perguntas, (7) com a indicação de que um especialista irá falar com os pais novamente conforme necessidade, (8) com oferta de um lugar privado para os pais logo após a conversa, e (9) com a indicação de acompanhamento com o pediatra 24 horas depois, observou-se satisfação em 100% das mães e no grupo controle a satisfação foi vista em apenas 20% (CUNNINGHAM; SLOPER, 1977a).

É importante permitir que os pais desfrutem dos primeiros contatos com o recém-nascido e tenham a oportunidade de iniciar a formação do vínculo afetivo, o qual não se dá apenas pelo nascimento, que é um processo gradual e que necessita de tempo (SKOTKO; BEDIA, 2005). A amamentação é um importante aliado para que a mãe e o bebê iniciem este processo. Os pais relatam sentimentos de forte angústia e sofrimento quando a notícia é dada separadamente e, com frequência, quem recebeu primeiro a notícia fica, por um tempo, sem coragem de contar ao outro (SLOPER; CUNNINGHAM; ARNLJOTSDOTTIR, 1983; SKOTKO; CAPONE; KISHNANI, 2009). Além disso, depoimentos de mães relatando como souberam do diagnóstico da SD revelam com muita frequência a postura negativa de alguns profissionais, nesse momento, caracterizada pelo fato de não fornecerem as explicações necessárias, deixarem as pessoas angustiadas para o enfrentamento da nova situação, não saberem transmitir amparo e segurança, nem estarem preparados, ou seja, não possuírem conhecimento que lhes permita um diálogo adequado (SKOTKO; BEDIA, 2005). É necessário que os profissionais de saúde estabeleçam relações empáticas e tratem as pessoas com sensibilidade e atenção e, por isso, o ideal é iniciar com "Parabéns pela linda criança que nasceu" ou "Ame sua criança como qualquer outra criança" do que "Lamento informar que sua criança tem SD" (SKOTKO; BEDIA, 2005).

A angústia da família é maior quando há outras doenças associadas além da própria experiência da síndrome. O momento cirúrgico de uma cardiopatia é descrito como sendo o dia mais difícil dos pais, por terem de se despedir da criança sem saber se a veria novamente. Assim como um agravo que traga dificuldade de desenvolvimento da criança, como o autismo (CUNHA; BLASCOVI-ASSIS; FIAMENGHI JR., 2010). Outro fato relevante é o sofrimento da família por medo da criança ficar doente e ser vítima de preconceito, pois em todos os grupos etários, notam reações negativas de amigos e vizinhos, o que faz com que se sintam piores principalmente na faixa etária de 13 a 18 anos. Essas famílias esforçam-se para diminuir e até combater o preconceito imposto pela sociedade (CARPENTER, 2007).

As dificuldades determinam frequentes enfrentamentos para a família, manifestados pela necessidade de lidar com a postura inadequada dos profissionais, falta de apoio do marido, imprevisibilidade do desenvolvimento do filho, descoberta de algum problema de saúde na criança ou quando passam por situações preconceituosas. Essas situações adversas, qualquer que sejam elas, oferecem à

família a sensação de momentos onde há grande nebulosidade, dúvida, insegurança, aflição e tensão. A família mobiliza-se para buscar uma saída, certeza, conhecimento, segurança para agir com tranquilidade nesta trajetória. Porém, em alguns momentos, apresenta-se com um desgaste físico e emocional intensos, que não pode impedir a família de lutar, de seguir em frente para buscar e atingir suas metas de oferecer o melhor para a criança (CUNHA; BLASCOVI-ASSIS; FIAMENGHI JR., 2010). Essa sobrecarga dos níveis social, psicológico, financeiro e dos cuidados com a criança pode estar relacionada aos sentimentos de ansiedade e incerteza quanto à sua sobrevivência, seu desenvolvimento, cuidado em longo prazo e às próprias consequências desse cuidado sobre a vida da família. Dessa forma, os profissionais podem direcionar suas intervenções junto à família, com o objetivo de melhorar sua qualidade de vida, fortalecer seus mecanismos de enfrentamento, manter o bem-estar e promover a saúde de todos os seus membros (CARPENTER, 2007).

Os pais com diagnóstico pré-natal ficaram quatro vezes mais satisfeitos do que aqueles com diagnóstico pós-natal, provavelmente pelo maior tempo para aceitar e aprender sobre a SD antes do nascimento. Apenas um terço dos entrevistados recebeu a notícia perante seu parceiro, apesar das recomendações internacionais e associação a um melhor fator de experiência. A pessoa mais indicada a comunicar o diagnóstico é o médico, que pode ser obstetra ou pediatra, pelo vínculo construído com a mãe durante a gravidez e o pediatra, por outro lado, por ser aquele que deve ter conhecimento do cuidado das crianças com SD (SKOTKO; KISHNANI; CAPONE, 2009). As famílias que são atendidas no sistema público, com menos tempo de educação formal e menor renda mensal, tendem a vivenciar piores sentimentos (PAUL *et al*., 2013). Esta tendência pode ser explicada pela informação limitada sobre a realidade dos pacientes com SD e, por isso, devem ser fornecidas as informações com linguagem clara nas diversas oportunidades. Ao comunicar o diagnóstico, devem equilibrar aspectos positivos e negativos da síndrome, evitando minimizar os positivos e reforçar os negativos (SKOTKO; CAPONE; KISHNANI, 2009). Em um estudo chileno, 55% dos 295 entrevistados classificaram inadequada a comunicação do diagnóstico e apenas 9,2% receberam material impresso, tendo a maioria alto nível de escolaridade, renda mensal e atendimento em sistema privado de saúde (PAUL *et al.*, 2013). Finalmente, a maneira que é feita a comunicação do diagnóstico da SD é um fator importante na vida dos genitores dessas crianças, o

que pode afetar os cuidados com o recém-nacido, saúde mental dos pais e a relação médico-paciente.

2.8 AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN

Curvas de crescimento têm sido desenvolvidas para indivíduos com SD em vários países. No entanto, a fim de facilitar a elaboração de diretrizes clínicas é necessário verificar a elegibilidade dessas curvas (BRAVO-VALENZUELA *et al*., 2011; BRAVO-VALENZUELA; PASSARELLI; COATES, 2011; BERTAPELLI *et al*., 2014).

Foi realizada uma revisão sistemática sobre curvas de crescimento nos diferentes países, publicados no intervalo de 30 anos, sendo selecionados 10 estudos e foram observados que ocorre: baixo peso e comprimento ao nascimento, baixa estatura final, prevalência de sobrepeso/obesidade após o final da infância, crescimento puberal total mais curto e precoce com velocidade de crescimento reduzida. Essas características do crescimento na SD podem sofrer maior comprometimento quando há associação com cardiopatias congênitas e outras comorbidades. A média de estatura final variou entre 141,9 e 155cm para o sexo feminino e entre 150 e 165 cm para o masculino com desvio padrão de -2,0 a -4,0 (BRAVO-VALENZUELA; PASSARELLI; COATES, 2011).

Ainda neste sentido foi realizada outra pesquisa para identificar os estudos acerca do tamanho da amostra, número de observações, faixa etária, variáveis antropométricas, pontuações de desvio padrão, tipo de estudo, recolha e análise de dados, participantes e resultados para desenvolver a curva de peso, altura e circunferência da cabeça. Os indivíduos com SD apresentaram crescimento entre -0,4 e -4,0 desvios-padrão em comparação com controles saudáveis. As variações podem ser explicadas pelas diferenças genéticas, evolução do crescimento e associação com doenças. Em relação às limitações, observou-se que a maioria dos estudos não forneceu dados sobre o número de indivíduos e observações, valores médios e respectivos desvios-padrão por sexo e idade nem utilizou métodos estatísticos para avaliar a assimetria, a mediana e os dados de variabilidade (BERTAPELLI *et al.*, 2014). No Quadro 2 estão apresentados dados dos gráficos de crescimento de diversos países.

QUADRO 2 - PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DAS CURVAS DE CRESCIMENTO EM SÍNDROME DE DOWN continua

AUTOR/ANO	PAÍS	n	CURVA	FAIXA ETÁRIA	PESO	ESTATURA	PC	COMENTÁRIOS
Cronk, 1978	USA	90	P	0-3a	Sim	Sim	Não	A média dos pesos e comprimentos no nascimento da população com SD foi em torno de -0,5 desvio padrão (DP) em relação à população geral americana. Por volta de 36 meses, os valores médios de estatura/comprimento e peso ficaram respectivamente em torno de -2 e de -1,5 DP. A velocidade de crescimento foi mais reduzida nos primeiros dois anos
Cronk *et al*., 1988	USA	730	P	1m-18a	Sim	Sim	Não	Recomendada pelo Center for Disease Control and Prevention (CDC). Exclui mosaico. Comparou as pessoas com e sem cardiopatia congênita, confrontando dados com população americana em geral. As meninas (-1,5 a -3,0DP) e os meninos (-2,0 a -4,0) americanos com SD apresentaram uma estatura média menor em relação à população geral. No final da infância foi observada tendência ao sobrepeso/obesidade.
Piro *et al*., 1990	Itália	382	M e DP	0-14 anos	Sim	Sim	Sim	Excluiu mosaico, doenças cardíacas congênitas, doença celíaca, malformações gastrointestinais, diabetes melito, leucemia, talassemia e hipotireoidismo
Cremers *et al.*, 1996	Holanda	284	P	0-20 anos	Sim	Sim	Não	A partir de dados dos autores e dos registros do Youth Health Service, com exclusão alguma enfermidade associada informada pelos pais por telefone se possuía doença celíaca, hipotireoidismo, cardiopatia ou outra enfermidade. Em relação à altura, as crianças com SD (SD) apresentaram déficit em torno de -1,6/-2,0 DP, comparada às crianças sem SD desse país. Uma tendência ao sobrepeso/obesidade foi observada no final da adolescência
Toledo *et al*., 1999	França	105	P	0-15 anos	Sim	Sim	Sim	As crianças são menores (-1,6/-2,0 DP) do que as crianças holandesas sem a síndrome. Já em relação ao peso, elas eram mais pesadas do que as da população geral. As curvas foram expressas em percentis e construídas com medidas de peso e estatura. Foram excluídos os portadores de doenças cardíacas com quadro clínico de insuficiência cardíaca congestiva e outras doenças, mas não há detalhamento sobre as mesmas
Mustacchi, 2002	Brasil	174	P e DP	0-8 anos	Sim	Sim	Sim	Comparação de dados da população brasileira com tabela de Cronk. Estatura final -1,0/-2,0 DP, maior de 5 anos: -3,0 DP.
Styles *et al*., 2002	UK e Irlanda	1089	P	0-18 anos	Sim	Sim	Sim	Há tendência de sobrepeso da infância até os 14 anos. Cerca de 30% das crianças aos 10 anos possuem IMC superior ao P91 e 20% da população geral encontra-se acima do P98.

QUADRO 2 - PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DAS CURVAS DE CRESCIMENTO EM SÍNDROME DE DOWN conclusão

AUTOR/ANO	PAÍS	n	CURVA	FAIXA ETÁRIA	PESO	ESTATURA	PC	COMENTÁRIOS
Myrelid *et al*., 2002	Suécia	354	M e DP	0-18 anos	Sim	Sim	Sim	Excluiu os que usavam hormônio de crescimento.Os meninos chegam à estatura final; aos 16 anos e as meninas aos 15.
Kimura *et al*., 2003	Japão	85	M e DP	0 até estatura final	Sim	Sim	Sim	Excluídas cardiopatias congênitas tem altura final -2,8/-3,0 DP em relação à população geral.
Meguid *et al*., 2004	Egito	350	P	0-3 anos	Sim	Sim	Não	Incluiu cardiopatias congênitas moderadas. Estatura final no -1,6/3,5 DP em relação à população em geral.
Tuysuz; Goknar; Ozturk, 2012	Turquia	1726	P e DP	0-18 anos	Sim	Sim	Sim	O estirão feminino começa um ano antes com duração mais curta e velocidade de crescimento inadequada com altura final foi de -3,06 SD para os padrões turcos. Embora a idade de início do estirão de crescimento puberal e sua duração dos meninos é semelhante à população geral, a velocidade de crescimento inadequada e a altura final de -2,56 DP para os padrões turcos. Os valores de peso finais são semelhantes à população geral.
Su *et al*., 2014	China	425	M e DP	0-14 anos	Sim	Sim	Sim	A média de estatura ao nascimento foi de 49,8 cm e aos 14 anos foi 146,7 cm para meninos e valores correspondentes para meninas eram 49.5 e 142.1 cm. O peso de nascimento foi de 3,0 kg para meninos e 2,9 kg para meninas. Aos 14 anos, 26% meninos (IMC> 22,6 kg/m^2 e 12% meninas (IMC> 23,3 kg / m (2) estavam acima do peso. A circunferência cefálica média ao nascer foi 32,8 cm para meninos e 32,0 cm para meninas. Crescimento lento foi mais evidente durante o primeiro ano de vida.
Zemel *et al*., 2015	USA	637	Escore z e DP	0-20 anos	Sim	Sim	Sim	Realizada pelo Down Syndrome Growing Up Study Group (DSGS). Longitudinal, inclui gráfico peso/estatura e IMC, comparações com outros gráficos (Cronk, Styles, CDC e WHO)
Aburawi *et al*., 2015	Emirados Árabes	182	P e DP	0-18 anos	Sim	Sim	Sim	As crianças com SD foram significativamente mais baixas e mais pesadas do que aquelas sem SD. Sobrepeso e obesidade são bastante comuns em crianças com SD ≥10 anos de idade. Prevalência de 32% de sobrepeso e 19% de obesidade de 10 a 13 anos.

FONTE: O autor (2016)

Os gráficos específicos de crescimento para crianças e adolescentes com SD de Cronk (1988) ficaram até 2015 no *site* do *Center of Diseases Control and Prevention* dos Estados Unidos, quando foram substituídas pelos novos gráficos elaborados pelo grupo de estudo *Down Syndrome Growing Up* (ZEMEL *et al.*, 2015) e estão disponíveis para uso gratuito no endereço http://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/ downsyndrome/growth-charts.html.

2.9 MORTALIDADE NA SÍNDROME DE DOWN

A SD é uma alteração genética que contribui para uma expectativa de vida significativamente mais curta em comparação com a população em geral (UPPAL; CHANDRAN; POTLURI, 2015). Estudos recentes têm mostrado que a maioria dos indivíduos com SD não segue recomendações da Associação Americana Pediatria (FERGESON *et al*., 2009; JENSEN; DAVIS, 2013; SKOTKO; DAVIDSON; WEINTRAUB, 2013). A sua gestão médica tornou-se cada vez mais complexa (COHEN, 1999, 2006; VAN CLEVE; COHEN, 2006; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2011). Apesar disso as pessoas com SD estão vivendo gradativamente mais tempo, com expectativa de vida média de 60 anos (GLASSON; DYE; BITTLES, 2014).

Neste momento, pode haver mais de 210.000 pessoas com SD com 55 anos de idade nos Estados Unidos que têm necessidades significativamente aumentada de serviços devido a circunstâncias relacionadas com o envelhecimento normal e/ou patológico. De 1979 a 2003, a prevalência de nascimento de SD aumentou de 9,0 a 11,8 (31,1%) por 10.000 nascidos vivos em 10 regiões representativas dos Estados Unidos, em grande parte devido às mulheres que concebem após os 35 anos. Enquanto a longevidade em pessoas com SD melhorou apreciavelmente em um período tão modesto como 30 anos, o risco específico da idade para a mortalidade ainda é consideravelmente aumentada em comparação tanto com outras pessoas com deficiência intelectual como da população geral. O fenótipo é amplamente variável para um genótipo de trissomia simples em 95% dos casos. Alguns, mas não todos os sistemas do corpo, apresentam sinais de envelhecimento precoce ou acelerado, que pode ser devido tanto à herança genética como epigenética. Sabe-se atualmente que a evolução em longo prazo para as pessoas com SD não é tão

ameaçadora, com um grande número de pessoas com SD vivendo seus 60 ou 70 anos com poucos ou nenhum sinal da doença de Alzheimer, uma doença devastadora da memória, habilidades e personalidade. Cerca de 20% a 30% dos adultos mais velhos com SD podem nunca mostrar qualquer sinal, ou no máximo sinais leves, da doença de Alzheimer. Esse agravo tem sido estudado na SD, cuja investigação permitiu o começo do entendimento do efeito da epigenética no fenótipo e de como as intervenções epigenéticas podem alterá-lo (ZIGMAN, 2013).

A partir do banco de dados do Serviço Nacional de Saúde, de um milhão de pacientes internados no norte da Inglaterra, foram identificadas 558 pessoas com SD que foram comparadas com um grupo de controle equivalente em idade e sexo de 5580 pessoas. Apesar das comorbidades mais prevalentes em SD de hipotireoidismo (22,9%) e epilepsia (20,3%), as condições de maiores riscos relativos foram os defeitos septais e demência. Insuficiência respiratória, demência e pneumonia foram as comorbidades mais significativamente relacionadas com a mortalidade. No grupo controle, foram insuficiência respiratória, insuficiência renal e demência. A insuficiência respiratória é um fator de risco para a mortalidade na SD, sendo necessário avaliação minuciosa das pessoas com SD para garantir que as doenças tratáveis sejam bem geridas (UPPAL; CHANDRAN; POTLURI, 2015).

2.10 PESQUISAS EM ANDAMENTO SOBRE SÍNDROME DE DOWN

Pesquisas promissoras para melhorar a memória e a cognição dos pacientes com SD surgiram nos últimos anos depois do desenvolvimento de modelos animais com SD, o Ts65Dn (DAVISSON; SCHMIDT; AKESON, 1990). A memantina está sendo estudada por Alberto Costa após constatar resultados favoráveis com o modelo murino (COSTA, 2011; COSTA; SCOTT-MCKEAN; STASKO, 2008). Outros estudos neste sentido estão sendo conduzidos como por exemplo: fluoxetina que melhora alguns testes cognitivos por aumentar a neurogênese do hipocampo (CLARK *et al*., 2006; DELABAR, 2010); picrotoxina com melhora da memória do processo de reconhecer objetos (FERNANDEZ *et al*., 2007; RUEDA; FLOREZ; MARTINEZ-CUE, 2008; RUEDA *et al*., 2010) e xamoterol, receptor beta1 parcialmente agonista, que aumenta a norepinefrina cerebral para melhorar a aprendizagem (SALEHI *et al*., 2009).

Pela variação fenotípica, a grande frequência e seus agravos biológicos, sociais e ambientais, as pessoas com SD constituem um amplo campo de pesquisas. Atualmente pesquisas buscam elucidar se existem fármacos para melhorar o aprendizado, a cognição e a memória tais como:

- Donepezil (inibidor da acetilcolinesterase) – Eisai, Japão;
- Memantina (é um antagonista do receptor de glutamato (N-methyl-D-aspartato) – Colorado, Estados Unidos;
- Pentilenotetrasol (antagonista dos receptores de GABA) – *Balance Pharmaceuticals*, Austrália;
- RG1662 (agonista inverso de receptores de GABA contendo a subunidade α5) – Roche, Estados Unidos e outros Países;
- ELND005 (estéreo-isômero do inositol que teoricamente neutraliza os oligômeros Aβ tóxicos de baixo peso molecular e prevenir agregação) – *Elan Corporation*, Estados Unidos;
- EGCG (polifenol encontrado em alta concentrações no chá verde e um inibidor razoavelmente específico da atividade da enzima DYRK1A – Espanha;
- Desenvolvimento continuado de muitos materiais didáticos e estudos sobre estratégias para educação (*Down Syndrome Education International*) - Reino Unido.
- Autismo, câncer, doença de Alzheimer, associadas à SD, além de estudos com ácido fólico e tiroxina pela Fundação Jérôme Lejeune e a Fundação Sisley d'Ornano - França.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de estudo observacional, analítico, transversal e retrospectivo.

3.2 LOCAL E PERÍODO

Este estudo foi conduzido no período de 2013 a 2016 no Ambulatório de Síndrome de Down do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

3.3 POPULAÇÃO FONTE

O Ambulatório de Síndrome de Down do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná é o primeiro ambulatório específico para SD da América Latina, sendo considerado referência nacional, assim como outros que foram criados posteriormente em São Paulo e Brasília. Funciona com equipe interdisciplinar com pediatras, psicólogos, assistentes sociais e dentistas. Os nutricionistas e as fonoaudiólogas fizeram parte da equipe até 2010. Atua desde 1997 com cerca de 4000 pacientes cadastrados e em atendimento periódico longitudinal. Tem como meta o atendimento de saúde integral da pessoa com SD e sua família. O atendimento seguiu protocolos internacionais até as *Diretrizes de Atenção à Pessoa com Síndrome de Down* do Ministério da Saúde em 2012, no qual houve participação do ambulatório na sua elaboração (PUESCHEL, 1990; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2011; BRASIL, 2012).

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão para o estudo foram ter cariótipo compatível com Síndrome de Down (trissomia simples ou regular, translocação ou mosaicismo) realizado no serviço ou externo e estar em acompanhamento pela equipe do Ambulatório de Síndrome de Down, informados a partir do Serviço de Informática do Hospital de Clínicas da UFPR.

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão para o estudo foram os pacientes atendidos de 1997 a 2003 no Ambulatório de Síndrome de Down, não informados pelo Serviço de Informática do Hospital de Clínicas, além daqueles que não estavam com o prontuários ativo.

3.6 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Foi realizada coleta de dados de 1207 prontuários de pacientes atendidos no período de 2004 e 2014 no Ambulatório de Síndrome de Down.

3.7 AMOSTRA E TÉCNICA DE AMOSTRAGEM

Foram selecionados para amostra todos os pacientes que foram atendidos de 2004 a 2014 no Ambulatório da Síndrome de Down que atendiam os critérios de inclusão e localizados no Serviço de Informática do Hospital de Clínicas com prontuário completo.

3.8 VARIÁVEIS DE ESTUDO

Foram coletados por meio de revisão de prontuários os seguintes dados que constituiram as variáveis do estudo:

- identificação, data de nascimento, idade na primeira consulta, de seus pais e do paciente no momento da pesquisa, procedência, escolaridade e ocupação dos pais, história mórbida familiar, uso de drogas lícitas e ilícitas na família, renda familiar
- antecedentes perinatais: acompanhamento pré-natal, tipo de parto, idade gestacional, medidas antropométricas ao nascer, exames de triagem, aleitamento materno.
- sinais fenotípicos e representação do cariótipo.
- antecedentes alimentares, índice de massa corporal, atividade física
- dados dos exames laboratoriais na evolução como hemograma, perfil lipídico, insulina basal, glicemia de jejum, dosagem de imunoglobulinas A, M, G e porção 3 do complemento (Ig A, Ig M, Ig G, C3, respectivamente).
- dados sobre a comunicação do diagnóstico para família, como quem comunicou, sentimentos e aceitação.
- desenvolvimento neuropsicomotor:
  - sentar sem apoio,
  - engatinhar (ou outras formas equivalentes como arrastar-se em decúbito ventral como soldado em trincheira, arrastar-se sentado com apoio de uma ou as duas mãos por distância superior a dois metros),
  - andar,
  - controle esfincteriano,
  - falar dissílabos,
  - falar frases,
  - conversação.
- início da estimulação precoce escola e inclusão escolar.
- doenças associadas.
- mortalidade.
- qualidade de vida.

3.9 PROCEDIMENTOS DE ESTUDO

O Ambulatório de SD atende conforme os protocolos específicos como as *Diretrizes de Atenção à Pessoa com Síndrome de Down* do Ministério da Saúde (BRASIL, 2012).

A avaliação do peso e estatura foi feita através dos gráficos de Cronk *et al*. (1988) de peso e estatura, de acordo com o sexo, para crianças e adolescentes com SD e através do gráfico do índice de massa corporal da Organização Mundial de Saúde (2007), usado também pelo Ministério da Saúde, que classifica como magreza extrema IMC abaixo do *z* escore -2, magreza entre o escore -2 e – 1, eutrofia entre o escore -1 e +1, sobrepeso entre +1 e +2 e obesidade acima de +2.

A alimentação foi classificada como adequada quando era constituída diariamente por alimentos de todos os grupos, cinco refeições diárias, em quantidade suficiente para idade e atividade, com ingesta de água nos intervalos das refeições. Erro alimentar foi a designação dada quando a quantidade foi exagerada ou insufiente e houve falta ou exagero de alimentos na maioria dos dias da semana.

A atividade física foi classificada em dois grupos: aqueles que praticavam até 300 minutos por semana e mais de 300 minutos por semana, de intensidade moderada a intensa, que é o mínimo recomendado para crianças e adolescentes, pela Organização Mundial de Saúde (2010).

A avaliação assistemática de qualidade de vida foi baseada na definição da Organização Mundial de Saúde (1995) como a percepção do indivíduo sobre sua posição na vida no contexto da cultura e dos sistemas de valores nos quais ele vive em relação a seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações, nas quais se utilizam como parâmetros: capacidade funcional, dor, estado geral de saúde, vitalidade, saúde mental, evolução, aspectos físicos, sociais e emocionais. Não foi usado o instrumento preenchido através das respostas dos pacientes e seus responsáveis. Foi avaliada nos pacientes após os 5 anos de idade, de acordo com os dados do prontuário, fornecidos pelo paciente ou seu familiar e observações registradas durante as consultas realizadas pela equipe do ambulatório e após discussão de cada caso. Para esse estudo considerou-se *qualidade de vida boa e ótima* quando o paciente teve bom desenvolvimento global, apresentava autonomia para atividades de vida diária (AVD, por exemplo, tomar banho sozinho) e atividades

de vida prática (AVP, como esperar ser apanhado na frente da escola ou efetuar pagamento no caixa eletrônico), estava bem inserido na sociedade, escola e/ou no mercado de trabalho. Foi considerado *qualidade de vida moderada ou ruim* quando o paciente apresentava atraso significativo do desenvolvimento, altos índices de dependência familiar, poucas oportunidades de inclusão ou habilidades sociais insuficientes.

3.9.1 Avaliação Laboratorial Dos Pacientes Com Síndrome De Down

Todos os exames laboratoriais foram realizados pelo Serviço de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

O perfil lipídico, glicemia de jejum e pressão arterial foram avaliados segundo à Primeira Diretriz de Prevenção da Ateriosclerose na Infância e Adolescência da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2013). A classificação dos valores do perfil lipídico está apresentada no Quadro 3 e dos níveis tensionais está no Quadro 4. A glicemia foi considerada desejável abaixo de 100.

QUADRO 3 - VALORES DE REFERÊNCIA LIPÍDICA PARA A FAIXA ETÁRIA DE 2 A 19 ANOS (MG/DL)

	DESEJÁVEL	LIMÍTROFE	ELEVADO	BAIXO
Colesterol total	Menor 150	150 – 169	Maior ou igual 170	
LDL colesterol	Menor 100	100 – 129	Maior 130	
HDL colesterol	Maior ou igual 45			Menor 45
Triglicerídeos	Menor 100	100 – 129	Maior ou igual 130	

FONTE: I Diretriz de Prevenção da Ateriosclerose na Infância e Adolescência da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2013).

QUADRO 4 - CLASSIFICAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

NOMENCLATURA	CRITÉRIO
Normal	PAS e PAD em percentis(1) < 90.
Pré-hipertensão	PAS e/ou PAD em percentis(1) > 90 e < 95 ou sempre que PA > 120/80mmHg
HAS estágio 1	PAS e/ou PAD em percentis(1) entre 95 e 99 acrescido de 5 mmHg
HAS estágio 2	PAS e/ou PAD em percentis(1) > 99 acrescido de 5 mmHg

FONTE: I Diretriz de Prevenção da Ateriosclerose na Infância e Adolescência da Sociedade

Brasileira de Cardiologia (2013). (1) Para idade, sexo e percentil de altura, em três ocasiões diferentes.

A dosagem sérica de imunoglobulinas A, M, G e complemento fração 3 foi realizada pela técnica de nefelometria. Foram utilizados os valores brasileiros de referência do Grupo Brasileiro de Imunodeficiências (BRAGID, 2005), considerando-se como elevados os valores acima de 90.º percentil e diminuídos os valores inferiores ao 3.º percentil para as imunoglobulinas A, G, M e inferiores ao 10.º percentil para os componente 3 do complemento por milímetro cúbico (Quadros 5, 6, 7 e 8)).

QUADRO 5 - VALORES DE REFERÊNCIA DE IMUNOGLOBULINA A NA POPULAÇÃO BRASILEIRA (MG/DL)

	3-6m	6-9m	9-12m	12-18m	18-24m	3-3,9a	4-4,9a	5-5,9a	6-7,9a	8-9,9a	10-11,9a	Adultos
P3	4	4	7	7	7	29	28	50	47	70	113	84
P10	4	7	7	7	7	35	40	64	66	98	150	99
P25	7	14	21	21	30	51	56	88	85	112	166	132
P50	16	30	38	48	55	68	85	124	127	153	192	179
P75	22	42	66	84	77	118	123	155	174	203	213	255
P90	27	73	83	130	149	142	215	191	267	311	248	354

FONTE: Grupo Brasileiro de Imunodeficiências (2005).

QUADRO 6 - VALORES DE REFERÊNCIA DE IMUNOGLOBULINA G NA POPULAÇÃO BRASILEIRA (MG/DL)

	3-6m	6-9m	9-12m	12-18m	18-24m	3-3,9a	4-4,9a	5-5,9a	6-7,9a	8-9,9a	10-11,9a	Adultos
P3	338	338	364	520	526	513	564	564	665	672	739	739
P10	338	365	425	586	586	651	616	616	680	680	793	793
P25	406	428	532	667	693	773	799	799	799	799	860	860
P50	491	540	711	746	820	838	892	892	892	892	986	986
P75	589	693	792	829	875	951	1051	1116	1100	1166	1182	1116
P90	698	764	918	875	951	1046	1318	1318	1465	1537	1475	1390

FONTE: Grupo Brasileiro de Imunodeficiências (2005).

QUADRO 7 - VALORES DE REFERÊNCIA DE IMUNOGLOBULINA M NA POPULAÇÃO BRASILEIRA (MG/DL)

	3-6m	6-9m	9-12m	12-18m	18-24m	3-3,9a	4-4,9a	5-5,9a	6-7,9a	8-9,9a	10-11,9a	Adultos
P3	25	30	37	47	40	43	58	59	49	67	65	81
P10	29	35	44	54	67	44	64	74	54	69	76	92
P25	32	47	51	78	76	73	87	86	75	80	82	103
P50	38	61	59	99	103	97	103	114	86	91	103	124

P75	42	73	78	113	126	120	138	133	120	114	125	155
P90	52	86	87	138	154	158	176	166	218	139	134	167

FONTE: Grupo Brasileiro de Imunodeficiências (2005).

QUADRO 8 - VALORES DE REFERÊNCIA DE COMPONENTE C3 DO COMPLEMENTO NA POPULAÇÃO BRASILEIRA (MG/DL)

CD3	CORDÃO	0-3m	3-6m	6-12m	1-2 a	2-6 a	6-12 a	12-18 a	19-44 a
P10	798	2438	1919	2156	1969	1515	1280	1161	844
P50	1532	3352	3404	3413	3209	2180	1845	1505	1331
P90	2994	5247	5368	5004	4392	3701	2413	2077	1943

FONTE: Grupo Brasileiro de Imunodeficiências (2005).

Os valores do hormônio tireoestimulante foram considerados normais entre 0,35 e 4,94 uUI/mL e a tiroxina livre entre 0,7 e 1,48 ng/dL.

3.9.2 Avaliação complementar

A avaliação sensorial periódica dos pacientes com SD é muito importante para que a estimulação global do desenvolvimento alcance seus objetivos na melhora da plasticidade cerebral. Por isso, os protocolos de atenção à pessoa com SD estabelecem avaliações oftálmicas e auditivas anuais na infância e adolescência e trianual na idade adulta, segundo as *Diretrizes de Atenção à Pessoa com Síndrome de Down* do Ministério da Saúde (BRASIL, 2012).

A audição pode ser avaliada pela audiometria, que depende de resposta subjetiva do paciente e, pelo BERA, exame do potencial evocado auditivo do tronco encefálico, que é um teste objetivo (não depende da resposta do paciente) e avalia a integridade funcional das vias auditivas nervosas (nervo auditivo) desde a orelha interna até o córtex cerebral. O exame é indolor e não invasivo com finalidade de determinar se existe ou não perda auditiva, precisar seu tipo e grau e estimar se a perda auditiva detectada na audiometria tonal é decorrente de uma lesão na cóclea, no nervo auditivo ou no tronco encefálico. Além disso, pesquisa a integridade funcional nas vias auditivas do tronco encefálico. É realizado após limpeza da pele atrás das orelhas e na testa com pasta abrasiva e são fixados eletrodos (com uma fita adesiva antialérgica) e colocados fones. O paciente fica deitado, o mais tranquilo

e relaxado possível, com os olhos suavemente fechados e recebe estímulo sonoro através dos fones. Sempre que o nervo auditivo e as estruturas do tronco encefálico forem ativados pelo estímulo sonoro, é gerada uma quantidade mínima de eletricidade que é captada pelos eletrodos, registrada no equipamento e interpretada pelo examinador. O paciente deve estar deitado o mais imóvel possível (para que não haja interferência no traçado do exame) ou estar dormindo, pois qualquer movimento interfere na resposta elétrica e inviabiliza sua interpretação. É indicado no diagnóstico precoce da perda auditiva na criança de qualquer idade, ou mesmo adultos, nas quais não tenha sido possível realizar uma testagem subjetiva confiável.

3.10 TABULAÇÃO E GERENCIAMENTO DE DADOS

Todos os dados dos pacientes que constituíram o grupo de estudo e grupo controle, dados do prontuário, fornecidos pelo paciente ou seu familiar e observações registradas durante as consultas realizadas pela equipe do ambulatório e após discussão de cada caso foram coletados e registrados exclusivamente pelo pesquisador. Posteriormente foram digitados em planilha eletrônica, conferidos e exportados para o *software* de estatística *Statistica* (Stasoft®), propriedade do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente.

O formulário da primeira consulta está apresentado no Anexo 2, onde constam os sinais clínicos avaliados na presente pesquisa. Nas demais consultas foram utilizadas folhas pautadas para registro das consultas visando à saúde integral.

3.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As medidas de tendência central e de dispersão estão expressas em médias e desvio padrão (média $\pm$ DP) para as variáveis contínuas de distribuição simétrica e em medianas, valores mínimo e máximo (mediana, mínimo – máximo) para as de distribuição assimétrica.

A estimativa da diferença de variáveis contínuas de distribuição normal foi realizada pelo teste paramétrico, teste t de *Student* e Anova, enquanto que para

variáveis de distribuição assimétrica, o teste não-paramétrico, teste de Mann-Whitney e Anova de Kruskal-Wallis.

A estimativa de diferença entre variáveis categóricas foi realizada pelos testes exato de Fisher e qui-quadrado de Pearson.

Para todos os testes foi considerado um nível mínimo de significância de 5% e poder de teste mínimo de 90%.

3.12 ÉTICA EM PESQUISA

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR, sob número 04542712.3.0000.0096 (Anexo 2).

3.13 MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA

A pesquisa foi realizada considerando as medidas de proteção, minimização de riscos, confidencialidade, responsabilidade do pesquisador e da Instituição, de acordo com o compromisso firmado com o Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná na ocasião de submissão do projeto.

3.14 FOMENTO PARA A PESQUISA

Esta pesquisa não recebeu fomento, porém contou com o apoio e participação com a equipe interdisciplinar do Ambulatório de Síndrome de Down do Hospital de Clínicas – UFPR, onde um profissional da saúde com experiência com análise de dados avaliou desde definição de cada dado da pesquisa e monitorou periodicamente os registros.

4 RESULTADOS

A amostra do estudo consistiu de 1207 pacientes com SD, sendo 667 (55,3%) do sexo masculino e 540 (44,7%) do sexo feminino, com idade na primeira consulta, em mediana, de 2,0 meses, variando de 0,0 a 11,0 meses (IC 95% = 0-9).

A distribuição dos pacientes por faixa etária está apresentada na Tabela 1.

TABELA 1 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DOS PACIENTES COM SD POR FAIXA ETÁRIA – HC/UFPR (2004-2014)

FAIXA ETÁRIA	n	%
0 a 5 anos	187	15,5
6 a 10 anos	442	36,6
11 a 20 anos	427	35,4
21 a 30 anos	98	8,1
31 anos ou mais	53	4,4

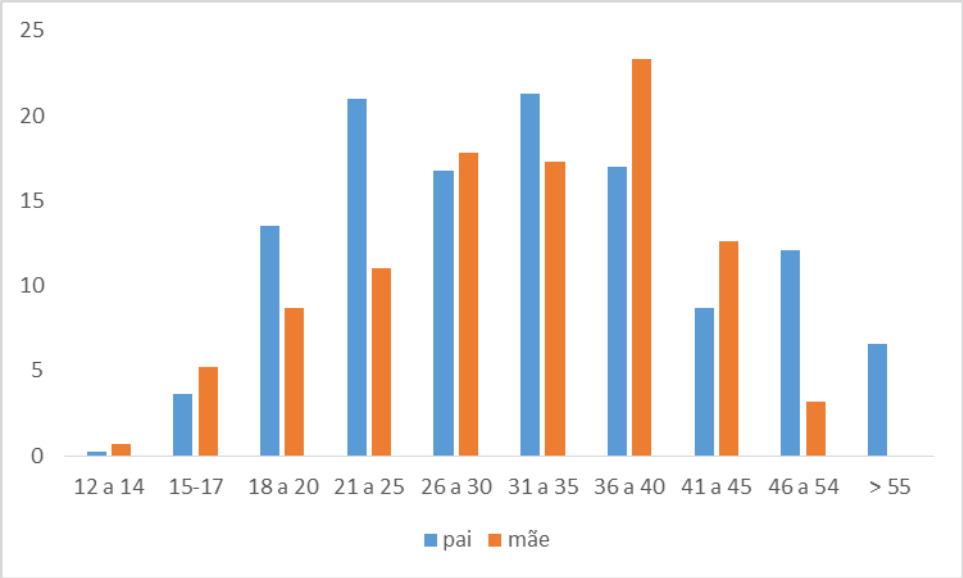
FONTE: O autor (2016).

4.1 PERFIL SOCIOECONÔMICO EDUCACIONAL E HISTÓRIA MÓRBIDA FAMILIAR

A idade da mãe no momento do nascimento do filho foi de 32,1± 8,6 anos, variando de 12 a 54 anos (IC 95% = 31,6 a 32,6) conforme está apresentado no Gráfico 1, onde também está a distribuição da idade do pai.

Na primeira consulta a idade da mãe foi de 35,0 ± 10,5 anos, variando de 14 a 83 anos (IC 95% = 34,4 a 35,6) e do pai na primeira consulta foi de 36,5 ± 10,9 anos, variando de 16 a 88 anos (IC 95% = 35,9 a 37,2), pois alguns pacientes chegaram para seu primeiro atendimento no ambulatório na idade adulta.

GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DA IDADE DAS MÃES E DOS PAIS DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN NO MOMENTO DO PARTO – HC/UFPR (2004-2014)



FONTE: O autor (2016).

A frequência de grau de instrução da mãe de nível fundamental, inicial, foi de 22,0%; de ensino fundamental, final, de 31,8%; de ensino médio de 33,0%; de ensino superior de 10,5% e de pós-graduação de 0,5%. Em 2,2% foi observado analfabetismo.

A frequência de grau de instrução da pai de nível fundamental, anos iniciais, foi de 20,0%; de ensino fundamental, final, de 32,7%; de ensino médio de 30,0%; de ensino superior de 7,9% e de pós-graduação de 0,7%. Em 1,7% foi observado analfabetismo.

A procedência dos pacientes foi Curitiba em 41,2%, região metropolitana em 29,9%, outros municípios paranaenses em 28,2% e 0,7% vieram de outros estados.

Quanto à ocupação, 542 (44,9%) das mães eram donas de casa, 661 (54,8%) exerciam uma profissão, 4 (0,3%) recebiam aposentadoria ou pensão. A maioria dos pais trabalhava (96,8%), apenas 10 (0,9%) estavam desempregados, 18 (1,6%) eram pensionistas e 8 (0,7%) eram aposentados.

Quanto à distribuição da renda das famílias dos pacientes, 22% recebiam um salário mínimo brasileiro mensal, 37,3% dois, 28,3% de três a cinco, 8,0% entre 6 a 10, 1,4% mais de 10 e era variável em 3,1%.

Na história mórbida familiar foi constatado 35,9% de hipertensão arterial ou cardiopatia, 23,2% de diabetes mellitus, 11,1% de doença oncológica, 16,4% de

transtorno mental, 3,1% de epilepsia, 7,1% de alguma deficiência intelectual. Em 101 (8,4%) famílias havia recorrência de SD e em três delas eram irmãos: em uma havia três irmãos, demais dois irmãos (trissomia simples), sendo gemelar em uma. Um menino tinha três tios e uma prima com SD.

A mãe tinha falecido em 15 (1,3%) casos, 14 (1,2%) eram casos de adoção e 4 (0,3%) viveram em instituição por alguns meses. A dependência de álcool foi observada em 55 (4,9%) famílias, estando envolvido na maioria das famílias o pai (49 – 89%), seguido de irmãos, avôs e mães. O uso indevido de drogas ilícitas foi observado em 19 famílias (1,7%), sendo o pai o maior responsável em 12 casos, seguido do irmão em 4 casos, depois a mãe isolada ou casal.

4.2 CARACTERÍSTICAS PERINATAIS, NEONATAIS, SINAIS FENOTÍPICOS E CARIÓTIPO DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN

As mães dos pacientes com SD eram primigestas em 18,6% dos casos e multigestas em 81,4%. O acompanhamento pré-natal aconteceu em 1123 (94,8%) casos e 153 (12,7%) nasceram antes de completar 37 semanas de gestação. O tipo de parto foi normal em 633 (52,8%) gestantes e cesárea em 567 (47,2%). Ocorreram um até nove abortos na história obstétrica das mães dos pacientes com SD em 247 (20,7%) casos.

A média do peso de nascimento foi de 2839,85 $\pm$ 542,6 gramas. Na Tabela 2 está apresentada a distribuição dos casos de acordo com as faixas de peso de nascimento. A média da estatura ao nascer foi 47 $\pm$ 2,7 cm e do perímetro cefálico foi 33 $\pm$ 1,8 cm.

TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN POR FAIXAS DE PESO DE NASCIMENTO - HC/UFPR (2004-2014)

PESO DE NASCIMENTO	n	%
Menor de 1000 g	5	0,6
> 1500 g e < 2000 g	17	2,1
> 2000 g e < 2500 g	51	6,2
> 2500 g e < 3000 g	201	24,3
> 3000 g e < 3500 g	434	52,6
> 3500 g e < 4000 g	108	13,1
> 4000 g	9	1,1

FONTE: O autor (2016).

O aleitamento materno ocorreu em 908 (75,2%) casos com mediana de 6,0 meses, variando de 1,0 a 48,0 meses (IC 95% = 1-19). Foram amamentadas até 6 meses de idade 655 (54,3%) crianças. Na Tabela 3 está apresentada a distribuição dos pacientes com SD em relação ao tempo de aleitamento materno.

TABELA 3 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN POR TEMPO DE ALEITAMENTO MATERNO – HC/UFPR (2004-2014)

TEMPO DE ALEITAMENTO	n	%
Não amamentou	299	24,8
< 3 meses	298	24,7
> 3 e < 6 meses	199	16,5
> 6 e < 12 meses	229	19,0
> 12 e < 24 meses	151	12,5
> 24 meses	31	2,6

FONTE: O autor (2016).

O resultado do teste do pezinho foi informado para 1164 (96,4%) pacientes com SD e estava alterado em 11 casos (0,9%). O teste do olhinho foi realizado em 1168 (96,7%) e estava alterado em 26 (2,1%); e 86 (7,1%) tiveram o teste da orelhinha alterado, mesmo após o segundo teste realizado quando o primeiro é alterado.

A representação de cariótipo mais encontrada foi a trissomia simples ou regular em 1139 (94,5%) casos seguido da translocação em 32 (2,6%) e mosaicismo em 28 (2,3%). A trissomia simples aconteceu associada a outra anomalia genética em 8 (0,6%) vezes, sendo a síndrome de Klinefelter a mais comum.

Os sinais fenotípicos assinalados no formulário da primeira consulta no Ambulatório de SD estão apresentados na Tabela 4.

TABELA 4 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DOS SINAIS FENOTÍPICOS NOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN – HC/UFPR (2004-2014)

SINAL FENOTÍPICO	n	%
Fenda palpebral oblíqua para cima	1157	97,5
Epicanto	942	79,3
Ponte nasal achatada	924	77,8
Aumento distância entre 1º e 2º pododáctilos	791	66,6
Pescoço curto	729	61,4
Diástase de reto	641	54,0
Clinodactilia	625	52,6
Pele seca	529	44,5
Prega plantar	520	43,8
Sopro	469	39,4
Protrusão da língua	442	37,2
Implantação baixa de cabelo	381	32,1
Braquicefalia	378	31,8
Implantação baixa das orelhas	373	31,4
Gordura cervical posterior	359	30,2
Hipotonia	337	28,4
Cabelo fino	336	28,3
Prega palmar única unilateral	311	26,2
Prega palmar única bilateral	274	23,1
Palato ogivoide	271	22,8
Orelha pequena	264	22,2
Braquidactilia	264	22,2
Hipertelorismo mamário	233	19,6
Hérnia umbilical	233	19,6
Sinófris	182	15,3
Língua geográfica	157	13,2
Conjuntivite	106	8,9
Pescoço alado	91	7,7
Má formação de pavilhão auricular	76	6,4
Nistagmo	35	2,9
Sindactilia	29	2,4
Catarata	22	1,8
Criptorquidia	21	1,8

FONTE: O autor (2016).

4.3 COMUNICAÇÃO DO DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE DOWN PARA A FAMÍLIA

As mães souberam do diagnóstico de SD, ou mesmo a sua confirmação nos casos de diagnóstico pré-natal, no momento do nascimento em 1031 (85,4%) casos, 25 (2,1%) no transcorrer do primeiro dia de vida, 12 (1,0%) no segundo dia e 139 (11,5%) após a alta hospitalar.

O diagnóstico pré-natal, geralmente por meio de exames invasivos como amniocentese e biopsia de vilo corial após ter sido detectada aumento da transnucência

nucal na ecografia obstétrica, ocorreu em 39 (2,9%) casos com idade materna menor de 35 anons em 20 casos e maior em 19 casos. Trinta (85,7%) desses genitores que receberam o diagnóstico pré-natal relataram boa aceitação. Em 23 (1,9%) casos ocorreu o relato do ecografista de alguma característica relacionada à SD que não foi investigada.

A comunicação do diagnóstico de SD foi dada para mãe sozinha em 56,8% dos casos (n = 664), o pai estava junto da mãe em 37,2% (n = 435), mãe com outro familiar em 35 casos (3,0%) e o pai, sozinho ou acompanhado de outro familiar recebeu a notícia antes da mãe em 27 casos (2,3%).

A comunicação da SD foi feita pelo pediatra na maior parte dos casos (995 ou 85,1%), pelo obstetra em 98 casos (8,4%), por outros profissionais da saúde como médico da unidade de saúde ou de um pronto atendimento, enfermeiros, geneticistas, cardiologistas, neuropediatras, assistentes sociais, psicólogos em 54 (4,6%), pelos ecografistas em 15 casos (1,3%) e por amigos, profissionais da educação, vizinhos ou familiares em sete casos (0,6%). Em 38 (3,1%) casos não foi identificado quem fez a comunicação. Em alguns prontuários foram encontrados registros com termos e expressões inadequadas como "mongolismo", "não vai andar", "não vai falar", "não vai aprender", que mostram o despreparo de alguns profissionais para transmitir o diagnóstico.

Os sentimentos vivenciados pelos pais após receber o diagnóstico da SD estão apresentados na Tabela 5 e a aceitação do diagnóstico de SD pela família está na Tabela 6. A aceitação da família é a percepção do modo de lidar decorrente do entendimento da SD.

TABELA 5 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DOS SENTIMENTOS DOS PAIS DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN APÓS COMUNICAÇÃO DO DIAGNÓSTICO – HC/UFPR (2004-2014)

SENTIMENTOS DOS PAIS	n	%
Choque	668	57,0
Dúvida	177	15,1
Tristeza	127	10,8
Normal	74	6,2
Preconceito	55	4,7
Preocupação	38	3,2
Vários sentimentos associados	19	1,6
Raiva/ansiedade	14	1,2
Aliviada: era só SD	01	0,1

FONTE: O autor (2016).

TABELA 6 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DA ACEITAÇÃO DO DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE DOWN PELA FAMÍLIA – HC/UFPR (2004-2014)

ACEITAÇÃO DA FAMÍLIA	n	%
Boa	872	72,2
Regular	200	16,6
Boa da mãe e má do pai	42	3,5
Ótima	13	1,1
Má da mãe e boa do pai	3	0,2

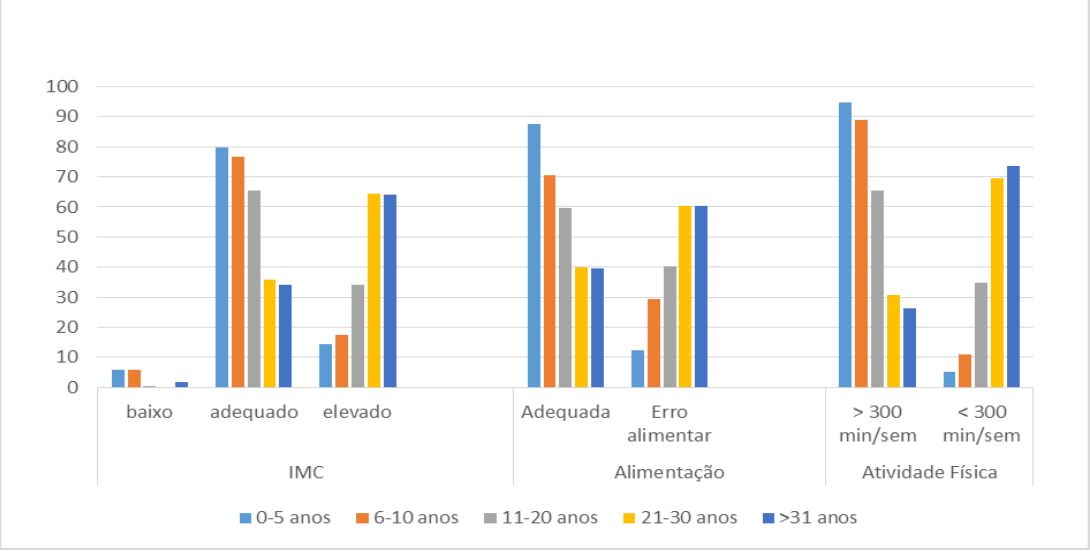
FONTE: O autor (2016).

4.4 ESTADO NUTRICIONAL, HÁBITOS ALIMENTARES E ATIVIDADE FÍSICA DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN

A alimentação foi adequada em 791 (65,5%) dos pacientes com SD. O estado nutricional estava adequado em 821 (68,0%), sobrepeso foi visto em 118 (9,8%), obesidade 229 (18,9%) e magreza em 39 (3,2%).

Quanto à atividade física, 893 (74,0%) pacientes com SD faziam mais do que 300 horas semanais e 314 (26,0%) menos. Observou-se aumento do IMC, do erro alimentar e da frequência de atividade física inferior a 300 horas semanais com o aumento de idade, após a adolescência intermediária ($p < 0,001$) (Gráfico 2).

GRÁFICO 2 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN EM FAIXA ETÁRIA SEGUNDO O ÍNDICE DE MASSA CORPORAL, QUALIDADE DE ALIMENTAÇÃO E TEMPO SEMANAL DE ATIVIDADE FÍSICA - HC/UFPR 2004-2014



FONTE: O autor (2016).
NOTA: TESTE QUI-QUADRADO DE PEARSON; $p < 0,001$

A glicemia de jejum foi menor de 100mg/dL em 259 (72,3%) pacientes e maior em 99 (27,6%), a partir da adolescência intermediária. O perfil lipídico dos pacientes com SD está apresentado na Tabela 7.

TABELA 7 – DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DO RESULTADO DO PERFIL LIPÍDICO DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN – HC/UFPR (2004-2014)

	DESEJÁVEL		LIMÍTROFE		ELEVADO		BAIXO	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Colesterol total (n=314)	113	36,0	85	27,1	116	36,9		
LDL colesterol (n=249)	133	53,4	75	30,1	41	16,5		
HDL colesterol (n=302)	197	65,2					105	34,8
Triglicerídeos (n=305)	165	54,1	83	27,2	57	18,7		

FONTE: O autor (2016).

Os níveis de trigicerídios, HDL colesterol, glicemia de jejum e insulina não foram significativamente alterados entre os pacientes com SD eutróficos e com índice de massa corporal elevado, enquanto houve diferença significativa dos níveis do colesterol total e LDL colesterol ($p < 0,001$).

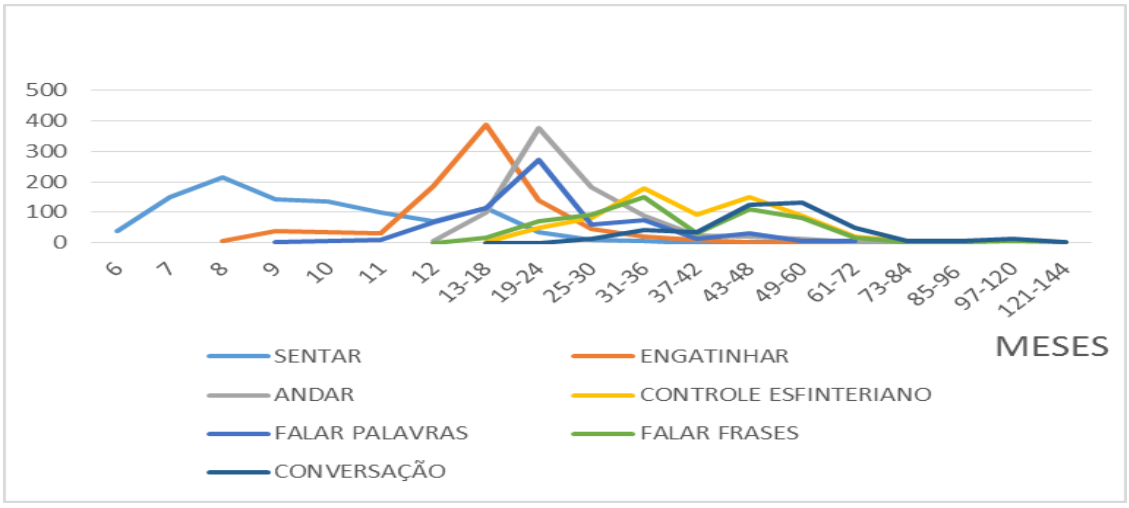
4.5 DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN

A estimulação precoce com fisioterapia, psicologia, fonoaudiologia e terapia ocupacional foi iniciada em 141 (12,5%) crianças no primeiro mês de vida, até o terceiro mês em 665 (59,1%), até o sexto mês em 914 (81,2%), até um ano de vida em 1037 (92,2%) e 31 (2,7%) não receberam nenhuma estimulação. Apenas 92 (7,6%) fizeram esse acompanhamento em clínicas, enquanto 1101 (94,1%) em escolas especiais.

Quanto aos marcos do desenvolvimento, as crianças conseguiram sentar-se sem apoio em mediana com 9,0 meses, variando de 7,0 a 72,0 meses (IC 95% = 7,0 – 15,0); engatinhar em mediana com 15 meses, variando de 8 a 80 meses (IC 95% = 10,0 – 24,0); andar em mediana com 24 meses, variando de 11 a 108 meses (IC 95% = 18,0 – 36,0); controle esfincteriano em média com 42,4 $\pm$ 13,9 (IC 95% = 41,4 - 43,5), a falar dissílabos em mediana com 24 meses, variando de 6 a 120 meses (IC

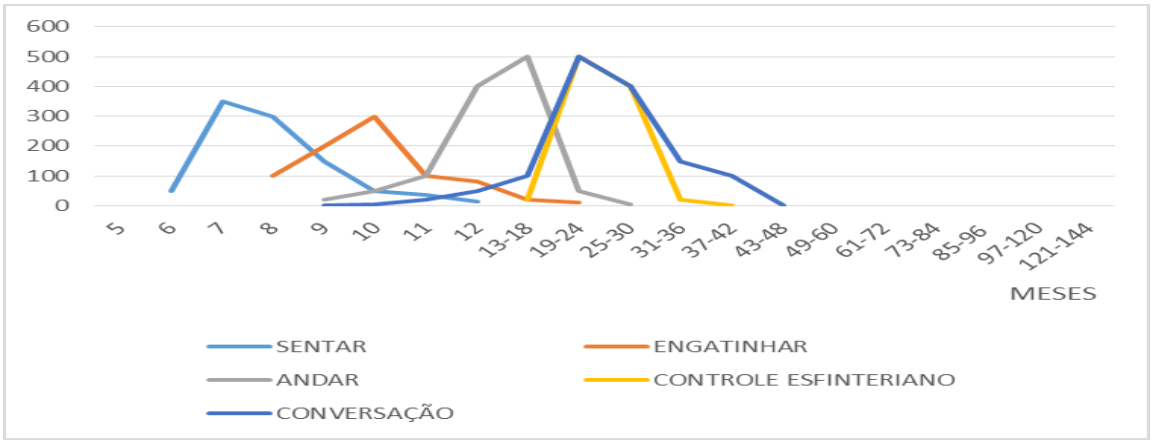
95% = 12,0 – 36,0); falar frases em mediana com 36 meses, variando de 6 a 360 meses (IC 95% = 24,0 – 60,0) e conversação em mediana com 48 meses, variando de 12 a 240 meses (IC 95% = 36,0 – 72,0). A distribuição desses marcos do desenvovimento dos pacientes com SD está apresentada no Gráfico 3. No Gráfico 4 está representado o desenvolvimento típico.

GRÁFICO 3 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN EM FAIXA ETÁRIA SEGUNDO MARCOS DO DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR - HC/UFPR



FONTE: O autor (2016).

GRÁFICO 4 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DOS PACIENTES COM DESENVOLVIMENTO TÍPICO EM FAIXA ETÁRIA SEGUNDO MARCOS DO DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR



FONTE: O autor (2016).

A maioria dos pacientes estava o ensino especial. O ensino regular foi frequentado por 389 (33,4%), porém 24 (6,2%) estavam em classe especial.

4.6 DOENÇAS ASSOCIADAS À SÍNDROME DE DOWN

A cardiopatia congênita esteve presente em 604 (50%) pacientes com SD, sendo 338 (55,8%) masculinos e 269 (44,5%) femininos. A cardiopatia mais comum foi comunicação interatrial em 254 (40,3%) casos, seguido do defeito de septo atrioventricular total em 91 (15,0%), comunicação interatrial e da comunicação interventricular em 63 (14,6%), comunicação interventricular em 77 (12,7%), persistência do canal arterial em 40 (6,6%), forame oval patente em 34 (5,6%), tetralogia de Fallot em 12 (2%) e outras cardiopatias em 8 (1,8%) (Tabela 8). Hipertensão pulmonar esteve presente em 57 (9,4%) dos casos. Do total, 150 (24,8%) pacientes foram submetidas à cirurgia cardíaca. A hipertensão arterial sistêmica foi detectada em 18 (5%) dentre 362 pacientes com sindrome de Down.

TABELA 8 - PREVALÊNCIA DE CARDIOPATIA CONGÊNITA EM 605 PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN – HC/UFPR (2004-2014) – HC/UFPR (2004-2014)

TIPO DA CARDIOPATIA	n	%
Comunicação interatrial	254	42,1
Defeito de septo atrioventricular total	91	15,1
Comunicação interatrial e interventricular	88	14,6
Comunicação interventricular	77	12,7
Persistência do canal arterial	40	6,6
Forame oval patente	34	5,6
Tetralogia de Fallot	12	2,0
Outras	8	1,3

FONTE: O autor (2016).

As alterações oftalmológicas apresentadas pelos pacientes com SD estão apresentadas na Tabela 10.

TABELA 9 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES OFTÁLMICAS OBSERVADAS NOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN – HC/UFPR (2004-2014)

ALTERAÇÃO OFTÁLMICA	n	%
Necessidade de óculos	434	36,0
Ceratocone	331	27,2
Catarata congênita	27	2,2
Obstrução ducto lacrimal	25	2,0
Estrabismo	22	1,9
Blefarite	10	1,2
Nistagmo	4	0,3
Catarata juvenil	2	0,2

FONTE: O autor (2016).

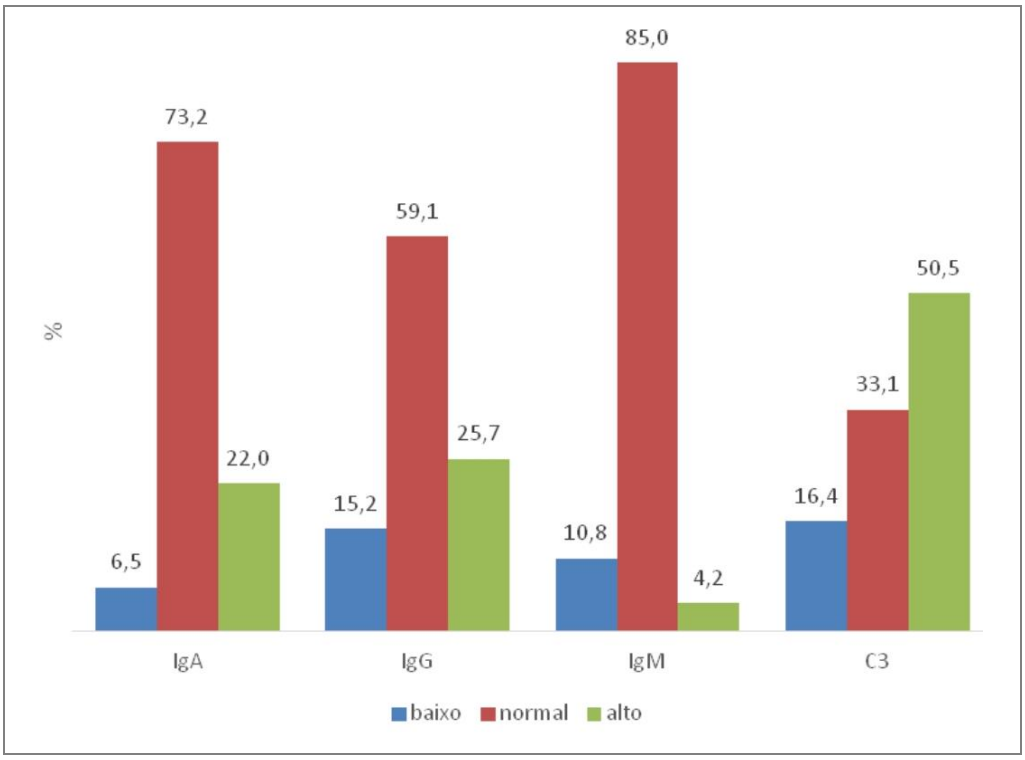
O teste da orelhinha este alterado em 86 (7,1%). O exame do potencial evocado auditivo do tronco encefálico (BERA) foi realizado em 1101 crianças no primeiro ano de vida e evidenciou perda auditiva em 218 (19,8%) e na evolução em 215 de 1021 exames (21,0%). A audiometria esteve alterada em 64 de 994 exames (6,4%) casos. Adenotonsilectomia foi realizada em 308 (25,5%) pacientess e 169 (14,0%) necessitaram de tubos de ventilação por otite serosa.

A perda auditiva ocorreu em 19,8% na amostra e apenas dois pacientes apresentaram perda neurossensorial profunda, decorrente de complicação de infecção invasiva no primeiro ano de vida, necessitando de tratamento intensivo por septicemia de origem pulmonar com necessidade de ventilação assistida e antibióticos de amplo espectro. Em 90% a causa da perda auditiva foi condutiva e melhorou com limpeza nasal com solução fisiológica sistemática, tratamento de eventual rinite alérgica, adenotonsilectomia e/ou colocação de tubos de ventilação no tímpano por otite média serosa.

Houve internação por infecção invasiva (pneumonia, meningite, septicemia) em 480 (39,8%) crianças. Dois (0,2%) pacientes apresentaram um quadro grave de septicemia grave por foco pulmonar, necessitando de ventilação mecânica com parâmetros elevados tendo desenvolvido bronquiolite obliterante. Um paciente possuia bronquiofonte direito anômalo. Cinco (0,4%) lactentes apresentavam laringotraqueomalácia que melhoraram espontaneamente no final do primeiro ano de vida.

Foram analisados os níveis das imunoglobulinas A, G, M e a terceira porção do complemento (Gráfico 5). Não foi encontrado correlação desses níveis com maior prevalência de infecções invasivas.

GRÁFICO 5 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DOS NÍVEIS SÉRICOS DE IMUNOGLOBINAS A, M E G E PORÇÃO 3 DO COMPLEMENTO DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN – HC/UFPR 2004-2014



FONTE: O autor (2016).
NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson; Ig A p=0,43; Ig G p=0,82; Ig M p=0,92; C3; p=0,74

Asma foi observada em 140 (11,6%) pacientes e rinite alérgica em 544 (56,6%).

A distribuição de frequência de alterações abdominais está apresentada na Tabela 10. Apenas 2 (0,2%) foram submetidos à cirurgia no trato urinário, 6 (0,5%) foram submetidos à orquipexia, sendo 3 (0,5%) postectomizados. Trinta e duas (2,6%) crianças com SD foram submetidas à cirurgia para correção de malformações do aparelho digestivo: 13 recém-nascidos devido à atresia duodenal, 8 por ânus imperfurado, 4 por pâncreas anular, 2 por megacólon congênito, 2 por atresia de esôfago, 2 por compressão esofágica por subclávia anômala e uma por membrana

duodenal. Apenas 5 (27,8%) dos pacientes com colelitíase foram submetidos à colecistectomia por videolaparoscopia.

TABELA 10 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DE ALTERAÇÕES ABDOMINAIS OBSERVADAS NOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN – HC/UFPR (2004-2014)

ALTERAÇÃO ABDOMINAIS	n	%
Constipação intestinal crônica	300	26,4
Verminose intestinal	135	12,1
Infecção urinária	126	10,4
Doença do refluxo gastroesofágico	87	7,2
Malformações de aparelho digestivo	32	2,6
Alterações no aparelho urinário	32	2,6
Alterações na endoscopia digestiva alta	19	1,7
Doença celíaca	18	1,4
Colelitíase	18	1,4

FONTE: O autor (2016).

A distribuição de frequência de alterações neuropsiquiátricas está apresentada na Tabela 11. Epilepsia foi observada em 27 (51,9%) do sexo feminino. Quanto à idade do início das crises: 19 nos primeiros cinco anos, 11 entre 6 e 10 anos, 11 na adolescência e 11 na idade adulta. Síndrome de West iniciou no primeiro ano de vida, sendo mais frequente no sexo feminino em 62,5%. Um menino tinha um quadro refratário e precisou de tratamento com ACTH. Aquelas que foram tratadas desde os primeiros espasmos recuperaram o seu desenvolvimento ao contrário daquelas cujo tratamento foi tardio. Dois casos de síndrome de Lennox-Gastaut foram detectados com bom controle com a medicação instituída. Nenhum paciente apresentou doença de Alzheimer.

Dos 11 pacientes com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, 9 usam medicação: 6 usam metilfenidato, 3 usam imipramina e um, risperidona. Dos 6 que tomam metilfenidato, metade associou outra medicação: dois usam risperidona e um, carbonato de lítio. Dois não usaram medicação, porque a psicoeducação e as estratégias educativas da família e do professor contribuíram para melhorar o quadro e propiciar o desenvolvimento.

TABELA 11 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS OBSERVADAS NOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN – HC/UFPR (2004-2014)

ALTERAÇÃO NEUROPSIQUIÁTRICA	n	%
Epilepsia	52	4,3
Transtorno do sono	91	7,8
Transtorno do espectro autista	75	6,4
Ansiedade	20	1,7
Síndrome de West	16	1,3
Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade	11	0,9
Transtorno de conduta	7	0,6
Depressão	5	0,4
Síndrome de Lennox-Gastaut	2	0,2
Transtorno desafiador opositor	2	0,2

FONTE: O autor (2016).

Problemas do sono foram relatados nas consultas em 369 (30,6%) casos, principalmente no primeiro ano de vida ou associados transtornos neuropsiquiátricos, predominando no sexo masculino em 56,9%. Persistiram com dificuldades no sono após o procedimento cirúrgico 31 (10%) pacientes, sendo 23 (74,2%) do sexo masculino, 12 (38,7%) com índice de massa corporal elevado, 23 (74,2%) apresentam rinite alérgica e 3 (9,8%) asma.

Na Tabela 12 estão apresentadas as alterações endódrinas observadas. As alterações tireoidianas foram as mais prevalentes.

TABELA 12 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS OBSERVADAS NOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN – HC/UFPR (2004-2014)

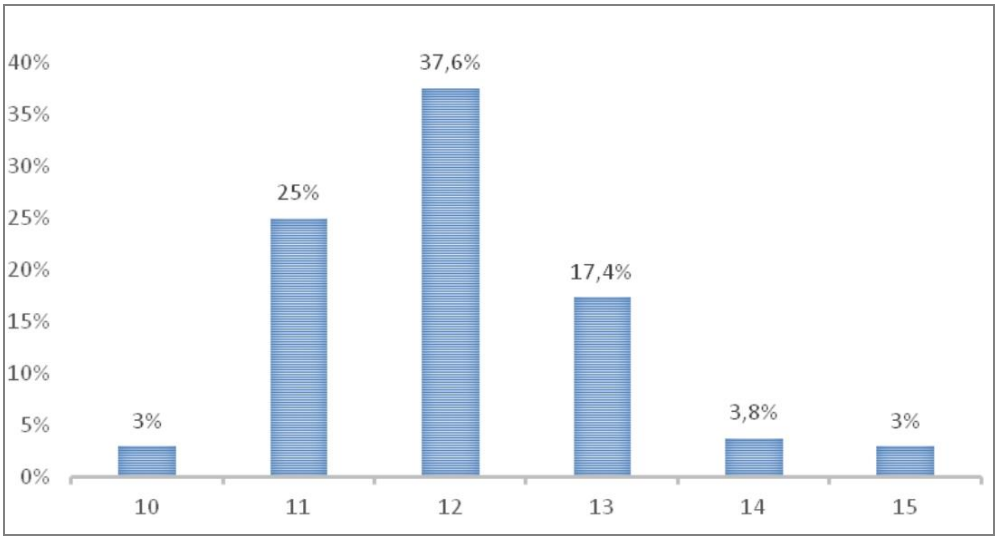
ALTERAÇÃO ENDÓCRINA	n	%
Tireóide	331	27,4
Hipotireoidismo adquirido	255	21,1
Hipotireoidismo subclínico	40	3,3
Hipertireoidismo	24	2,0
Hipotireoidismo congênito	12	1,0
Hashimototoxicose	3	1,2
Doença de Graves	7	0,6
Diabetes Mellitus	13	1,2
Diabetes mellitus tipo 1	2	0,2
Diabetes mellitus tipo 2	11	0,9
Puberdade Precoce	10	0,9

FONTE: O autor (2016).

Nenhum paciente usou hormônio de crescimento. Todos os pacientes com diabetes mellitus tipo 2 estavam com índice de massa corporal compatível com obesidade e síndrome metabólica diagnosticado na adolescência média, porém um foi na adolescência inicial.

Seis (0,5%) dos pacientes com puberdade precoce receberam bloqueio hormonal. A menarca ocorreu com maior frequência dos 11 aos 13 anos (Gráfico 6).

GRÁFICO 6 - DISTRIBUIÇÃO DA IDADE DA MENARCA NAS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN - HC/UFPR (2004-2014)



FONTE: O autor (2016).

Duas adolescentes foram submetidas à retirada de fibroadenoma mamário e outras duas à plastia de hipertrofia de pequenos lábios. Uma paciente foi mãe aos 33 anos de uma menina sem SD, com bom desenvolvimento psicomotor, frequenta a creche enquanto os pais trabalham e constituem uma família totalmente autônoma.

Na Tabela 13 estão apresentadas as alterações hematológicas registradas. Anemia foi a principal alteração encontrada. Ocorreram 4 (20%) óbitos por causa de leucemia. Apenas um paciente com síndrome mielodisplásica necessitou receber quimioterapia por sinais de hipervicosidade com hepatoesplenomegalia com comprometimento respiratório com mais de 50.000 blastos.

TABELA 13 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS OBSERVADAS NOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN – HC/UFPR (2004-2014)

ALTERAÇÃO HEMATOLÓGICA	n	%
Anemia	232	21,0
Leucopenia	44	4,0
Plaquetopenia	11	1,0
Leucemia mieloide aguda	8	0,7
Leucemia linfocítica aguda	6	0,6
Síndrome mielodisplásica	3	0,3
Leucemia megacariocítica	1	0,1
Leucemia promielocítica	1	0,1

FONTE: O autor (2016).

Foi observado duas crianças com tumor testicular de células germinativas, um caso de tumor cerebral, dois casos de carcinoma papilífero de tireoide. Todos os pacientes foram operados e obtiveram cura.

Todos os pacientes apresentaram alterações ortopédicas, sendo a principal o pé plano (Tabela 14).

TABELA 14 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES ORTOPÉDICAS OBSERVADAS NOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN – HC/UFPR (2004-2014)

ALTERAÇÃO ORTOPÉDICAS	n	%
Pés planos	1207	100,0
Alterações na coluna cervical*	3	35,0
Pés tortos congênitos	2,5	28,0
Agravos em um ou ambos joelhos	1,7	20,0
Outros**	0,5	8,0
Instabilidade atlantoaxial	0,5	6,0

FONTE: O autor (2016).

Nota: *Instabilidade atlantoaxial, hipoplasia de primeira vértebra cervical, defeito soldadura do arco posterior de sexta vértebra cervical, fusão da primeira e segunda vértebras cervicais, síndrome de Klippel-Feil.

** lombalgia, hálux valgo, episiólise de fêmur, pectus escavatus, monoartrite recorrente, sequela de artrite reumatoide e lesão obstétrica no plexo braquial

Dois pacientes com instabilidade atlanto-axial foram submetidos à artrodese vertebral cervical com bom resultado cirúrgico e evolução pós-operatória.

A distribuição de frequência das dermatoses de 838 casos foi confirmada pelo Serviço de Dermatopediatria do HC/UFPR (Tabela 15).

TABELA 15 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DAS DERMATOSES OBSERVADAS NAS PESSOAS COM SÍNDROME DE DOWN – HC/UFPR (2004-2014)

DERMATOSE	n	100%
Xerose	500	57,6
Ceratose pilar	230	26,5
Hiperceratose palmoplantar	103	11,9
Prurigo estrófulo	153	17,6
Sudâmina	79	9,1
Cutis marmorata	71	8,2
Dermatite seborreica	70	8,1
Foliculite	70	8,1
Nevos	50	5,8
Eritema malar	46	5,3
Dermatite seborreica	45	5,2
Onicomicose	35	4,0
Acne	33	3,8
Candidíase perineal	32	3,7
Pitiríase alba	25	2,9
Mancha mongólica	23	2,6
Impetigo	21	2,4
Alopecia	20	2,3
Telangiectasia	19	2,2
Líquen	19	2,2
Efélides	18	2,1
Queilite angular	15	1,7
Micose superficial	15	1,7
Mancha café com leite	14	1,6
Dermatite de fralda	14	1,6
Livedo reticular	13	1,5
Mancha salmão	13	1,5
Escabiose	12	1,4
Blefarite	10	1,2
Molusco contagioso	8	0,9
Acantose nigricans	8	0,9
Psoríase	7	0,8
Estrias	7	0,8
Miliária	7	0,8
Onicodistrofia	4	0,5
Vitiligo	3	0,3
Ictiose	3	0,3
Siringoma	2	0,2

FONTE: O autor (2016).

4.7 QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN

A qualidade de vida foi avaliada em 662 (54,9%) casos, maiores de 5 anos de idade. Foi observado que os pacientes tiveram ótima e boa qualidade de vida em 289 (43,6%). Dentre os casos de qualidade de vida moderada ou ruim, 108 (8,9%) pacientes apresentavam desenvolvimento satisfatório. Destes, não ocorreu melhor

evolução ou pela família em 22 (20,4%) ou escola em 86 (79,6%) sem oferecer melhores condições ou estratégias educativas mais adequadas.

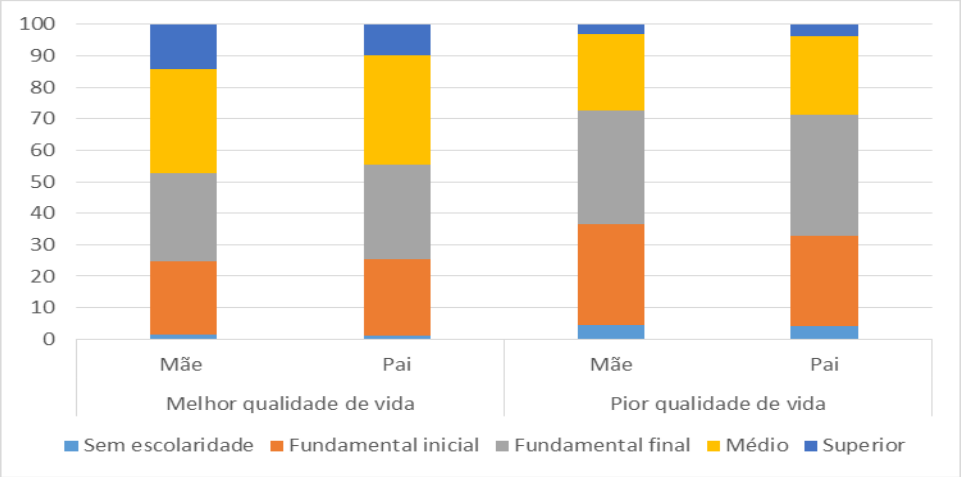
Os pacientes com SD do sexo feminino apresentaram diferença significativa na análise em relação à melhor qualidade de vida (p = 0,01).

O grupo que teve idade da primeira consulta mais precoce, em torno do 4º mês de vida, apresentou diferença significativa em relação ao grupo com idade mais tardia, no final do primeiro ano de vida (p < 001).

Não se observou diferença significativa na idade da mãe e do pai na primeira consulta em relação à qualidade de vida (p > 0,05).

Observou-se associação entre a maior escolaridade da mãe e do pai na qualidade de vida do paciente com SD (p < 0,001) (Gráficos 7).

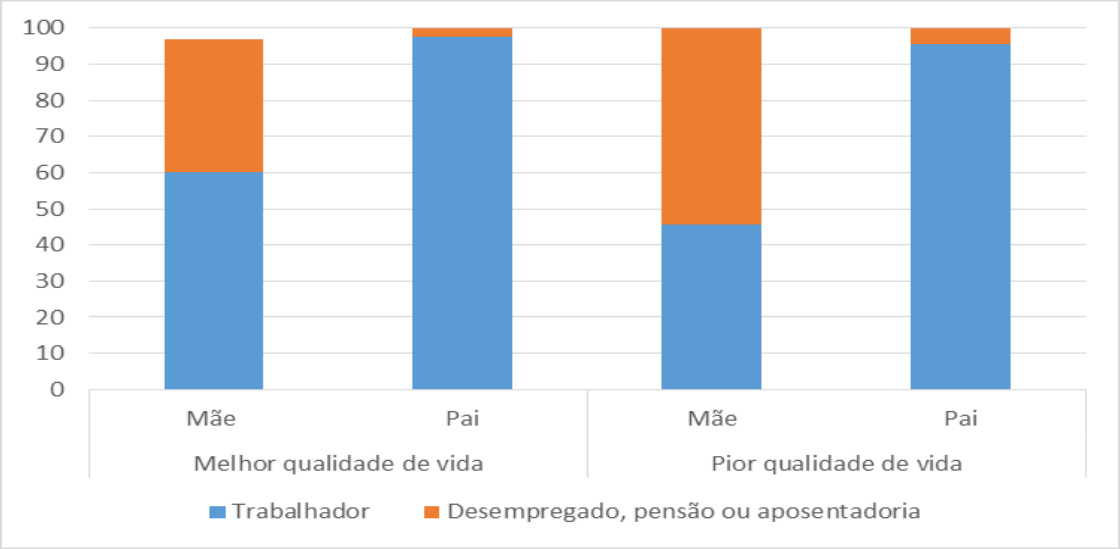
GRÁFICO 7 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DA ESCOLARIDADE DA MÃE E DO PAI DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN EM RELAÇÃO COM A QUALIDADE DE VIDA – HC/UFPR (2004-2014)



FONTE: O autor (2016).
NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson; p < 0,001.

Observou-se melhor qualidade de vida nos pacientes com SD do sexo feminino (p = 0,01) e quando as mães exerciam uma profissão (p < 0,001) e não se observou diferença quanto ao status do pai, desempregado, trabalhando, recebendo benefício previdenciário ou mesmo aposentado que está apresentado (p = 0,60) (Gráfico 8).

GRÁFICO 8 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DA PROFISSÃO DA MÃE E DO PAI DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN EM RELAÇÃO COM A QUALIDADE DE VIDA – HC/UFPR (2004-2014)



FONTE: O autor (2016).
NOTA: p<0,001 (mães) e p=0,60 (pais).

Na Tabela 16 estão apresentados os dados do perfil socioeconomio educacional de acordo com a qualidade de vida.

Observou-se, em relação às características gestacionais e perinatais, melhor qualidade de vida associada à realização de pré-natal ($p < 0,001$) e pior qualidade de vida associada à história familiar do uso de álcool ($p < 0,001$) e quando havia transtorno mental na família ($p = 0,02$). Não foi observada diferença quanto ao número de gestações ($p = 0,92$), peso de nascimento ($p = 0,5$), intercorrências com o recém-nascido, a idade gestacional no nascimento, Apgar no primeiro e quinto minutos (Tabela 17).

Não se observou diferença quanto aos exames auditivos. Observou-se diferença significativa na associação entre mosaicismo e qualidade de vida do paciente (Tabela 18).

TABELA 16 - PERFIL SOCIOECONÔMICO EDUCACIONAL DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN EM RELAÇÃO À QUALIDADE DE VIDA – HC/UFPR (2004-2014)

PERFIL SOCIOECONÔMICO EDUCACIONAL	QUALIDADE DE VIDA MODERADA E RUIM n = 289	QUALIDADE DE VIDA BOA E ÓTIMA n = 373	p
Sexo			
Feminino	39,8	52,6	**0,01**
Masculino	54,2	47,4	
Idade na 1.ª consulta (mediana – meses)	10	4,00	**< 0,001**
Idade da mãe na 1.ª consulta (média – anos)	37,3±11,8	36,5±9,8	0,3
Idade do pai na 1.ª consulta (média – anos)	38,7±12,6	38,1±10,8%	0,5
Procedência			
Curitiba	39,9	37,4	0,21
Região Metropolitana	30,4	30,4	
outros municípios	28,9	31,1	
Fora do Paraná	0,3	1,7	
Escolaridade dos pais			
Analfabeto	4,0	1,1	**< 0,001**
Fundamental anos iniciais	28,9	24,2	
Fundamental anos finais	38,4	30,0	
Ensino médio	24,9	34,8	
Superior	3,8	9,9	
Escolaridade das mães			
Analfabeto	4,4	1,4	**< 0,001**
Fundamental anos iniciais	32,1	23,3	
Fundamental anos finais	36,3	27,9	
Ensino médio	24,1	33,2	
Superior	3,1	14,2	
Trabalho - mães			
Lar	54,2	39,8	**< 0,001**
Profissional	45,8	60,2	
Trabalho - pais			
Não trabalham	2,5	3,3	0,6
Trabalham	95,6	97,5	

FONTE: O autor (2016).
NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson; p = 0,01 (sexo feminino); p < 0,001 (idade da 1ª consulta); escolaridade dos pais e das mães (p < 0,001), mãe exercia profissão (p < 0,001).

TABELA 17 - CARACTERÍSTICAS GESTACIONAIS E PERINATAIS DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN EM RELAÇÃO À QUALIDADE DE VIDA – HC/UFPR (2004-2014)

CARACTERÍSTICAS GESTACIONAIS E PERINATAIS	QUALIDADE DE VIDA MODERADA E RUIM n = 289	QUALIDADE DE VIDA BOA E ÓTIMA n = 373	p
Gestação única	19,4	13,9	0,92
Várias gestações	80,6	86,1	
Pré-natal			
Sim	89,9	96,0	**< 0,001**
Não	10,1	3,9	
Uso de álcool por familiar			
Sim	90,9	97,9	**< 0,001**
Não	9,1	2,1	
Transtorno mental na família			
Sim	21,7	14,9	**0,02**
Não	85,1	78,3	
Peso ao nascer (média)	2860,7±541,4	2832,7±559,7	0,5
Intercorrências com o RN			
Sim	42,9	45,3	0,76
Não	55,8	55,3	
Idade gestacional ao nascer			
<37 semanas	89,8	87,9	0,51
>37 semanas	10,2	12,1	
Apgar no primeiro minuto			
0 a 3	1,7	1,8	
4 a 6	13,4	12,5	0,51
7 a 10	84,9	85,6	
Apgar no quinto minuto			
<7	1,2	3,2	
>7	98,7	96,8	0,51

FONTE: O autor (2016).
NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson; p < 0,001 (pré-natal); p < 0,001 uso álcool por familiar); transtorno mental na família (p < 0,001).

TABELA 18 - EXAMES AUDITIVOS E CARIÓTIPO DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN EM RELAÇÃO À QUALIDADE DE VIDA – HC/UFPR (2004-2014)

EXAMES AUDITIVOS E CARIÓTIPO	QUALIDADE DE VIDA MODERADA E RUIM n = 289	QUALIDADE DE VIDA BOA E ÓTIMA n = 373	p
Exame otoacústico			
Normal	93,8	94,8	0,51
Alterado	6,2	5,2	
1.º BERA			
Normal	79,2	79,7	0,84
Alterado	20,8	20,3	
BERA seguimento			
Normal	77,5	77,4	0,94
Alterado	22,5	22,5	
Audiometria			
Normal	91,9	91,5	0,97
Alterado	8,0	8,4	
Cariótipo			
Trissomia regular	94,3	92,4	
Translocação	4,0	4,4	**0,01**
Mosaicismo	1,6	5,2	

FONTE: O autor (2016).
NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson; p < 0,01 (mosaicismo).

Os sentimentos dos pais após a comunicação do diagnóstico da síndrome de Down e a aceitação familiar não influenciaram na qualidade de vida (p > 0,05).

Observou-se diferença associação entre qualidade de vida e transtorno do espectro autista e (p < 0,001), epilepsia (p = 0,01), sobrepeso e obesidade (p < 0,001). Não se observou diferença com cardiopatia congênita (p = 0,12), realização de cirurgia cardíaca (p = 0,7), hipotireoidismo (p = 0,25), transtorno opositor desafiador (p = 0,8), transtorno de conduta (p = 0,23), síndrome de West (p = 0,1) e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (p = 0,77) (Tabela 19).

TABELA 19 – DOENÇAS ASSOCIADAS DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN EM RELAÇÃO COM À QUALIDADE DE VIDA – HC/UFPR (2004-2014)

DOENÇAS ASSOCIADAS	QUALIDADE DE VIDA MODERADA E RUIM n = 289	QUALIDADE DE VIDA BOA E ÓTIMA n = 373	p
Cardiopatia			
Ausente	46,9	53,3	0,12
Presente	53,1	46,7	
Cirurgia cardíaca			
Não realizou	86,6	13,4	0,7
Realizou	87,9	12,1	
Hipotireoidismo			
Ausente	68,6	31,7	0,25
Presente	73,0	27,0	
Autismo			
Ausente	87,1	12,9	<0,001
Presente	95,0	4,8	
Epilepsia			
Ausente	94,1	5,9	0,01
Presente	98,3	1,7	
TDHA			
Ausente	98,4	1,6	0,77
Presente	98,7	1,0	
Síndrome de West			
Ausente	97,3	2,7	0,1
Presente	99,3	0,7	
Transtorno de conduta			
Ausente	98,4	1,6	0,23
Presente	99,6	0,3	
Ansiedade			
Ausente	96,5	3,5	0,25
Presente	98,3	1,7	
Transtorno desafiador			
Ausente	99,5	0,5	0,8
Presente	99,3	0,7	
Estado nutricional			
Eutrofia	69,2	30,8	
Sobrepeso	87,2	12,8	**0,001**
Obesidade	89,6	10,4	

FONTE: O autor (2016).

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson; p < 0,01 (transtorno do espectro autista, epilepsia, sobrepeso e obesidade).

5 DISCUSSÃO

5.1 PERFIL SOCIOECONÔMICO EDUCACIONAL DA FAMÍLIA DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN

A relação entre os sexos foi a mesma do levantamento epidemiológico realizado na Inglaterra e País de Gales de 1,3% maior no sexo masculino, onde ainda foi observado relação entre homens e mulheres de 0,8 a 1 no caso de mosaicismo, como também em gêmeos discordantes para a trissomia 21 (MUTTON; ALBERMAN; HOOK, 1996). A taxa foi 1,2:1,0 entre indivíduos do sexo masculino e feminino nascidos entre 1978 e 2009 em estudo dinamarquês com 3.520 pacientes com SD (ZHU *et al*., 2013).

A primeira consulta foi em mediana com 2 meses neste centro de referência e a idade da mãe no momento de nascimento de aproximadamente 32 anos (26-40 anos), semelhante a outros estudos (RASMUSSEN *et al*., 2008; ROIZEN *et al*., 2014).

A procedência de Curitiba e Região Metropolitana em 70% devido ao fluxo do sistema de saúde. Constam somente estimativas sobre a incidência de síndrome de Down no Brasil (BRASIL, 2012).

A recorrência de SD observada de 9% maior que a esperada em outros estudos entre 1 e 2% nas famílias (STEINBERG *et al*., 1984; URUMOVA *et al*., 2012).

A análise do perfil econômico foi realizada nos anos em que o Brasil estava em uma fase de grande crescimento com 60% recebendo até 2 salários mínimo brasileiro e 38%, mais de 3 salários, porém pode haver variar em momentos de crise.

A frequência de grau de instrução da mãe e do pai observada foi de 60% de ensino fundamental final e médio, semelhante aos 8,2 a 10,3 anos de escolaridade média brasileira de 2014 do Observatório do Plano Nacional de Educação.

O nível socioeconômico e educacional dos cuidadores pode ser considerado fator de risco para todo o desenvolvimento, principalmente dos aspectos pragmáticos da linguagem de crianças com SD, pois a fala é um ponto forte para autonomia e aprendizado. Por isso, atenção especial deve ser dada a estas famílias durante o processo terapêutico fonoaudiológico. Independentemente do interlocutor, estas crianças são capazes de iniciar e manter a comunicação, através de meios e

funções de comunicação de uma maneira semelhante (KARMILOFF-SMITH et al., 2016; PORTO-CUNHA; LIMONGI, 2010; STARTIN *et al*., 2016).

5.2 CARACTERÍSTICAS PERINATAIS, NEONATAIS, SINAIS FENOTÍPICOS E CARIÓTIPO DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN

Na presente pesquisa a idade da mãe no momento do nascimento do filho foi de 32,1± 8,6 anos, variando de 12 a 54 anos (IC 95% = 31,6 a 32,6), que está entre a idade de maior paridade de 20 a 34 anos em 74,4% dos nascimentos vivos da população de um município brasileiro (GRAVENA *et al*., 2013). Do total de 18009 registros do Sistema de Informação de Nascidos Vivos, 12,0% eram nascidos vivos de mães adolescentes, 74,4% de mães adultas jovens e 2.454 (13,6%) de mães em idade tardia.

Nos Estados Unidos, no período de 1999 a 2003, a prevalência de SD ao nascer foi de 11,8 por 10.000 variando de 9,7 a 13,7, sendo quase 5 vezes maior entre os nascimentos de mães idosas (38,6 por 10000) do que entre os nascimentos de mães mais jovens (7,8 por 10 000) e quanto ao sexo, foi maior no sexo masculino (SHIN *et al*., 2009).

A prevalência de abortos na história obstétrica das mães dos pacientes com SD foi de 20,7%, considerada mais alta que o estimado mundialmente e no Brasil. Foi estimado que 35 abortos ocorreram anualmente por 1000 mulheres com idades entre 15-44 anos em todo o mundo em 2010 a 2014 (SEDGH *et al*., 2016). Em um estudo brasileiro constatou prevalência de 14% de aborto espontâneo para o país como um todo, baseado na Pesquisa Nacional sobre Demografia e Saúde de 1996 (CECATTI *et al*., 2010).

Apesar da Organização Mundial da Saúde recomendar que a taxa de cesariana não ultrapasse os 15%, o Brasil apresenta as mais altas taxas de cesarianas do mundo e ainda com frequência em ascenção, de 37,8% de todos os partos, em 2000, para 52,3%, em 2010. Na presente pesquisa foi constatado cesariana em 47,2%, dado semelhante aos 52,3% em 2010 segundo o Fundo das Nações Unidas para a Infância.

A prevalência de prematuridade (12,7%) foi semelhante à esperada da população brasileira de 11,7%, igual ao patamar de países de baixa renda, onde a

prevalência é de 11,8%. Segundo a OMS, em 2010, nasceram 15 milhões de crianças prematuras (abaixo de 37 semanas de gestação). O Brasil está na décima posição entre os países onde mais nascem prematuros. A prematuridade é a principal causa de morte de crianças no primeiro mês de vida, segundo dados do Ministério da Saúde (2012). Nos países de renda média o percentual é de 9,4%, segundo o relatório "Born too Soon", divulgado pela Organização Mundial da Saúde em 2012.

A média do peso de nascimento de 2839,85 ± 542,6 gramas encontrada no presente estudo foi menor que a média das curvas de crescimento da Organização Mundial de Saúde, cuja média varia de 3232,2 e 3346,4 gramas para meninas e meninos da população total, respectivamente.

A prevalência de baixo peso ao nascimento foi de 8,9% que se assemelha ao percentual de crianças da população total brasileira de 8%, em 2013, segundo o Fundo das Nações Unidas para a Infância. A taxa de nascidos com peso superior a 4000g (1,1%) foi menor.

Na Irlanda, crianças com SD apresentaram diferença significativa em comparação com a população de geral na idade gestacional ao nascer de 38 semanas contra 39,1 semanas, no peso de nascimento de 3119 g comparado a 3525 g, na paridade das mães maior de 4.17% versus 5% e média de idade materna de 33,6 anos versus 31 anos e em 33% maior ou igual a 36 anos (WEIJERMAN *et al.*, 2008).

Uma pesquisa australiana com 606 crianças com SD nascidos entre 1953-2010 constatou probalidade mais alta de terem mães com idade superior a 35 anos (32,7% para 13,4% das crianças sem SD), idade gestacional inferior a 37 semanas (23,8% para 7,9%), cesariana a parto normal (28,9% para 23,0%) e um peso de nascimento inferior a 2500 g (20,4% para 6,1%) (GLASSON *et al.*, 2016).

Para os bebês que nascem com SD o peso de nascimento médio de 37 a 42 semanas foi de 2970g (2115-3680) para meninos e 2930g (2100-3629) para meninas e a moda da idade de gestação foi de 38 semanas, duas semanas mais cedo do que para os bebês não afetados. Com 38 semanas de gestação eram apenas ligeiramente mais leves do que os bebês não afetados em 159g para os meninos e g para as meninas. No entanto, o déficit era muito maior (304g e 239g, respectivamente) na 40.ª semana de gestação. Em recém-nascidos com SD, há pouca evidência de restrição de crescimento antes de 38 semanas de gestação, por isso, até essa idade, foi indicado o uso dos gráficos de peso do Reino Unido e Organização

Mundial de Saúde. Posteriormente, pelo peso ao nascer ser inferior ao dos bebês não afetados, recomendaram os gráficos de crescimento específicos da SD (MORRIS *et al*., 2015).

Os recém-nascidos com SD pesam menos, são menores e têm um aumento da mortalidade no primeiro ano, especialmente se nasceram pequenos para a idade gestacional. Em comparação com os recém-nascidos na população geral, a prematuridade foi aumentada (21,1 vs. 6,3%) na idade gestacional de 32-36 semanas, neonatos do sexo masculino nascidos de termo foram 352,5 e 223,5 g mais leves e 1,5 e 1,4cm menor do que recém-nascidos na população geral e perímetro cefálico também foi de 1,4 e 1,5cm menor, respectivamente (HOFFMANN *et al*., 2016).

O aleitamento materno foi de 54,3%, menor que a observada nas capitais brasileiras, em 2008, segundo a Pesquisa Nacional de Prevalência de Aleitamento Materno nas Capitais e Distrito Federal do Ministério da Saúde, de 61%.

Em um estudo holandês, a porcentagem de mães que amamentaram uma criança com SD foi mais baixa (48%), apesar do conhecimento materno do efeito preventivo sobre a doença celíaca e infecções e seu valor terapêutico para fala e desenvolvimento da linguagem (WEIJERMAN; BROERS; VAN DER PLAS, 2013).

Um estudo portorriquenho constatou 80,8% das 26 mães tiveram 70,0% ou mais respostas corretas em um questionário sobre os benefícios da amamentação, 84,6% que decidiram não amamentar ou que interromperam precocemente a amamentação apontaram como a principal razão que o bebê apresentava problemas de sucção e 50,0% não foram liberadas para o alojamento conjunto durante a sua estadia no hospital (COLÓN et al., 2009).

5.3 ALTERAÇÕES DO CARIÓTIPO E FENÓTIPO DOS PACIENTES SÍNDROME DE DOWN

5.3.1 Fenótipo dos pacientes com síndrome de Down

Os sinais fenotípicos mais observados nos pacientes do presente estudo foram: fenda ou fissura palpebral oblíqua (97,5%), epicanto (79,3%), ponte nasal

plana (77,8%) e aumento da distância entre o primeiro e segundo pododáctilos (66,6%).

No Quadro 9 estão apresentados os sinais fenotípicos encontrados na amostra comparados com a pesquisa de Sureshbabu *et al*. (2011).

QUADRO 9 - COMPARAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DOS SINAIS FENOTÍPICOS NAS PESSOAS COM SÍNDROME DE DOWN EM PORCENTAGEM

SINAL FENOTÍPICO	BERMUDEZ (2015) n=1207	SURESHBABU (2011) n=95
Fenda palpebral oblíqua	97,5	83,2
Epicanto	79,3	93,7
Ponte nasal achatada	77,8	84,2
Aumento da distância entre o 1º e 2º pododáctilo	66,6	81,1
Pescoço curto	61,4	72,6
Diástase de reto	54,0	36,8
Clinodactilia	52,6	77,9
Pele seca	44,5	43,2
Protrusão da língua	37,2	52,6
Braquicefalia	31,8	90,6
Gordura cervical posterior	30,2	61,1
Cabelo fino	28,3	27,4
Prega palmar única unilateral	26,2	61,1
Hérnia umbilical	19,6	4,2

FONTE: O autor (2016).

Semelhante ao presente estudo, uma pesquisa realizada na Unidade de Terapia Intensiva da mesma instituição onde o Ambulatório da SD está inserido, as principais características da SD encontradas foram: fenda ou fissura palpebral oblíqua em 86,4%, epicanto em 83,3%, ponte nasal plana em 75,7% e diástase de reto abdominal em 68,%, observando diferenças dos achados quanto ao momento do exame da criança, ao nascimento e depois de um tempo variável no ambulatório (SILVA *et al*., 2015).

Na Índia, foi observado fissura palpebral oblíqua em 83,9%, anormalidades da orelha em 66,9% e dobra epicântica em 56,9% (KAVA *et al*., 2004).

Em outro estudo brasileiro as principais características foram fácies planas em 98,4%, braquicefalia em 98,2%, fissura palpebral oblíqua e ponte nasal plana, ambas com 93,5% (PAVARINO BERTELLI *et al*., 2009).

5.3.2 Representação do cariótipo

Na maioria dos casos (90-95%), a SD é causada por um cromossomo extra livre 21 (trissomia simples ou regular), o que geralmente resulta de não disjunção durante a meiose materna. Outras alterações citogenéticas que podem produzir SD incluem translocações robertsonianas (uma fusão cêntrica entre dois acrocêntricos, geralmente os cromossomos 14 e 21) e mosaicismo (em que apenas uma porção de células têm um cromossomo 21 extra), ocorrendo em cada 2 a 4% dos casos (MIKKELSEN *et al*., 1976; MUTTON; ALBERMAN; HOOK, 1996).

Semelhante a outros estudos, como a avaliação dos dados do registro de nascimentos de 1989 e 1993 na Inglaterra e País de Gales, no registro dos exames citogenéticos compatíveis com SD, foi constatado 95% de trissomia regular do 21, 4% translocação, principalmente robertsoniana t (14; 21) ou t (21; 21) e 1% mosaico. As associações entre trissomia livre 21 e anomalias cromossômicos estruturais nos nascimentos não foram mais comuns do que o esperado nesse grupo de recém-nascidos (MUTTON; ALBERMAN; HOOK, 1996).

Na Austrália Ocidental foram verificados 235 casos de SD e os estudos citogenéticos realizados em 222 indivíduos confirmaram que 95% dos casos foram devido à trissomia regular, 4% translocação e 1% mosaicismo (MULCAHY, 1979).

De 208 casos incluídos em um estudo da Irlanda do Norte, 197 (94,7%) apresentavam trissomia 21 completa, 8 (3,85%) mosaicismo e três (1,45%) foram translocação. Este estudo constatou a prevalência global mínima de cerca de 1 em 595 nascimentos, mais elevada do que anteriormente documentadas, e pode ser o resultado de maior incidência de casos de mosaicismo, que são muitas vezes sem características dismórficas e, portanto, mais difíceis de ter o diagnóstico de SD (DEVLIN; MORRISON, 2004).

De 3.530 pessoas com SD, 3.272 (92,7%) indivíduos foram classificados como trissomia do 21, 144 (4,1%) como SD resultantes de uma translocação robertsoniana e 114 (3,2%) como mosaicismo do 21. A mediana da porcentagem de células com trissomia 21 em pacientes com SD com mosaicismo foi de 60% (intervalo: 2-95%), mas esta informação estava disponível em apenas 24 de 114 pacientes. Cerca de 50% dos pacientes com trissomia simples do 21 e translocação robertsoniana

tinham defeitos cardíacos congênitos, enquanto que cerca de 25% com mosaicismo tinham defeitos cardíacos congênitos (ZHU *et al.*, 2013).

A sobrevida é maior para pacientes com SD com mosaicismo do que com outros cariótipos (SHIN; SIFFEL; CORREA, 2010; ZHU *et al*., 2013). Alguns estudos também sugerem que as crianças com mosaicismo têm um melhor desenvolvimento cognitivo do que aqueles com trissomia regular (ROSECRANS, 1968). Consistente com este resultado, verificou-se que estes pacientes atingem mais frequentemente o ensino superior, um emprego em tempo integral, casamento e paternidade/maternidade (ZHU *et al*., 2013).

De 1.998 pacientes com SD que nasceram na Dinamarca entre 1968 e 2007, 1.852 (92,7%) tinha trissomia regular, 80 (4%) translocações robertsonianas e 66 (3,3%) mosaicismo (Quadro 9).

De 1980 a 2007 foram coletadas informações sobre as condições sociais (educação, emprego, fonte de renda, estado civil, entre outras) por ligações telefônicas a partir um banco de dados dinamarqueses. Mais de 80% dos pacientes com SD com idade maiores de 18 anos frequentaram 10 anos de escola primária e cerca de 2% concluiu o ensino secundário ou pós-secundário. Cerca de 4% obteve um emprego em tempo integral, enquanto que os restantes recebiam benefícios do governo. Apenas 1 a 2% dos pacientes com SD eram casados ou tinham filhos, sem diferença entre os sexos. Mais pessoas com mosaico frequentaram o ensino secundário ou pós-secundário, tinha um emprego em tempo integral, se casaram, ou tiveram um filho (18%, 28%, 15% e 7%, respectivamente), em comparação com pessoas com SD por trissomia regular (1%, 2%, 1% e 1%, respectivamente). Estes dados podem auxiliar às famílias com melhor visão sobre as condições sociais e da sociedade com uma melhor compreensão do apoio social necessário para as pessoas com SD. (ZHU *et al*., 2014).

No Quadro 10 estão apresentados os dados dos cariótipos em diferentes estudos.

QUADRO 10 - COMPARAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DO CARIÓTIPO DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN EM DIFERENTES ESTUDOS EM PORCENTAGEM

	BERMUDEZ, 2016 n=1207	MIKKELSEN *et al*., 1976 n=235	MUTTON; ALBERMAN; HOOK, 1996 n=5737	DEVLIN; MORRISON, 2004 n = 208	ZHU *et al*., 2013 n=3530	ZHU *et al*., 2014 n=1998
Trissomia	94,5	90-95	95	94,7	92,7	92,7
Translocação	2,6	2-4	3,8	3,85	4,1	4,0
Mosaicismo	2,3	2-4	1,2	1,45	3,2	3,3
Associações	0,6					

FONTE: O autor (2016).

5.4 COMUNICAÇÃO DO DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE DOWN PARA OS PAIS

O momento da notícia do diagnóstico tem sido o mais sofrido para os pais, em várias publicações (PEREIRA-SILVA; DESSEN, 2006), pois é neste momento que a família constrói fantasias a respeito da criança e sua deficiência necessitando de atenção especial dos profissionais envolvidos (PEREIRA-SILVA; DESSEN, 2006).

Comunicar e receber um diagnóstico pós-natal de SD não é uma experiência fácil para a maioria dos pais como indicou um estudo espanhol com 467 questionários respondidos por mães de crianças com SD sobre os serviços de apoio pós-natais, imediatamente após o diagnóstico de seu filho (SKOTKO; BEDIA, 2005). Relataram sentir-se ansiosas, assustadas, culpadas, irritadas, e, em casos raros, com vontade de morrer. De acordo com a maioria, os médicos não deram quantidade adequada de informações sobre a SD e, raramente, entregaram materiais impressos suficientes ou fizeram referências a grupos de apoio aos pais e sugeriram estratégias para melhorar a maneira em que os diagnósticos pós-natais são entregues (SKOTKO, 2005a; SKOTKO; BEDIA, 2005; SKOTKO; CAPONE; KISHNANI, 2009).

Os pais preferem receber o diagnóstico juntos em uma reunião conjunta com o seu obstetra e pediatra e a conversa deve ocorrer em ambiente privado, tão logo o médico suspeite do diagnóstico de SD. Informações precisas e atualizadas devem ser transmitidas, incluindo aquelas sobre os grupos de apoio locais e recursos (SKOTKO; CAPONE; KISHNANI, 2009). Com isso, os médicos podem oferecer o diagnóstico

pós-natal de SD de uma maneira que será considerado por novos pais como sensível e adequada (SKOTKO; CAPONE; KISHNANI, 2009). Quando os genitores recebem a notícia de suspeita ou a confirmação do diagnóstico de SD, as reações e os sentimentos são variados e diferem entre pais e mães (PEREIRA-SILVA; DESSEN, 2006).

Em um estudo chileno com 345 pais foi constatado, por meio de um questionário, que 84% receberam o diagnóstico da SD após o nascimento em 32,3% o diagnóstico foi dado para o casal, 56% consideraram inadequada a forma da comunicação do diagnóstico e apenas 19,3% recebeu algum tipo de impresso com informações sobre a SD (PAUL et al., 2013).

Por outro lado, foi observado que o diagnóstico pré-natal e a presença do casal no momento da notícia associaram-se com experiências mais positivas. Esforços devem ser feitos para educar profissionais de saúde sobre a comunicação do diagnóstico de SD, para promover oportunidades para o diagnóstico pré-natal e para melhorar o material impresso a ser entregue (PAUL *et al*., 2013).

Mais da metade dos casos da presente pesquisa a mãe estava sozinha, apesar do grande número de estudos indicar a comunicação do diagnóstico da SD na presença de ambos os genitores, o que indica a necessidade dessa abordagem nos cursos de graduação da saúde, principalmente medicina, pois foi o pediatra, seguido do obstetra, são habitualmente os comunicadores da notícia (SKOTKO, 2005b).

O estudo com 1250 questionários para avaliar as reflexões de mães que receberam diagnóstico de SD nos Estados Unidos constatou que 78,8% receberam diagnósticos pós-natais. A maioria dessas mães relatou ter ficado assustada ou ansiosa depois de saber o diagnóstico e raramente a experiência foi classificada positiva. As mães relataram que seus médicos falaram pouco sobre os aspectos positivos da SD e raramente disponibilizaram materiais impressos ou números de telefone de outros pais com crianças com SD (SKOTKO; CAPONE; KISHNANI, 2009).

Em geral, as mães, junto com os pais, preferem receber o diagnóstico imediatamente à constatação médica de SD, tão logo a mãe esteja em condições, após sua recuperação do parto. (SKOTKO, 2005a). Ao longo do tempo, tem aumentado a porcentagem de mães que são notificadas do diagnóstico no prazo de 24 horas após o nascimento de seu filho, de 28% em 1973 a 73% em 2002 (STONE,

1973; QUINE; PAHL, 1986; QUINE; RUTTER, 1994; HEDOV; WIKBLAD; ANNEREN, 2002; SKOTKO, 2005a).

Concordando com a presente pesquisa, Skotko, Capone e Kishnani (2009) observaram que mais de 85% dos diagnósticos de SD são comunicados após o nascimento, principalmente para as mães mais jovem (SKOTKO; CAPONE; KISHNANI, 2009).

É importante uma comunicação efetiva entre a família e o profissional com benefícios para todos: família, criança com SD, profissional e comunidade. Considerando que o momento do diagnóstico representa um ponto crítico para as interações familiares futuras, podendo gerar um desequilíbrio no funcionamento da família, é de fundamental importância que os profissionais estejam bem preparados para lidar com os pais (PEREIRA-SILVA; DESSEN, 2006). Os melhores resultados no desenvolvimento dos pacientes com SD são conseguidos quando se promove o papel dos pais como agentes principais da intervenção essencial e sua eficácia é fortemente associada ao nível de aceitação e responsabilidade e à boa intervenção dos pais com seus filhos, principalmente nos três primeiros anos de vida (RONDAL; PERERA; SPIKER, 2015).

Na análise das respostas de 1126 questionários, 141 (12,5%) eram de mães que tinham recebido o diagnóstico pré-natal. Embora satisfeitas com o cuidado que receberam, a maioria expressou frustração com o processo. A sugestão mais comum foi de o diagnóstico ser transmitido pessoalmente com fornecimento de materiais impressos atualizados sobre a SD com encaminhamento para grupos de apoio (SKOTKO, 2005b).

As mulheres sob investigação pré-natal vivenciam mais estresse e ansiedade (ALLISON; STAFFORD; ANUMBA, 2011).

Com o passar do tempo os sentimentos positivos tendem a dominar o seio das famílias que têm membros com SD, apesar de considerarem um grande desafio. Por isso é, recomendado que, durante o acompanhamento pré-natal, os profissionais de saúde discutam como um bebê com SD afeta a unidade familiar (SKOTKO et al., 2016).

A maioria das famílias relatou sentimentos unânimes de amor para o seu bebê com SD que pode assumir diferentes significados para os membros da família: lealdade, simpatia, falta de arrependimento, compaixão e sublimação, entre outros (SKOTKO; LEVINE; GOLDSTEIN, 2011a,b; SKOTKO *et al*., 2016). Por outro lado, o

amor não ressoa uniformemente dentro de todas as famílias e sentimentos parentais nem sempre são semelhantes aos dos irmãos sem SD. Ser uma mãe de uma criança com SD pode provocar um mosaico de experiências, emoções e autocrescimento (SKOTKO; LEVINE; GOLDSTEIN, 2011b). Por isso, a comunicação deve ser honesta, deve ser feita pelo médico (obstetra ou pediatra/neonatologista), na presença de ambos os pais, em um local adequado, com uma linguagem clara e entrega de material impresso, para que a experiência seja a mais adequada possível, proporcionando apoio à saúde mental para aqueles que dela necessitam (SKOTKO; CAPONE; KISHNANI, 2009).

O treinamento para comunicação do diagnóstico de SD deve ser uma prioridade para obstetras, geneticistas, médicos de família, pediatras, parteiras e outros profissionais de saúde para comunicação do diagnóstico pré-natal de SD e após o nascimento. Esse treinamento pode ser feito através de palestras, apresentações, experiências clínicas e simulação *on-line* (FERGUSON *et al.,* 2006).

5.5 ESTADO NUTRICIONAL, HÁBITOS ALIMENTARES, ATIVIDADE FÍSICA NOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN

O sobrepeso e a obesidade, tão comuns na SD, são causados por dieta inadequada, pouca atividade física, metabolismo basal diminuído e alterações hormonais. Com o passar do tempo pode se desenvolver resistência periférica à insulina e maior risco de doença arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e hipertensão arterial. A profilaxia destas condições consiste em orientar, desde o início da infância, uma alimentação saudável, rica em fibras, incentivo à prática de exercícios físicos e redução de atividades sedentárias (JIMENEZ *et al*., 2105).

A prevalência de obesidade aumentou em 30% nos últimos 20 anos. A obesidade passou de 7 para 18% na população de 6 a 11 anos e de 5 para 21% nos adolescentes, constituindo-se na doença nutricional pediátrica mais prevalente, porém em situação estável entre 2003-2004 e 2011-2012 (DIETZ, 1998; OGDEN *et al*., 2014; PANDITA *et al.*, 2016).

Embora as crianças com SD nasçam com uma predisposição genética para o excesso de peso, a obesidade inicia-se, na verdade, durante toda a infância, quando

se desenvolvem as escolhas alimentares e se constroe a autonomia (GRAMMATIKOPOULOU *et al*., 2008).

Todos os percentis de variáveis de crescimento são mais baixos na SD do que nas crianças de controle, exceto para os percentis de peso/estatura sugerindo que o crescimento na SD é reduzido no período pré-natal e o excesso de peso começa após o nascimento (CLEMENTI *et al.*, 1990).

A presença de hipotireoidismo, erro alimentar e atividade física semanal de menos de 300 minutos esteve associado com sobrepeso e obesidade no presente estudo, o que é observado na literatura (ROIZEN; PATTERSON, 2003; MURRAY; RYAN-KRAUSE, 2010).

Crianças e adultos com SD são susceptíveis a se tornarem obesos em 30 a 50% na infância (MURRAY; RYAN-KRAUSE, 2010). Diferentes mecanismos fisiológicos estão associados com a obesidade (ROIZEN; PATTERSON, 2003; MURRAY; RYAN-KRAUSE, 2010). Primeiramente o hipotireoidismo deve ser excluído como causa básica. No entanto, os pacientes eutireoideos com SD podem ter também uma taxa metabólica de repouso reduzida. A leptina, que regula a ingestão de alimentos, estimulando a saciedade e o gasto de energia, é aumentada em relação ao percentual de gordura corporal nas crianças com SD, sugerindo aumento da resistência à leptina, além da mastigação deficiente podem contribuir para ingestão preferencial de alimentos macios, muitas vezes com taxa mais elevada de carboidratos, açúcares e gorduras (MAGGE *et al.,* 2008). Problemas comportamentais como impulsividade, comportamento de oposição e desobediência podem contrariar ainda mais os esforços de pais que tentam incentivar escolhas alimentares saudáveis e estimular a atividade física. Observa-se que pessoas com SD envolvem-se menos em atividades físicas em comparação com os seus irmãos (MAGGE *et al*., 2008; ADELEKAN *et al*., 2012). Além disso é importante a detecção precoce da tendência de sobrepeso ou obesidade através do acompanhamento do crescimento (CREMERS *et al*., 1996; MAGGE *et al.*, 2008), refeições estruturadas, evitando o consumo de alimentos ricos em hidratos de carbono simples e gordura, para uma dieta equilibrada, além de encorajar atividades físicas, tendo em conta as possíveis anomalias ortopédicas e doenças cardíacas, que ainda podem agravar-se (DIETZ, 1998).

O sobrepeso e obesidade nas pessoas com SD pode ser diagnosticada por meio de gráficos utilizados para a população geral. Em uma pesquisa chilena com 79 alunos com SD com idade entre 6 e 18 anos (56% do sexo masculino) as taxas

de sobrepeso e obesidade de acordo com os gráficos de Myrelid (SDM, 2002), National Center for Health Statistics (2000) e Organização Mundial de Saúde (2007) foram de 43%, 57% e 66%, respectivamente. Houve concordância entre a OMS/2007 e NCHS/2000, mas não com SDM/2002 e, além disso, 35% dos participantes tinham hipotireoidismo, 22,8% cardiopatia congênita e 5% de asma (JIMENEZ *et al*., 2015).

A prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças com deficiência intelectual é quase duas vezes maior que em seus pares sem deficiência. Nenhuma intervenção duradoura eficaz para a obesidade em crianças e adolescentes com deficiência intelectual foi publicada, a não ser estratégias eficazes de prevenção e gestão de excesso de peso, que devem ser desenvolvidas de modo a não comprometer ainda mais a sua participação social. (REINEHR *et al*., 2010). Além disso, fatores de risco para o excesso de peso em crianças e adolescentes com deficiência devem ser identificados e sua condição de peso cuidadosamente monitorizada (REINEHR et al., 2010; RIMMER *et al*., 2011). Entre os fatores de risco estão: própria deficiência, dificuldades de lidar com adversidades, falta de acesso, superproteção da família, violência e dificuldades financeiras (RIMMER; ROWLAND; YAMAKI, 2007).

As estratégias para enfrentar a obesidade são: estabilização do peso em longo prazo, melhorar os padrões de alimentação e exercício físico dos pacientes e familiares, melhorar comorbidades associadas à obesidade, evitar efeitos terapêuticos adversos, promover o melhor desenvolvimento biopsicossocial, melhorar a *performance* física e autoestima, desenvolver estratégias para modificação de comportamento em longo prazo, além de promover aconselhamento profissional para adolescentes baseado nas habilidades e preferências (REINEHR *et al*., 2010).

A reeducação alimentar deve seguir as porções indicadas na pirâmide alimentar com substituições e restrição de gorduras e carboidratos simples. Isto envolve mudança comportamental de onde e como comer, controle dos estímulos, monitorização e reforços generosos (RIMMER *et al*., 2011). A família deve fixar os horários e o local das refeições, não omitir refeições, não ligar a televisão nesses momentos, usar pratos pequenos, manter as travessas longe da mesa, não colocar televisão no quarto dos filhos, restringir o tempo de "telas" (televisão, video-game, computador, celular, ipad) para não ultrapassar duas horas diárias, evitar doces, lanches e bebidas doces (RIMMER *et al*., 2011; REINEHR *et al*., 2010).

Dos mais de 1 milhão de pessoas com SD que vivem em todo o mundo, 56% dos adultos não participam de nenhuma atividade física no tempo livre, de acordo com a *Healthy People* (2010). Nas pessoas com SD as alterações anatômicas cardíacas, a fraqueza muscular, a hipotonia e a baixa aptidão cardiovascular pode comprometer a prática de exercícios e esportes. A fraqueza muscular e o comportamento sedentário contribuem para a redução da capacidade de realizar atividades diárias podendo impactar negativamente no desenvolvimento profissional e social, bem como na qualidade de vida (DODD; SHIELDS, 2005).

O impacto de exercícios físicos na aptidão física para indivíduos com SD foi analisado por meio de uma revisão sistemática de vários programas e o exercício físico moderado melhorou a força muscular e equilíbrio, enquanto outras variáveis apresentaram evidência positiva menos conclusiva ou limitada, o que sugere que as pesquisas futuras incluam os efeitos longitudinais do exercício com o controle de fatores de confusão, tais como taxa de adesão dos participantes e nível de desenvolvimento dos pacientes com SD para aumentar a eficácia das intervenções (LI *et al*., 2013).

O Colégio Americano de Medicina do Esporte recomenda programas para pessoas com SD com sessões de 20 a 60 minutos de atividade aeróbica de 3 a 7 vezes por semana a uma intensidade de 55% a 90% da frequência cardíaca de pico ou 40% a 85% da reserva de consumo máximo de oxigênio (DODD; SHIELDS, 2005). Contudo, há estudos que observaram implicações fisiológicas associadas à SD como menor pico de consumo de oxigênio, frequência cardíaca máxima e razão de troca respiratória, limitando a capacidade de melhora nos níveis de aptidão cardiovascular (FERNHALL; OTTERSTETTER, 2003).

O sedentarismo dos pacientes com SD foi o principal fator responsável pela diminuição dos níveis de aptidão física. Este, por sua vez, pode aumentar o risco de problemas de saúde, podendo reduzir sua empregabilidade, sociabilidade e oportunidades de lazer (DODD; SHIELDS, 2005).

Os programas de reabilitação cardiovascular para as pessoas com SD podem ser um meio eficaz de melhorar a aptidão física, com aumento da carga de trabalho máxima atingida, tempo de exaustão, pico reserva de consumo máximo de oxigênio e ventilação de pico com sessões de exercício em torno de 30 minutos a uma intensidade de 50% para 75% realizadas três vezes por semana durante entre 12 e 16 semanas. Mudanças positivas na aptidão foram alcançadas usando

atividades simples como atividades recreativas, andar de bicicleta ou remo. Não foram relatados efeitos negativos, sugerindo que programas de exercícios cardiovasculares foram seguros para as pessoas com SD. No entanto a limitação comum de alguns estudos foi a falta de duplo-cegamento (DODD; SHIELDS, 2005).

Um programa de atividade física de resistência progressiva com um estudante tutor ajudou os jovens com SD a tornarem-se fisicamente mais fortes e mais ativos. Promover níveis moderados de atividade física em pessoas com deficiência é uma meta importante para os profissionais de saúde e para políticas públicas. A pessoa com SD que pratica atividade física regularmente obtém muitos benefícios como a melhora no bem estar e na prevenção de doença crônica. Além disso, a literatura realça a tendência desse grupo para o excesso de peso, o qual, aumenta a incidência de infarto agudo do miocárdio, hipertensão arterial e diabetes (SHIELDS; TAYLOR; FERNHALL, 2010).

A expectativa de vida de indivíduos com SD aumentou dramaticamente durante os últimos 50 anos, embora seja ainda menor do que na população em geral, tende a aumentar no futuro, sendo importante uso de estratégias que favoreçam a participação, autonomia, mobilidade e qualidade de vida. Foi observado que muitos jovens na faixa dos 20 anos com SD, mesmo sem doença cardíaca, exibiram uma capacidade de trabalho semelhante aos idosos, não justificados pelo sedentarismo e a obesidade, porém causada por disfunção autonômica simpática e parassimpática levando à incompetência cronotrópica e capacidade de trabalho reduzida que impede o aumento de catecolaminas circulantes em resposta ao exercício máximo, sugerindo um déficit substancial na ativação simpática evidenciado evidenciado através das frequências cardíacas máximas mais baixas e diminuição dos valores da pressão arterial em resposta ao exercício e outros desafios simpáticos. Os receptores de superfície celular na SD apresentaram deficiência consistente de catecolaminas com uma resposta vagal reduzida para a maioria das tarefas adrenérgicos, exceto exercícios de resistência. No entanto, o treinamento melhora tanto a capacidade de trabalho e função autonômica em indivíduos com SD, de forma semelhante às pessoas sem deficiência. Ainda mais, foi demonstrado que o baixo limiar de base de modulação parassimpática da frequência cardíaca associou-se a uma maior melhoria na capacidade de trabalho para indivíduos com e sem SD. Isso sugere que as pessoas com uma função vagal basal baixa podem ter muito ganho com o treinamento físico. Os treinos com velocidade adaptativa têm sido

utilizado com ótima e boa qualidade de vida em outras populações com incompetência cronotrópica (FERNHALL; MENDONÇA; BAYNARD, 2013).

Uma revisão sistemática com seleção de cinco estudos teve uma amostragem de 344 participantes de 3 a 70 anos de idade. Dentre os resultados encontrados, houve uma variação dos níveis e prática de atividade física de acordo com cada faixa etária. De forma geral, os indivíduos com SD, apresentam níveis particularmente baixos de atividade física e declínio acentuado com a idade, com índices inferiores às recomendações para uma vida ativa (PIETRO NOBRE MONTORO *et al*., 2015).

Outro estudo sugeriu que a adiposidade interfere na aptidão física nos adolescentes sem SD, porém não naqueles com SD, cujos baixos níveis de aptidão física podem ser devido à própria síndrome (IZQUIERDO-GOMEZ *et al*., 2016).

Uma pesquisa constatou diminuição da pressão sistólica e diastólica e pressão arterial média em 29 adolescentes com SD com idade de 15,7$\pm$2,8 anos submetidos a treino aeróbico três vezes na semana ou de resistência por duas vezes na semana durante 12 semanas (SERON *et al.*, 2015).

Foram avaliados 41 adolescentes com SD divididos em três grupos (15,5 $\pm$ 2,7 anos) por 12 semanas: treinamento aeróbio, atividades de resistência e sem atividade física. O primeiro grupo reduziu significativamente o índice de massa corporal e medidas e, como o segundo grupo, manteve os níveis de gordura corporal. Os indivíduos do grupo controle (sem treino) aumentaram o seu percentual de gordura (SERON *et al*., 2014).

É necessário implementar estratégias para incentivar as pessoas com SD a participar mais frequentemente em um estilo de vida fisicamente ativo com: (1) o papel positivo da família; (2) oportunidade para a interação social com os colegas; (3) programas acessíveis estruturados para pessoas com SD e (4) incentivo às crianças e adolescentes determinados a ter sucesso e fisicamente qualificados (BARR; SHIELDS, 2011).

Crianças com SD têm perfil lipídico menos favorável do que os seus irmãos, independentemente da condição de peso, detectado em uma pesquisa com 27 crianças com SD e 31 irmãos entre 4 e 10 anos de idade sem comorbidades (ADELEKAN *et al*., 2012).

Na presente pesquisa o colesterol total elevado com HDL baixo foram os achados alterados do perfil lipídico mais prevalentes que também foi observado em

outro estudo brasileiro com 577 adolescentes de 12 a 19 anos da população geral (VIEIRA *et al*., 2009).

Níveis de colesterol total e LDL-colesterol significativamente elevados foram observados entre os grupos de eutróficos e com índice de massa corporal elevado no Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA), pesquisa transversal, de âmbito nacional e base escolar que avaliou 38.069 adolescentes de 12 a 17 anos, residentes em municípios brasileiros com mais de 100 mil habitantes. Constatou com maior prevalência HDL-colesterol baixo (46,8%), hipercolesterolemia (20,1%) e hipertrigliceridemia (7,8%), além de LDL-colesterol elevado em 3,5% (FARIA NETO *et al*., 2016). Houve diferença significativa para trigicerídios e LDL-colesterol com os pacientes com SD da presente pesquisa.

Em uma revisão sistemática, os estudos demonstraram que a insegurança alimentar associou-se à pior qualidade da alimentação com redução da ingestão de frutas e hortaliças e ao aumento do consumo de carboidratos refinados e gorduras, deficiência de micronutrientes, com pior estado de saúde e situações de estresse (ROCHA *et al.*, 2016).

5.6 DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR NOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN

A primeira infância é um período para o alvo para intervenção precoce, pois muitos adultos com SD apresentam dificuldades específicas nos processos de aprendizagem e de memória (ROBERTS; RICHMOND, 2015).

O modelo ideal denominado intervenção precoce baseia-se na participação contínua e diária da família nas atividades orientadas pelos profissionais de saúde, porém poucos serviços permitem a presença da mãe ou responsável no atendimento e muitos o fazem apenas nos primeiros meses de vida (FRANCO, 2015).

O nível de felicidade dos pais (especialmente das mães) apresentou relação positiva com funções cognitivas e executivas (atenção, memória de trabalho, a inibição e planejamento), assim como o reconhecimento emocional facial em seus filhos com SD (MALMIR *et al*., 2015).

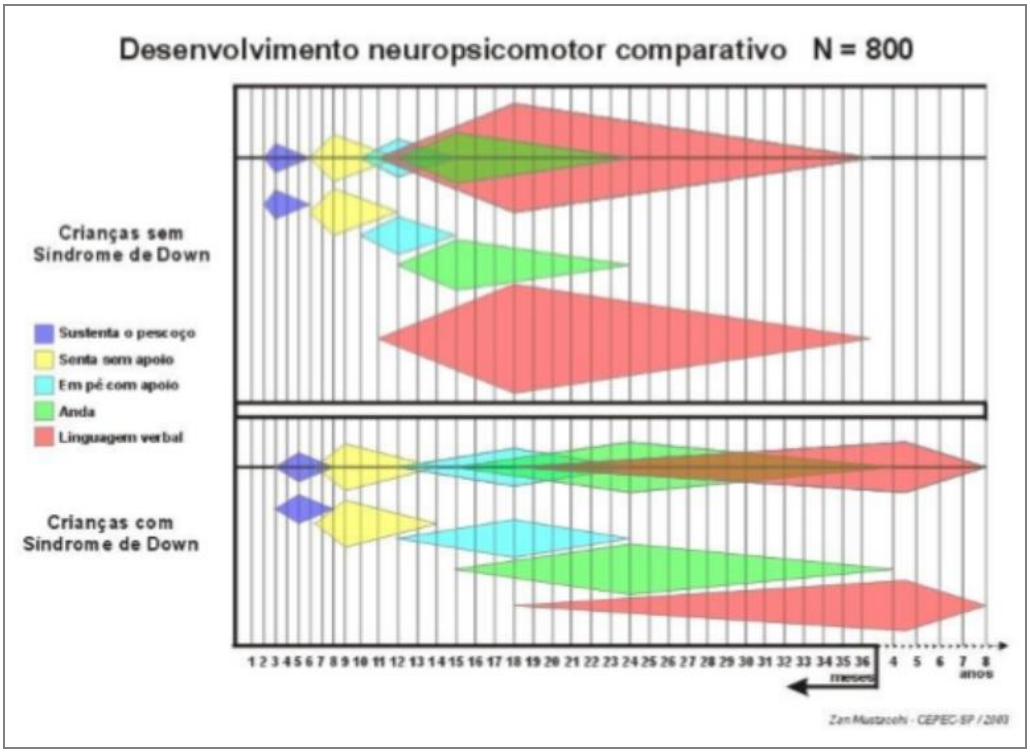
Segundo Vitor Franco (2015), o ponto de partida para compreender o desenvolvimento de uma criança com SD, ou qualquer outra deficiência, é que

começaram sendo, um dia, crianças perfeitas na forma como os seus pais as desejaram, imaginaram e idealizaram. É nesta idealização que os filhos que começam a existir. Ao nascer com alguma deficiência instala-se uma verdadeira crise, uma ruptura na vida dos seus pais, que os obriga a encontrar outras formas, completamente diferentes, de viver a sua vida. Há, inevitavelmente, tentativas inadequadas para resolver esta crise: a negação, que se refere a toda a forma de uma mãe ou pai tentar retomar a idealização que já teve um dia; a revolta e a raiva, a atribuição de culpa (aos outros ou a si mesmo). O processo de afastamento da idealização inicial pode ser descrito como um processo de luto, ou seja, a elaboração de alguma coisa que foi perdida, neste caso o processo de luto pelo filho desejado e idealizado, e por aquilo que podia ter sido, passo fundamental no processo emocional destes pais que inevitavelmente vão se sentir tristes e perdidos. É possível que, ao longo de toda a vida, haja ocasiões de tristeza, mas a alternativa à situação de depressão crônica é a retomada do desenvolvimento pleno por parte destes pais. Se todas as crianças precisam de ser idealizadas pelos seus pais para nascerem e não serem abandonadas, então a criança com deficiência também tem de ser idealizada. Não o foi na idealização inicial porque essa idealização não era para ela, aquela que não tinha a deficiência e nunca nasceu ou que deixou de existir. Os pais, dominados pelo luto, na elaboração do seu sentimento depressivo, mesmo se ainda não retomaram o seu desenvolvimento, podem ser pais funcionais, que fazem tudo o que é preciso e o fazem pelo seu sentido de responsabilidade, pela obrigação como pais. Quem trabalha em intervenção precoce, ou na reabilitação e no apoio emocional aos pais, tem de entender este processo e colaborar para que eles passem por um novo processo (transitório) de idealização. O que vai constituir esta etapa são os mesmos componentes que estão na idealização inicial de um bebê, pois conseguem pensar nas três dimensões: (a) O meu filho é bonito! – que representa a disponibilidade e o prazer em o mostrar aos outros, tal como fazem todos os pais e mães quando têm um bebê (b) Ele é capaz! – pois embora a criança possa não ter algumas capacidades, tem outras, pode fazer muitas coisas, mesmo sem os recursos que um dia se imaginou que teria.. (c) Ele vai ser ...! – podem suportar um projeto de futuro. Tudo isto marca o percurso emocional que tem de ser feito pelos pais com a participação da equipe que trabalha em intervenção precoce (FRANCO, 2015).

Os perfis cognitivos e neurocomportamentais peculiares surgem dentro de períodos de desenvolvimento específicos e diferentes em relação a outras pessoas com deficiência intelectual, com um perfil fenotípico distinto em toda a vida (GRIECO *et al*., 2015).

O Gráfico 9 ilustra a distribuição dos pacientes de acordo com a idade em meses com que foram atingidos os marcos do desenvolvimento neuropsicomotor de 800 crianças brasileiras com SD e com desenvolvimento típico observado por Mustacchi (2003).

GRÁFICO 9 - DISTRIBUIÇÃO DAS CRIANÇAS COM E SEM SÍNDROME DE DOWN EM MESES SEGUNDO DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR



FONTE: MUSTACCHI (2003).

Quanto mais complexa a habilidade maior é a diferença de idade entre as crianças de desenvolvimento típico e aquelas com SD. Raramente uma criança com SD é capaz de ficar em pé sem apoio antes de 12 meses de idade (PERERA; FLÓREZ; RONDAL, 2013).

As mudanças estruturais do sistema nervoso central e alterações no desenvolvimento motor são vistas a partir do sexto mês de vida nas crianças com SD, com exames de neuroimagem que revelam dimensões menores dos lobos

frontal, occipital e temporal, hipocampo, corpo caloso, cerebelo, giro temporal superior e tronco cerebral. Tais anomalias levam a disfunções psicomotoras, como déficit cognitivo e qualidade da marcha resultante de menor volume do lobo frontal causam problemas com a atividade voluntária, especialmente na vida adulta. O aumento da idade está associado com redução de massa cinzenta, maior redução no córtex frontal, parietal e temporal, similar a alterações na doença de Alzheimer. A hipoplasia do cerebelo, causada por superexpressão do gene GART, envolve a redução tanto da massa branca e cinzenta, responsável por hipotonia muscular, problemas com fluência movimento e controle axial do tronco, equilíbrio corporal, coordenação e fala. A redução volumétrica do corpo caloso está associada com atraso cognitivo, problemas com coordenação e lateralidade (MALAK *et al.*, 2015).

A variabilidade nas habilidades cognitivas afetadas entre os pacientes com SD incluem função executiva, a memória e linguagem e têm sido associados com o desenvolvimento alterado do córtex pré-frontal e hipocampo respectivamente, além da rede sináptica (CORREA et al., 2015; STARTIN *et al*., 2016).

Algumas crianças podem falar tardiamente apesar da audição normal por dificuldades de aprendizagem (MALIK *et al*., 2012). A SD está associada a alterações em vários sistemas orgânicos e fenótipo característico que inclui numerosas características comportamentais, no entanto, a fala está entre os domínios de maior dificuldade na SD e também a maior barreira à autonomia e inclusão na comunidade, mesmo com variações dentro da síndrome (ABBEDUTO; WARREN; CONNERS, 2007).

Para reduzir o potencial de adotar papéis passivos e incentivar a participação mais ativa nas interações diádicas e triádicas, é necessário intervir para reduzir a diretividade materna. A equipe de terapeutas pode precisar valorizar a importância de comportamentos comunicativos pré-simbólicas das crianças que ajudará no trabalho do fonoaudiólogo. Os membros da família precisam ser informados sobre contextos facilitadores para as crianças e serem encorajados a participar em tais interações em casa. Essa interação entre os irmãos, pais e filhos fornece mais oportunidades para demonstrar os modelos de linguagem que estão expostos e o envolvimento frequente com outras crianças pode fortalecer a sua capacidade de fazer a transição para formas mais sofisticadas de comunicação (SINGH; IACONO; GRAY, 2015).

Recursos ambientais influenciam o desenvolvimento linguístico em crianças com SD e tudo que cerca a criança com SD deve ser usado por familiares e profissionais pois interfere, modifica, aperfeiçoa e contribui para melhorar o desempenho da criança (OZCALISKAN; DIMITROVA, 2013; DIMITROVA; OZCALISKAN; ADAMSON, 2016).

Os gestos produzidos pelos pais desempenham importante papel na definição trajetória de aprendizagem da linguagem infantil, além de fornecer modelos, ajuda a aprender rótulos para relações semânticas entre as pessoas e até mesmo prever a extensão do vocabulário das crianças vários anos depois (OZCALISKAN; DIMITROVA, 2013).

Muitas crianças com SD têm dificuldades com a inteligibilidade da fala devido à apraxia da fala ou verbal da infância, muitas vezes não diagnosticada nem tratada. Ocorre pela dificuldade na programação voluntária em combinar, organizar e sequenciar os movimentos necessários para a conversação. Historicamente, a apraxia verbal da infância não tem sido identificada em crianças com SD, mas publicações recentes enfatizam mais e mais os sintomas para o início de tratamento (KUMIN, 2006).

Foram recebidos 1620 questionários com a resposta de pais que identificaram certas características da fala que ocorriam sempre, frequentemente, às vezes ou nunca no discurso diário de seu filho com SD. Apenas 15% estavam em tratamento de apraxia verbal da infância, apesar de um número muito maior de crianças apresentarem sintomas, como diminuição da inteligibilidade com o aumento da duração do enunciado, inconsistência de erros de fala, dificuldade de sequenciar movimentos orais e sons, além de um padrão de linguagem receptiva superior a linguagem expressiva, com início da fala após os 5 anos de idade. O diagnóstico de dificuldade de habilidades motoras orais é dado com mais frequência que o de apraxia, relatado por 60,2% desse pais (KUMIN, 2006).

Imitações verbais muito semelhantes em estrutura gramatical acontecem para todas as crianças com níveis comparáveis de desenvolvimento da linguagem, pois a introdução de atividades sistemáticas de consciência fonológica durante a alfabetização, associado ao ensino das correspondências grafofonêmicas, têm produzido resultados relevantes para a habilidade de discriminar e manipular os segmentos da fala, especialmente nas crianças com deficiência intelectual assim como o uso de métodos fônicos na aquisição de habilidades de leitura e escrita e no

desenvolvimento da consciência fonológica propriamente dita (CONNERS *et al*., 2011).

A variabilidade no tamanho do vocabulário das crianças na idade 36 meses, e o nível de desenvolvimento aos 42 meses, foram preditores significativos de resultados lexicais em 48 meses, porém as crianças com SD tiveram vocabulário significativamente menor do que crianças com desenvolvimento típico da mesma idade (ZAMPINI; D'ODORICO, 2013).

Muitos jovens e adultos com SD têm o costume de falar em voz alta para si mesmo e isso deve ser visto como adaptativa e não uma indicação da patologia. Não foi encontrada associação entre o discurso privado e problemas de comportamento, dificuldades de comunicação ou isolamento social (GLENN; CUNNINGHAM, 2000).

Mais de cinquenta anos após a descoberta da origem da alteração genética da SD, muitas pessoas com esta síndrome continuam a sofrer as consequências de uma cópia extra do cromossomo 21 com comprometimento de seu bem-estar pelas doenças associadas e a disfunção cognitiva que as coloca à margem, mesmo em culturas altamente avançadas (MEGARBANE *et al*., 2009). Contudo, é provável que a maior esperança para pessoas com SD está na capacidade de utilizar toda a informação científica disponível, da neurocienência, cientistas da educação e desenvolvimento para gerar abordagens práticas mais eficazes e inovadoras. No entanto, as famílias precisam perceber seus filhos em uma dimensão plena, como filhos que realmente são, sublimando o diagnóstico a um detalhe, com valorização das suas capacidades (FIDLER; NADEL, 2007).

5.7 DOENÇAS ASSOCIADAS À SÍNDROME DE DOWN

No Quadro 11 estão apresentados os resultados de diferentes estudos sobre a prevalência de doenças associadas.

Foram comparadas as frequências com o estudo de Pikora *et al*. (2014) e tiveram diferença significativa: cardiopatias congênitas, perda auditiva, problemas ortopédicos, instabilidade da coluna cervical, depressão e mielodisplasia.

As doenças associadas relatadas por Roizen *et al.* (2014) que tiveram diferença significativa com esse estudo foram: problemas oftalmológicos, perda auditiva, convulsões, doença celíaca e asma.

Na comparação da presente pesquisa com a de Skotko *et al*. (2012) que tiveram diferença significativa: alterações oftalmológicas e tireoidianas, rinite alérgica, transtorno de conduta e sobrepeso.

QUADRO 11 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DAS DOENÇAS ASSOCIADAS NOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN EM PORCENTAGEM

DOENÇAS ASSOCIADAS	BERMUDEZ n=207	AAP (2011) BRASIL (2012)	MALT (2013)	PIKORA (2014) n=97	ROIZEN (2014) n=444	SKOTKO (2012) n=105
Problemas ortopédicos	100	100		61,1	56,8	56,2
Rinite alérgica	56					18,6
Cardiopatia congênita	50	40-50	40-60	25,4	55,2	
Alterações tireoidianas	27,4	4-18		26,4	27,3	8,6
Perda auditiva	27,2	75	38-78	44,7	39,3	35,3
Constipação intestinal crônica	26,3			23,3		34,2
Anemia	21	3				
Obesidade	18,9					25,7
Asma	15,3			8,6	31,8	
Sobrepeso	9,8					21
Apneia obstrutiva do sono	7,8	50-75				14,3
Autismo	6,4	1				10
Malformação aparelho digestivo	3,2	12-25	6-10			
Convulsões	3	1-13	1-13	1	6,8	
Instabilidade patelofemural	1,7		30			
Ansiedade	1,7			22,3		
Doença celíaca	1,5	5	4,3-13	3	5,2	5,7
Síndrome de West	1,3	1-13	4,5-47			
Leucemia linfocítica aguda	1,3	1		1		4,8
Diabetes Mellitus tipo II	0,9			0		
Leucemia mieloide aguda	0,8	1		1		
Transtorno de comportamento	0,6		18-38			37,1
Outros transtornos psiquiátricos	0,5			10,7		
Artrite reumatoide	0,3			4,6	0,2	
Mielodisplasia	0,3		5-10			
Diabetes Mellitus tipo I	0,2			1,5	0,9	

FONTE: O autor (2015)

5.7.1 Cardiopatias congênitas

A prevalência de cardiopatia congênita de 50% no presente estudo entre 44% e 62% foi semelhante a outros estudos (BITTLES *et al*., 2007; FREEMAN *et al*., 2008; PAVARINO BERTELLI *et a*l., 2009; ELMAGRPY *et al*., 2011; KIM *et al.*, 2014). Os tipos podem variar conforme a região geográfica (NISLI *et al*., 2008). Neste estudo, o mais comum foi o defeito do septo atrial, similar a outros estudos brasileiros (PAVARINO BERTELLI *et al*., 2009; FARIA *et al*., 2014), sulcoreano (KIM *et al*., 2014) e libanês (ELMAGRPY *et al*., 2011), mas diferente dos outros nos Estados Unidos (FREEMAN *et al*., 1998; TORFS; CHRISTIANSON, 1998), França (KALLEN; MASTROIACOVO; ROBERT, 1996; STOLL *et al*., 1998) Turquia (NISLI *et al.*, 2008) e Suécia (KALLEN; MASTROIACOVO; ROBERT, 1996), onde defeito do septo atrioventricular foi mais frequente. A lesão cardíaca isolada mais comum foi a comunicação interventricular na China (em aproximadamente 40% das crianças com SD) e persistência do canal arterial em Guatemala e México (LO *et al.*, 1989; VIDA *et al.*, 2005; DE RUBENS FIGUEROA *et al*., 2003). Apesar disso, nos Estados Unidos, encontrado como o tipo mais comum de cardiopatia foi o defeito do septo atrioventricular (47%) no Estudo de Atlanta em 1995 e, dez anos mais tarde, as taxas para o defeito do septo ventricular (19,2%), comunicação interatrial (18,6%) e defeito do septo atrioventricular (17,2%) foram semelhantes no relatório do Estudo Nacional sobre Síndrome de Down (FREEMAN *et al*., 1998; FREEMAN *et al.*, 2008).

Em 138 pessoas da clínica de cardiologia pediátrica, a SD foi mais prevalente no sexo feminino (56,1%), bem como uma maior prevalência de cardiopatia congênita (81,2%) e maior taxa de associação com hipertensão pulmonar (37,2% contra 9,4%) e a comunicação interatrial (51,8% contra 42,1%) foi a mais comum, seguida do defeito de septo atrioventricular total (45,5% *versus* 15,1%) (MOURATO; VILLACHAN; MATTOS, 2014). A menor prevalência de defeito do septo atrioventricular total em presente amostra explica a associação mais baixa com hipertensão pulmonar.

No mesmo ambulatório, outra pesquisa constatou uma prevalência das cardiopatias congênitas maior de 70,1%, porém com amostra de 127 crianças em faixa etária menor (6-48 meses) com necessidade maior de intervenção cirúrgica de 37,7%. (FARIA *et al*., 2014). No entanto, o defeito do septo atrial foi o tipo mais

comum de cardiopatia congênita em ambos estudos, variando de 40,1% a 42,1% e diferente para os outros estudos brasileiros, libanês e sulcoreano, entre 23% e 57,1%. (PAVARINO BERTELLI *et al*., 2009; ELMAGRPY *et al*., 2011; KIM *et al*., 2014).

Embora seja um centro de referência, apenas 42% pessoas com SD com cardiopatia congênita vieram para a primeira visita médica antes dos três meses de idade e 62% até os seis meses, muitos deles sem investigação de doenças cardíacas, mas mais antes do que a amostra da pesquisa realizada na clínica de cardiologia pediátrica. Isto é preocupante, uma vez que o diagnóstico precoce, juntamente com o tratamento clínico e/ou cirúrgico eficaz é o principal responsável pela diminuição da morbilidade e mortalidade nesta população. (MOURATO; VILLACHAN; MATTOS, 2014).

No Quadro 12 está apresentada uma síntese dos dados de distribuição de prevalência, tipo de cardiopatia congênita, sexo, cirurgia cardíaca dos estudos mencionados com pacientes com SD.

QUADRO 12 - PREVALÊNCIA E TIPO DE CARDIOPATIA CONGÊNITA, SEXO, CIRURGIA CARDÍACA EM ESTUDOS COM PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN.

	PAÍS	PREVALÊNCIA	TIPO	SEXO	CIRURGIA	n
FREEMAN, 1998	USA	44,0%	DSAV,CIV			227
VIDA, 2005	GUATEMALA	54,1%	PCA,CIV,CIA, DSAV			349
FREEMAN, 2008	USA	44,0%	CIV,CIA,DSAV			1469
AL-JARALLAH, 2009	ARABIA	49,0%	CIV,CIA,DSAV			110
BERTELLI, 2009	BRASIL-SP	56,5%	CIA,PCA,CIV, DSAV			62
VILAS BOAS,2009	BRASIL-RS	46,8%	CIA=DSAV	48,9/41,1	28	47
SHARMA, 2009	ÍNDIA	47,9%	DSAV,CIV	57/43		35
MARTINEZ QUINTANA,2010	ESPANHA		DSAV,CIV		53	19
CHÉBAK, 2010	LÍBIA	57,5%	DSAV	58/42		2195
TOMLINSONV, 2010	ESPANHA		DSAV	40/60	23	76
MAIDALANY, 2010	CANADÁ		DSAV,CIA		100	50
ELMAGRPY, 2011	LÍBIA	45,0%	CIA,DSAV,CIV	1:1,4		1193
LAL, 2013	ÍNDIA		CIV,DSAV		100	32
MOURATO, 2014	BRASIL-PE	81,2%	CIA,DSAV,CIV	43,9/56,1		138
FARIA, 2014	BRASIL-PR	70,1%	CIA,DSAV	62,2/37,8	37,7	127
ROIZEN,2014	USA	55,2%				440
BERMUDEZ, 2015	BRASIL-PR	50,0%	CIA,DSAV,CIA +CIV	55,8/44,2	24,9	1207

FONTE: O autor (2016).

Este estudo apresenta limitações, por causa do uso de avaliação não-invasiva, ao invés de cateterismo cardíaco para estabelecer o diagnóstico de hipertensão pulmonar e o baixo percentual de encaminhamento antes dos três meses de idade.

5.7.2 Alterações oftálmicas

Foi observado alta prevalência de erros de refração (36%) e ceratone (27,2%).

O desenvolvimento do sistema visual e oculomotor é substancialmente diferente na SD em comparação com a população em geral (WATT; ROBERTSON; JACOBS, 2015). Obsservam-se transtornos neurossensoriais e mais da metade dos pacientes com SD têm problemas de visão em ambos os olhos, por isso recomenda-se o acompanhamento oftalmológico com um mês, 6 meses, 1 ano e, em seguida, anualmente (MALT *et al*., 2013).

Os distúrbios de refração são os mais frequentes. Estão ligados a falha na emetropização, isto é, o processo para criar harmonia entre o comprimento do olho e o raio de curvatura com poder de lente menos eficiente. O eixo ocular também é menor propiciando erros de refração (AL-BAGDADY; MURPHY; WOODHOUSE, 2011). Outros transtornos também podem ser destacados como nistagmo, obstrução congênita do canal lacrimal associado à blefaroconjuntivite ou estrabismo (PAUDEL *et al.*, 2010).

Na avaliação oftálmica de 30 crianças com SD de uma escola especial com idade entre 5 e 15 anos observou-se erros de refração não corrigidos (76,4%), estrabismo (33,3%), ptose (33,3%), nistagmo (13,3%) e catarata (3,3%) (AGHAJI *et al.*, 2013).

Outra pesquisa com 36 pacientes com SD com idade entre 4 meses e 18 anos constatou que 80% tinham erro refrativo significativo: hipermetropia (55%), astigmatismo (44%), miopia (25%) e anisometropias (19%), além de nistagmo (28%) e estrabismo (5,5%). Outros achados oculares foram blefarite, obstrução congênita do canal nasolacrimal, blefaroconjuntivite, calázio e opacidade do cristalino (PAUDEL *et al*., 2010).

Estrabismo foi encontrado em 26,5% de 170 crianças e jovens adultos com SD, idade entre um e 34 anos e esodesvio foi o tipo mais comum. A maioria dos casos com esodesvio foram em correlação com hipermetropia de baixo grau (31%), miopia (28%) e emetropia (16%). A hipermetropia foi o erro de refração mais comum e a miopia de alto grau foi mais prevalente no grupo de mais de 20 anos de idade, além de astigmatismo (72,4%) e nistagmo (10,6%) (LJUBIC; TRAJKOVSKI; STANKOVIC, 2011).

Os achados oftalmológicos variam muito entre as publicações e a variável mais relevante é a idade. Em síntese, foi constatado diferença da presente pesquisa com outros estudos ora citados, como erros de refração 36% (76,4-86,3%), ceratocone (0,5%-36,4%), catarata 2,4% (3,3-13,0%), obstrução do ducto lacrimal 2,0% (2-72,2%), estrabismo 1,9% (5,5-38%), blefarite 1,2% (4,0-44%) e nistagmo 0,3% (6-28%).

O ideal é o acompanhamento oftalmológico no primeiro semestre de vida, anual até os 10 anos e bianual na adolescência e trianual na vida adulta. (BRASIL, 2012). Outra diretriz sugere triagem oftalmológica: primeiro exame com um mês de idade, em seguida com um ano de idade, 2-3 anos de idade, aos 5-6 anos de idade (início da escola), e, posteriormente, de cinco em cinco anos, porém em caso de resultados positivos (por exemplo, erros de refração, alterações de acomodação visual, estrabismo) a frequência do exame deve ser aumentada e determinada individualmente pelo oftalmologista responsável (HAUGEN; HOVDING; RIISE, 2004).

5.7.3 Alterações otorrinolaringológicas

Os recém-nascidos com SD têm maior prevalência de perda auditiva congênita (15%) em comparação com a população neonatal total (0,25%). Em uma amostra de 109 recém-nascidos com SD, 15% apresentaram perda auditiva congênita e na evolução a prevalência de perda de audição aumentou para 22% (TEDESCHI *et al*., 2015).

A perda auditiva precoce tem impacto negativo sobre a linguagem e desenvolvimento das crianças com SD e deve ser feito acompanhamento fonoaudiológico intensivo na fase pré-escolar. Em torno de 40-80% das crianças

com SD têm deficiência auditiva e a causa mais comum é a otite média serosa. As crianças com perda de audição entre 2 e 4 anos têm pontuações mais baixas em testes de vocabulário receptivo, compreensão e expressão da linguagem com baixa precisão da fala (LAWS; HALL, 2014).

Otites recorrentes e perda auditiva estão entre as razões mais comuns de consulta otorrinolaringológica na infância na SD, pois até 80% pode haver perda auditiva condutiva por causa da otite média serosa. A tuba auditiva é mais curta, com inclinação de 10 graus na criança, enquanto no adulto é mais longa com inclinação de 45 graus, atuando como um fator de proteção. Outros fatores de risco incluem braquicefalia com hipoplasia maxilomandibular e hipoplasia do terço médio da face, com estreitamento das coanas nasais, nasofaringe e pálato com consequente respiração bucal, quando são perdidas as funções nasais de aquecer, umidificar e filtrar o ar. A inserção de tubos de ventilação em condutos auditivos estenosados pode evitar recorrência de otite. A incidência de perda auditiva evidenciada na triagem auditiva neonatal é de 4% na SD, unilateral ou bilateral, com aumento para 93% no primeiro ano de vida, indo para 68% aos cinco anos e para 20% na adolescência e vida adulta. Já a presbiacusia desenvolve-se 30 a 40 anos antes do que na população em geral (MALIK *et al*., 2012).

Uma ampla revisão da literatura de 50 artigos sobre manifestações otorrinolaringológicas da SD indicou que a orelha externa pode ser pequena e que é maior taxa de doenças crônicas do ouvido e perda auditiva condutiva, neurossensorial ou mista, merecendo triagem auditiva a cada 6 meses e anualmente após três anos de idade, com acompanhamento mais próximo por um otorrinolaringologista se a membrana timpânica não puder ser visualizada ou se os condutos auditivos externos forem muito estreitos (CHIN; KHAMI; HUSEIN, 2014).

No caso de um baixo limiar auditivo a colocação de tubos de ventilação reduziu os riscos de atraso de linguagem (CHIN; KHAMI; HUSEIN, 2014).

Intervenções agressivas, tanto clínicas e cirúrgicos, determinam diminuição da incidência de perda auditiva, bom controle da rinite crônica e um melhor conhecimento da incidência de apneia do sono e distúrbios auditivos e respiratórios do sono em pessoas com SD (SHOTT, 2006).

Como os mesmos problemas otológicos e nasais experimentados por crianças com SD também são frequentes em crianças com doença atópica o

acompanhamento de um alergista é indicado (MANNAN; YOUSEF; HOSSAIN, 2009).

É de grande importância tratamento imediato da rinite e a conjuntivite alérgica para evitar lesões graves na córnea que podem culminar com o transplante de córnea (RUIZ-MORALES; VERDIGUEL-SOTELO; HERNANDEZ-LOPEZ, 2010). Foi observado no presente estudo uma forte associação entre microtrauma secundário ao prurido resultante de processos alérgicos nasais e oculares e o desencadeamento de ceratocone, segunda alteração oftálmica mais prevalente.

5.7.4 Doenças respiratórias

A doença respiratória é causa comum de morbidade e mortalidade em pacientes com SD decorrente de problemas comuns até via aérea estreita ou imunidade prejudicada e lesões estruturais raras, como brônquio traqueal. Compreender essa gama de potenciais problemas auxilia na avaliação e gestão de crianças com SD e sintomas respiratórios (WATTS; VYAS, 2013).

Asma foi encontrada em 3,1% das crianças com SD, 4,2% em irmãos e em 6,7% nos controles após um acompanhamento de 130 pacientes. Roncos e chiados são relatados em um terço das crianças com SD e nem sempre estão relacionados com asma e atopia (WEIJERMAN; BROERS; VAN DER PLAS, 2013). A prevalência de asma e hiperreatividade brônquica foi de 32% entre 440 crianças e adolescentes de 3 a 14 anos no estudo conduzido por Roizen *et al.* (2014).

As crianças com SD podem ter problemas funcionais, como tosse inefetiva e *clearance* mucociliar lento, como estruturais, como obstrução ou estreitamentos decorrentes das variadas características fenotípicas ou condições associadas, incluindo macroglossia, hipoplasia maxilar, estenose coanal, nasofaringe estreita, hipertrofia de tonsilas e adenoides, amígdalas linguais, encurtamento do pálato, traqueia diminuída, aumento da produção de secreção em vias aéreas e síndrome da apneia obstrutiva do sono (WATTS; VYAS, 2013). Além disso, estes problemas estruturais intrínsecos podem ser exacerbados pela hipotonia e obesidade. Laringomalácia foi a causa mais comum de obstrução das vias aéreas nas crianças com SD em menores de dois anos e foi encontrada em 50% das broncoscopias. Pode ainda haver aumento da incidência de estenose subglótica, que pode requerer

reconstrução laringotraqueal, assim como quando há estenose traqueal congênita, que mais comumente é segmentar do tipo 'ampulheta'. No entanto, a maioria dos casos de estenose subglótica é decorrente de intubação traqueal (WATTS; VYAS, 2013).

Um padrão específico de anomalias histológicas foi demonstrado em pessoas com SD, incluindo aumento da porosidade dos brônquios e alargamento dos ductos alveolares e alvéolos, redução do número de alvéolos e redução da complexidade acinar, que estão relacionados a falha na multiplicação alveolar no período pós-natal, além da existência de rede capilar duplicada nessas crianças (PRAVIT, 2014; WATTS; VYAS, 2013). Cistos subpleurais podem estar presentes, apesar de nem sempre serem reconhecidos em uma radiografia simples do tórax. Crianças com SD são mais suscetíveis a infecções do trato respiratório com um risco 30% maior de mortalidade por sepse, responsável por 54% das internações, principalmente por pneumonia, a razão mais comum para a admissão na unidade de terapia intensiva pediátrica (43%) e de ventilação mecânica (50%), com tempo de internação duas a três vezes maior das crianças sem SD. As doenças respiratórias foram os diagnósticos principais mais comuns, respondendo por 42% de todas as admissões e 70,5% das admissões em crianças sem cardiopatia congênita (WATTS; VYAS, 2013).

A elevada prevalência de cardiopatia congênita em crianças com SD aumenta a suscetibilidade a infecções pulmonares. De total de 127 crianças com SD, com idade entre seis e 48 meses, 89 (70,1%) tiveram algum tipo de cardiopatia congênita e infecções graves (pneumonia e septicemia) foram observadas em 23,6% delas. Em 70% dos casos observou-se associação entre pneumonia e cardiopatia (FARIA *et al.*, 2014).

O vírus sincicial respiratório também é causa de infecção do trato respiratório inferior em crianças com SD com um curso mais grave e lento em curar com risco aumentado de lesão pulmonar aguda e síndrome de angústia respiratória aguda, sendo importante profilaxia para esse vírus, principalmente para aqueles com cardiopatia congênita e/ou prematuridade (WATTS; VYAS, 2013).

Além disso, as vias aéreas e a função respiratória podem ser afetadas por complicações da correção cirúrgica cardíaca como quilotórax, lesão do nervo laríngeo recorrente, paralisia diafragmática, estenose subglótica, os próprios efeitos da cardiopatia e problemas vasculares ou pulmonares sem associação com cardiopatia, aumento

da susceptibilidade à hipertensão pulmonar presente em 10% das crianças com SD (WATTS; VYAS, 2013).

Os pacientes com SD podem ter anormalidades funcionais, como alterações da motilidade esofágica como refluxo gastro-esofágico e problemas de deglutição que podem dar origem à aspiração para vias aéreas inferiores que muitas vezes, ocorre silenciosamente. A equipe da unidade de terapia intensiva deve estar ciente que pacientes com SD podem ter vias respiratórias mais estreitas, risco maior de estridor pós-extubação e que a infecção é a causa mais comum de problemas respiratórios agudas, além de obstrução das vias aéreas, aspiração e edema pulmonar (WATTS; VYAS, 2013).

Dentre as malformações congênitas do sistema gastrointestinal, a atresia do esôfago pode ter impacto sobre a função pulmonar com 44% dos pacientes internados com doenças respiratórias durante os primeiros anos após a cirurgia e cerca de dois terços das crianças com sintomas respiratórios em curso durante os primeiros cinco anos (WATTS; VYAS, 2013).

5.7.5 Alterações imunológicas

Vários estudos têm sido realizados para elucidar as anormalidades do sistema imune na SD (BLOEMERS *et al.*, 2010).

O fenótipo imunológico da SD é caracterizado por hipotrofia do timo, maior propensão para doenças autoimunes e maior susceptibilidade às infecções (LIMA *et al*., 2011).

Considerando-se o regulador autoimune (AIRE) está localizado no 21q22.3, foram analisadas as proteínas de expressão de genes de timos removidos cirurgicamente a partir de 14 pacientes com SD com cardiopatia congênita, que foram comparados com 42 controles pareados por idade com anomalia cardíaca como uma malformação isolada. Foi demonstrado que essas anomalias imunológicas estão presentes desde o desenvolvimento inicial, ao invés de ser uma consequência do envelhecimento precoce, tão amplamente hipotetizado. Assim, a SD deve ser considerada como uma imunodeficiência primária não monogênica (LIMA *et al*., 2011).

No entanto, não é considerada uma imunodeficiência primária, mas sim uma deficiência sindrômica com uma redução no número de células B, associada à imunodeficiência moderada e níveis de imunoglobulina normais. Na comparação de populações de células B de 19 crianças com SD com controles da população em geral pareados por idade, verificou-se que todos os passos do desenvolvimento destas células estão alteradas na SDOs níveis de IgM no soro foram ligeiramente reduzidos, mas todos os outros tipos de imunoglobulina estavam normais (CARSETTI *et al.*, 2015).

O componente da função imunológica nas pessoas com SD é a função dos linfócitos B e os níveis de imunoglobulinas (CETINER *et al*., 2010).

O sistema complemento possui várias atividades no organismo, sendo mediador de muitas interações celulares e humorais que ocorrem no hospedeiro, incluindo quimiotaxia, fagocitose, adesão celular e diferenciação de células B, auxiliando a coordenar e dirigir a resposta imunológica (CARROLL, 2004).

A ativação do complemento dá-se por três vias: clássica, alternativa e das lectinas. As funções biológicas do sistema complemento incluem opsonização de microrganismos, fagocitose, ativação de células inflamatórias (C3a, C4a, C5a), citólise mediada pela formação do complexo de ataque à membrana, solubilização, remoção de complexos imunes e de células apoptóticas. Três vias estão envolvidas na ativação do complemento e todas convergem para a ativação do componente central ou C3 (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2008).

Estudos do sistema complemento na SD são escassos e conflitantes. Locktich *et al.* (1987) observaram aumento nas concentrações dos componentes C3 e C4, não relacionados com a idade em pacientes com SD. No entanto, outros autores relataram níveis normais dos componentes C3, C4 e atividade funcional (CH50) em pacientes com SD (TRINCADO *et al.*, 1984; RIBEIRO *et al*, 2003).

5.7.6 Alterações gastrointestinais

As malformações congênitas gastrointestinais ocorrem em 4 a 10% da população com SD, em comparação com 0,7% na população em geral (MALT *et al*., 2013). Tornam-se aparentes nos primeiros anos de vida, aumentando a morbidade (TORFS; CHRISTIANSON, 1998; FREEMAN *et al*., 2011).

Atresia duodenal, atresia de esôfago, malformações anorretais e doença de Hirschsprung estão associadas com SD, com origens embrionárias distintas e vários fatores genéticos e ambientais. Na presente pesquisa a atresia ou obstrução duodenal com ou sem pâncreas anular foi a causa mais frequente de intervenção cirúrgica em 17 casos (1,4%) e destes, quatro apresentavam associação com pâncreas anular, semelhante aos estudos com taxas entre 1 a 5% comparado com 0,05% na população sem SD (MALT *et al*., 2013).

A obstrução duodenal manifesta-se por vômitos biliosos com abdome não distendido, enquanto na obstrução intestinal distal, como na doença de Hirschsprung, o abdome é muito distendido. Metade destas gestações cursam com polidramnia como resultado de falha de absorção de líquido amniótico no intestino distal. O 'sinal de dupla-bolha' no ultrassom pré-natal ou na radiografia abdominal pós-natal é o sinal típico da atresia duodenal. No entanto, esta apresentação clássica pode não estar presente no caso de uma obstrução parcial do duodeno, quando os sintomas são comparáveis aos da doença de refluxo gastroesofágico. O vômito bilioso é altamente sugestivo dessa condição, mas a ausência de vômitos biliosos não exclui o diagnóstico, que é confirmado em estudos contrastados do trato gastrointestinal proximal com observação cuidadosa do duodeno proximal por um radiologista experiente (MALT *et al*., 2013).

A atresia de esôfago com ou sem fístula traqueoesofágica foi observada em dois casos (0,2%) no presente estudo, relatada em 0,3-0,8% dos pacientes com SD em comparação com 0,09% no população geral (JOHNSON *et al*., 1996). O quadro clínico é caracterizado por salivação, vômitos e sinais de desconforto respiratório logo após alimentação. A imposibilidade de passar sonda nasogástrica para alimentação no estômago e uma bolsa proximal esofágica cheia de ar no exame radiográfico confirma o diagnóstico de atresia de esôfago com fístula traqueo-esofágica. O tratamento é cirúrgico (MALT *et al.*, 2013).

Em dois (0,2%) casos foi observada artéria subclávia direita aberrante que é frequente em pacientes com SD com prevalência entre 19 a 36% e pode causar disfagia a alimentos sólidos (WEIJERMAN; DE WINTER, 2010).

Apenas duas (0,2%) crianças com SD apresentaram megacólon congênito, uma frequência mais baixa que o estudo de Friedmacher *et al*. (2015) de 7,32%. É necessário efetuar lavagens intestinais com água morna antes de realizar a ressecção cirúrgica do segmento aganglionar. Atualmente, a ressecção laparoscópica

transretal do segmento aganglionar é o tratamento cirúrgico mais indicado no tratamento de doença de Hirschsprung. Se ocorrer enterocolite no pré-operatório o tratamento é conservador com enemas de água com posicionamento do tubo retal ou uma colostomia temporária ou ileostomia (AMIEL *et al.*, 2008). A incidência de enterocolite pré-operatória aumenta a mortalidade da doença de Hirschsprung associada à SD. Por outro lado, é mais frequente em crianças com SD provavelmente devido à resposta imune menos eficaz e cicatrização mais lenta (MORABITO *et al*., 2006).

No presente estudo malformações anorretais como atresia ou estenose anal ocorreu em 8 (0,7%) crianças, semelhante a outra pesquisa que observou ocorrência de 1% (FREEMAN *et al*., 2009),

A doença do refluxo gastroesofágico em crianças com SD, cuja frequência pode chegar a 77% (MACCINI *et al*., 2011), necessita ser avaliação cuidadosa pela alta frequência de complicações em 43% (MALT *et al.*, 2013).

A hipotonia e as características orofaciais são fatores que contribuem para problemas de alimentação de lactentes com SD, por vezes contribuindo para um baixo ganho de peso, por ser causa de problemas de alimentação e ingestão insuficiente (ROIZEN; PATTERSON, 2003). O baixo tônus muscular, alterações anatômicas e problemas sensório-motores orais podem contribuir para dificuldade na sucção e/ou coordenação e deglutição, necessitando de acompanhamento de nutricionista e fonoaudiólogo para dar suporte para a criança e pais. Em crianças com SD, a amamentação exclusiva é altamente recomendada nos primeiros 6 meses de vida por causa das vantagens psicoemocionais e imunológicas (VAN WOUWE *et al.*, 2001). O apoio para o aleitamento intensivo e qualificado pode ser necessário durante as primeiras semanas de vida, a fim de estabelecer a amamentação eficaz, o que pode ser obtido na maternidade ou em um ambulatório com equipe interdisciplinar como ocorreu em presente estudo com 75,2% dos bebês, com aleitamento materno com duração média de 6 a 48 meses. A introdução de alimentos sólidos em torno de 6 meses é importante para permitir o desenvolvimento motor oral normal. Aí também as alterações anatômicas e a hipersensibilidade oral são causas de problemas de mastigação e dificuldades de aceitação de alimentos sólidos e pastosos. Novamente, o aconselhamento e tratamento por um fonoaudiólogo é indicada a fim de estimular habilidades motoras orais normais (SMITH; TEO; SIMPSON, 2014).

No atendimento longitudinal dos pacientes do Ambulatório da SD observou-se muitos relatos de dificuldade na transição da dieta em graus variáveis que vão melhorando com o tempo, muitas vezes com apoio fonoaudiológico e persistência da família.

A disfagia na SD pode ser de origem faríngea, oral ou esofágica e tem sido descrita em 30-80% das crianças e em 25-30% dos adultos. A decrescente prevalência de disfagia em adultos pode ser devida a melhora do tônus muscular, a mortalidade de pacientes com disfagia mais grave com aspiração (faríngea) ou porque os pais e pacientes se acostumam com os sintomas de disfagia. A disfagia faríngea pode levar à pneumopatia de repetição, asma de díficil controle ou tosse crônica, mesmo sem disfagia clínica (engasgos, tosse à alimentação). A disfagia deve ser avaliada através de estudo da deglutição por videofluoroscopia para descartar aspiração silente. O maior impacto da disfagia é social (SMITH; TEO; SIMPSON, 2014).

Outro problema gastrointestinal funcional frequente em crianças com SD é a constipação, que ocorreu em 26,3% da amostra. A constipação em SD é a principal consequência da hipotonia, mas em casos graves a doença de Hirchsprung deve ser excluída, como também o hipotireoidismo e a doença celíaca. O tratamento da constipação intestinal crônica consiste em otimizar a ingestão de líquidos, legumes, hortaliças, verduras, frutas e grãos inteiros, além de laxantes osmóticos e fisioterapia de acordo com as necessidades (MALT *et al*., 2013).

Na presente pesquisa a doença celíaca foi diagnosticada em 18 (1,5%), casos inferior à prevalência de diferentes estudos europeus que variam de 2,5 a 18,6% em comparação com a prevalência de 0,3 a 1% de doença celíaca na população em geral (COHEN, 2006; NISIHARA et al., 2005).

Um aumento do risco seis vezes maior de doença celíaca pode ser encontrado nos pacientes com SD (MARILD *et al*., 2013). A doença celíaca é uma enteropatia autoimune, desencadeada pela ingestão de trigo, centeio, cevada e todos os alimentos que contém glúten. O *screening* da doença celíaca deve ser realizado em todo paciente sintomático. Os sintomas mais frequentes incluem diarreia, vômitos, distensão abdominal e déficit ponderoestatural que corresponde à forma clássica da doença. Porém, estes e outros sintomas sutis podem ocorrer isoladamente, o que requer um grande índice de suspeita para que se faça o diagnóstico. Os outros sintomas isolados que também indicam a necessidade de

screening para doença celíaca incluem a baixa estatura, anorexia, dor abdominal recorrente, constipação intestinal, anemia refratária ao tratamento, osteopenia ou osteoporose, irritabilidade, alteração hepática e dermatite herpetiforme (HUSBY *et al.*, 2012).

No paciente com SD assintomático, pela maior prevalência da doença em relação à população geral, alguns autores sugerem iniciar o *screening* aos 3 anos e repetir a cada 2 a 3 anos, já que um *screening* negativo não afasta a possibilidade de desenvolvimento da doença celíaca no futuro, até mesmo na idade adulta. O *screening* é realizado por meio da avaliação no sangue da presença do anticorpo antitransglutaminase tecidual IgA. O anticorpo antiendomísio (EMA) também pode ser utilizado, com sensibilidade e especificidade semelhantes (WOUTERS *et al*., 2009). Se o *screening* for positivo, a investigação deve ser completada com endoscopia digestiva alta e biópsia intestinal. Se *o screening for* negativo e o paciente apresentar deficiência de IgA, um teste IgG ou biópsia intestinal deve ser solicitado (WOUTERS *et al*., 2009).

No atual consenso da Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN), foi sugerido que a biópsia intestinal não é mais necessária para comprovação diagnóstica nos pacientes que apresentam sintomas e anticorpo antitransglutaminase tecidual IgA positivo, anticorpo antiendomísio elevado e HLA DQ2 ou DQ8, que são os alelos do sistema de histocompatibilidade humana que conferem predisposição genética à doença celíaca (HUSBY *et al.*, 2012). No entanto, a recomendação da Sociedade Norte Americana ainda mantém a necessidade de biópsia intestinal. O tratamento consiste na exclusão de glúten na dieta (DI SABATINO; CORAZZA, 2009; LIONETTI; CATASSI, 2011).

A fim de evitar essas complicações, também em pacientes assintomáticos, o rastreio de doença celíaca é defendida em pacientes com SD, que pode ser facilmente detectada por testes sorológicos de alta especificidade como a presença do anticorpo antiendomísio ou anticorpo antigliadina (ADMOU *et al.*, 2012). Existe consenso sobre a indicação para triagem e diferentes abordagens de rastreio são propostas para pacientes com síndome de Down (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2001; VAN WOUWE et al., 2001; VAN CLEVE; COHEN, 2006; VAN CLEVE; CANNON; COHEN, 2006; WEIJERMAN; DE WINTER, 2010) resumidos no Quadro 13. (WOUTERS et al., 2009; MALT *et al*., 2013).

QUADRO 13 - TRIAGEM DE DOENÇA CELÍACA PARA PACIENTES COM SD

GRUPO	PESSOAS COM SD	IDADE DE INÍCIO DA TRIAGEM	FREQUÊNCIA	MÉTODO DE TRIAGEM
Werk groep(1)	HLA-DQ8 e –HQ2 positivo ou desconhecido		Cada 2 anos	IgA total e anticorpo anti-transglutaminase tecidual IgA (anticorpo antigliadina IgG e anticorpo antiendomísio IgG se deficiência de IgA)
	HLA-DQ8 e –HQ2 negativo		Não necessita triagem	
Downpas (2007)(2)	Todos	2 anos	Cada 2 anos	
DSMG (1999)(3)	Todos	2 anos	Depende de suspeita clínica	Anticorpo antiendomísio e IgA total
Associação Americana de Pediatria (2001)(4)	Não há recomendação de triagem			

FONTE: MALT *et al*. (2013).
(1) WERK GROEP DOWN SYNDROOM (2011).
(2) VVK: Downsyndroom Vlaanderen: Downpas. www.downsyndroom.eu.
(3) VAN CLEVE; COHEN, 2006; VAN CLEVE; CANNON; COHEN, 2006
(4) AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON GENETICS (2001).

Além das alterações funcionais e estruturais do trato gastrointestinal, as pessoas com SD apresentam com maior frequência infecção *H. Pylori*, talvez pela imunodeficiência associada à síndrome (MALT *et al*., 2013).

Alterações na endoscopia digestiva com graus variáveis de esofagite, gastrite, duodenite foram observadas em 19 (1,7%) pacientes e em uma destas pessoas havia estenose de esôfago muito grave e desnutrição acentuada com necessidade de gastrostomia e várias sessões para dilatação.

Litíase biliar ocorreu em 1,5%, porém é descrita em 4,7% a 9% das crianças sendo detectada precocemente, mesmo nos primeiros anos de vida, e por vezes até no recém-nascido. No presente estudo o caso mais precoce de litíase foi detectado em uma paciente aos 8 meses, assintomática, com índice de massa corporal adequado, em aleitamento materno, dieta balanceada e sem história de internação hospitalar. Em um outro estudo brasileiro com 547 pacientes com SD com idade de um dia a três anos, 50 (9,1%) apresentaram alterações na vesícula biliar (6,9% litíase e 2,1% lama biliar) com resolução espontânea em 66,7% dos pacientes com lama biliar e 28,9% com litíase. Colecistectomia foi realizada em 26,3% dos pacientes com cálculos biliares (BOECHAT *et al*., 2007).

Alterações hepáticas também tem sido descritas em crianças e adultos com síndrome de Down. As etiologias prováveis, por serem mais prevalentes nesta população incluem: obesidade (descrita em 30-50% dos pacientes com SD), hepatopatias autoimunes e a doença celíaca (MURRAY; RYAN-KRAUSE, 2010). Um dos pacientes com doença celíaca do presente estudo, apesar da boa adesão à dieta sem glúten, apresentou colangite esclerosante diagnosticada após 10 anos.

5.7.7 Alterações neurológicas

As manifestações convulsivas não fazem parte da descrição inicial da SD e sua frequência corresponde a da população em geral. (THIEL; FOWKES, 2004). Um estudo no Japão cita a prevalência de 1,5%, enquantos outros relatam 13 a 15% ou 10 a 11 vezes maior que na população em geral (SMIGIELSKA-KUZIA *et al*., 2009; SMIGIELSKA-KUZIA *et al*., 2010; MALT *et al*., 2013).

A epilepsia reflexa ou crises reflexas são frequentemente descritas em crianças com SD. Na maioria das vezes estereotipadas, podendo ocorrer como resultado de vários estímulos sensoriais, visuais e auditivos inesperados. Podem ocorrer em qualquer idade. Seu tratamento será condicionado pela sua frequência e intensidade. É importante notar que tais crises podem preceder a instalação da síndrome de Lennox-Gastaut (MALT *et al*., 2013).

Pacientes com SD apresentam redução do volume do cérebro, principalmente do hipotálamo e do cerebelo, com alterações da arquitetura cortical e isso contribui para uma hiperexcitabilidade cerebral (SMIGIELSKA-KUZIA *et al*., 2010). Além disso, há redução na densidade neuronal nas camadas II e IV incluindo pequenas células granulares que desempenham efeito inibitório via sistema gabanérgico (MENENDEZ, 2005; GUIDI *et al.*, 2008). Outras pesquisas mostraram mudanças na densidade da arborização dendrítica, levando a uma espécie de disgenesia cortical, resultando em distorção da transmissão sináptica ao nível cortical (ROSS; GALABURDA; KEMPER, 1984; MALT *et al*., 2013).

As convulsões febris presentes em crianças com SD têm as mesmas características das que ocorrem na população em geral, principalmente acompanhando infecções do trato respiratório superior, particularmente frequentes em crianças com SD.

A epilepsia mioclônica tardia é a principal causa de epilepsia no adulto com SD com prevalência de 46% após os 50 anos de idade (McVICKER; SHANKS; McCLELLAND, 1994). Pode iniciar na terceira década, porém mais frequentemente se desenvolve após 40 anos de idade. Consiste principalmente de mioclonias breves focais ou difusas, facilmente reconhecíveis nos membros superiores, mas também pode afetar o tronco e membros inferiores e se desenvolve na maioria das vezes, como resultado de estágio de deterioração da doença de Alzheimer. O eletroencefalograma mostra ondas rápidas de pico ou Spike e de descargas generalizadas. Nos exames de imagens há atrofia cerebral, em particular nas regiões do hipocampo (MALT *et al*., 2013). No entanto, com o tempo pode haver diminuição das mioclonias. O valproato ou a carbamazepina podem ser úteis no tratamento e o levetiracetam foi benéfico para tanto a nível epiléptico como cognitivo (SANGANI *et al*., 2010). Atualmente, o tratamento de primeira linha inclui o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e vigabatrina (PAVONE *et al*., 2014).

Na amostra aqui estudada 16 (1,3%) crianças tinham síndrome de West com diagnóstico no primeiro ano de vida, sendo mais frequente no sexo feminino (62,5%). As que foram tratadas desde os primeiros espasmos recuperaram o seu desenvolvimento ao contrário dos casos cujo tratamento foi tardio. Três pacientes evoluíram com crises convulsivas com boa resposta à medicação anticonvulsivante. Outras cinco crianças tiveram diagnóstico de transtorno do espectro autista na evolução.

Crianças com SD podem apresentar em cerca de 1 a 5% espasmos infantis em flexão com a regressão do desenvolvimento psicomotor que é o elemento diagnóstico clínico essencial da síndrome de West confirmada na demonstração eletroencefalográfica de hipsarritmia (MALT *et al*., 2013).

No presente estudo, com amostra constituída de 86,6% de crianças e adolescentes, não houve quadro demencial ou doença de Alzheimer nos pacientes estudados, diferente de outras pesquisas que observaram que o desenvolvimento cognitivo ocorre desde infância até o início da idade adulta, podendo a seguir haver uma perda progressiva de sua capacidade, muitas vezes associado a um processo de demência (COUZENS; HAYNES; CUSKELLY, 2012; ZIGMAN *et al*., 2008).

5.7.8 Alterações psiquiátricas

Embora pacientes com SD tenham menor risco para psicopatologia do que outros com deficiência intelectual (HAVEMAN *et al*., 1994; FOLEY *et al*., 2015), apresentam risco superior ao dos seus pares típicos (DYKENS; HODAPP; EVANS, 2006), com frequência entre 18 e 23% de transtornos psiquiátricos (MYERS; PUESCHEL, 1991; VICARI; PONTILLO; ARMANDO, 2013).

Cerca de 20 a 40% de crianças com SD apresentam problemas comportamentais que persistem até a idade adulta com diminuição da externalização de sintomas de agressividade e desatenção e o surgimento de internalização dos sintomas de depressão e solidão (VISOOTSAK; SHERMAN, 2007). Na adolescência tardia diminuem os sintomas de externalização, o que requer atenção na avaliação (DYKENS *et al*., 2002).

Comportamentos perturbadores, transtorno de ansiedade e comportamentos repetitivos são mais comuns em pessoas com SD com idade inferior a 20 anos, como a depressão em adultos jovens e demência em idosos. Hábitos ritualísticos e comportamento perfeccionista são mais frequentes e evidentes em crianças com SD, porém quando comparados com seus pares observou-se que particularmente algumas atitudes repetitivas pertencem ao fenótipo comportamental da SD (EVANS; GRAY, 2000). O transtorno iniciado na infância tem bom prognóstico com pouca evidência ou persistência na vida adulta. Quando comparados adultos com SD e adultos com deficiência intelectual de outras etiologias, a mesma proporção de cada grupo teve diagnóstico de autismo e os com SD mais propensos a ter depressão e demência, enquanto que os controles foram mais propensos a transtorno de conduta, transtorno de personalidade ou esquizofrenia ou estado paranóico. Além disso, indivíduos com SD muitas vezes mostram declínio cognitivo associado ao envelhecimento, caracterizado por uma deterioração da memória, linguagem e funcionamento cognitivo (MAATTA *et al*., 2006).

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade foi observado em 0,9% no presente estudo.

A prevalência de diferentes variantes de déficit de atenção e hiperatividade dos tipos impulsivo, desatento e combinado é significativamente menor na SD que nos pares sem a síndrome (YAHIA *et al*., 2014).

A depressão em pessoas com SD é raramente verbalizada e os sinais podem ser crises de choro, aparência deprimida, labilidade de humor, desinteresse, mutismo, piora no padrão psicomotor, diminuição do apetite, perda de peso, alucinações e insônia (MAATTA *et al.*, 2006). Este quadro com poucas queixas verbais e alucinações proeminentes pode estar relacionado à deficiência intelectual em vez de ser específica para a SD (MYERS; PUESCHEL, 1995).

Em uma revisão sobre depressão na SD foram selecionados 30 artigos de 390 artigos e foi constatado que não há maior prevalência de depressão na SD em comparação com outras causas de deficiência intelectual. No entanto, indivíduos com SD mostram muitas vulnerabilidades e são expostos a elevados níveis de estresse que conferem risco aumentado para o desenvolvimento da depressão. Vários desses fatores de risco são mais específicos para SD, incluindo o hipocampo de menor volume, alterações nos neurotransmissores, déficit de linguagem e memória de trabalho, comportamento de apego e ocorrência frequente de distúrbios somáticos. O diagnóstico de depressão na SD é baseado principalmente na observação e, portanto, o uso de critérios diagnósticos modificados é aconselhado. Embora vários tratamentos comuns, incluindo antidepressivos, eletroconvulsoterapia e psicoterapia serem eficazes, há evidências de subtratamento de depressão na SD, inclusive por limitações no conhecimento clínico atual, pois faltam avaliações sistemáticas farmacológicas e intervenções psicoterapêuticas (WALKER *et al.*, 2011).

As pessoas mais velhas com SD apresentam funções neuropsicológicas inferiores (habilidades de memória curta, funções do lobo frontal, habilidades viso-espaciais) em comparação com os mais jovens e perda de habilidades adaptativas. Tendo em conta a grande variabilidade clínica, o alarme mais aparente detectável por cuidadores foram representadas principalmente por isolamento social, perda de interesse e maior fadiga em tarefas diárias, juntamente com um crescente déficit no autocuidado e na capacidade de compreender regras sociais na vida cotidiana, além do comprometimento nas habilidades de linguagem (GHEZZO *et al.*, 2014).

Quase a totalidade dos pacientes analisados nesse trabalho apresentaram em alguma fase comportamentos de teimosia, agitação, não colaboração, que melhorou a medida que seguiram orientações da equipe interdisciplinar do ambulatório, em especial, a psicologia. Essa melhora foi proporcional ao à interação da família com a equipe. Observou-se também que quanto maior a autonomia do

paciente, melhores eram as suas habilidades sociais, comportamento mais assertivo e melhor desenvolvimento.

As características linguísticas da SD desenvolvem-se de forma diferente ao longo de trajetória de desenvolvimento. Assim, o déficit na morfossintaxe, especialmente na produção, é mais evidente na adolescência do que na primeira infância e a compreensão geralmente é melhor preservada em todas as idades (VICARI; PONTILLO; ARMANDO, 2013). É muito importante investir na habilitação da criança a falar bem, podendo inicialmente se fazer com o uso das mãos, a fim de prevenir transtornos psiquiátricos e comportamentais (FOREMAN; CREWS, 1998; GATH, 1994).

No entanto, como para as outras síndromes genéticas com deficiência intelectual, há uma falta significativa de pesquisas, especificamente focada no tratamento farmacológico e psicossocial (VICARI; PONTILLO; ARMANDO, 2013).

5.7.8.1 Transtorno do espectro autista

A incidência do autismo é maior entre crianças com deficiência intelectual ou dificuldades de aprendizagem e, quanto maior a deficiência, maior a probabilidade, ocorrendo em 5,1% (DiGUISEPPI *et al.*, 2010).

Segundo pesquisas no Reino Unido e na Suécia, cerca de 5 a 7% das crianças com SD têm transtorno do espectro autista, com maior frequência no sexo masculino na proporção de 4:1. Atenção especial deve ser dada para as famílias das crianças com SD com sintomas do espectro autista, com orientações sistemáticas e intervenções específicas (WARNER *et al*., 2014).

O tratamento tardio pode afetar a cognição e qualidade de vida. Dependendo das escalas e métodos de avaliação, uma prevalência foi de 5 a 10%, acompanhada muitas vezes por agressividade, automutilação e estereótipos. Certamente uma adaptação ambiental e medicamentos como a risperidona podem ser introduzidos com cautela na dose, efeitos colaterais e acompanhamento clínico (KENT *et al*., 1999; CAPONE *et al*., 2008).

O transtorno do espectro autista engloba uma gama de prejuízos qualitativos na interação social, associado a comportamentos repetitivos e interesses restritos pronunciados com uma ampla gama de severidade e prejuízos, sendo causa

frequente de deficiência grave, representando grande problema de saúde pública (BRENTANI *et al*., 2013). Há grande heterogeneidade na apresentação fenotípica, tanto com relação à configuração como a severidade dos sintomas comportamentais (GESCHWIND, 2009). Para o diagnóstico do autismo, é necessário comprometimento nos três campos sintomáticos (DSM V - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V*), observados em diferentes ambientes (casa, escola, consultório), para que se tenha percepção integral. Inicia-se nos três primeiros anos de vida devido a alterações sinápticas dos neurônios que coordenam a comunicação e os relacionamentos sociais. O diagnóstico é feito com base no desenvolvimento e comportamento, mas muitos desses não são, individualmente, indicativos de autismo porque podem ser observados em crianças com desenvolvimento típico nos primeiros três anos e por mais tempo em crianças com deficiência intelectual. A prevalência é maior na SD que na população em geral, com características diferentes, tendo diagnóstico mais difícil, o que pode retardar o início da terapia ou até mesmo acarretar exposição a terapias desnecessárias. É um fator estressor adicional para as famílias, principalmente pela dificuldade de socialização e comunicação, atrasando ainda mais a fala e dificultando a convivência com crianças e adultos (WARNER *et al.,* 2014).

O Questionário de Comportamento e Comunicação Social (*Autism Screening Questionnaire*) foi utilizado em 504 crianças com SD para triagem do autismo e encontrou prevalência de 16,5%, com características diferentes dos indivíduos com transtorno do espectro autista da população em geral (WARNER *et al*., 2014).

Utilizando o mesmo instrumento, Lowenthal *et al*. (2007) observou 5,58% (8 meninos e 2 meninas) de autismo entre 205 pais dos pacientes de 5 a 19 anos no Ambulatório de Síndrome de Down do HC/UFPR.

Em uma amostra de 108 indivíduos com SD 19% apresentaram transtorno do espectro autista e 8% autismo (MOSS *et al*., 2013).

Foi constatado transtorno do espectro autista em 18,2% de crianças e adolescentes com SD e 6,4% apresentaram autismo (DiGUISEPPI *et al*., 2010).

Não existe um medicamento específico para o autismo, mas o tratamento recomendado envolve terapias educacionais: fonoaudiologia, terapia de integração sensorial e terapia auditiva. Há alguns fármacos eficazes no controle de sintomas comportamentais como os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (fluoxetina), antidepressivos tricíclicos (imipramina), anticonvulsivantes (lamotrigina),

antipsicóticos atípicos (clozapina), inibidores da acetilcolinesterase (rivastigmina).ovas classes de medicamentos com novos mecanismos de ação devem ser estudados para tornar esse transtorno menos prevalente no futuro (KUMAR *et al*., 2012).

5.7.8.2 Alterações do sono

A prevalência de transtornos do sono foi menor no presente estudo.

A prevalência de síndrome da apneia obstrutiva do sono é de 1% a 4% da população pediátrica em geral, mas aumenta para 30-66,4% entre os indivíduos com SD. (STEBBENS *et al*., 1991; ROSEN *et al*., 2011; MARIS, 2016).

Em uma revisão sistemática sobre o sono dos pacientes com SD entre 1960 e 2010, com objetivo de caracterizar a arquitetura do sono e sua relação com atraso de desenvolvimento, foram observadas dificuldade para iniciar o sono, microdespertares/despertares com necessidade de atenção dos pais, sonambulismo, despertar confusional, terror noturno, bruxismo, enurese e sono muito agitado. A abordagem dos distúrbios do sono geralmente engloba uma série de medidas farmacológicas e de cunho geral, visando restabelecer sono realmente reparador para si e para sua família. (CHURCHILL *et al*., 2012).

A síndrome de apneia obstrutiva do sono á alteração do sono mais comum na SD afetando 50 a 80% dos pacientes (CHURCHILL *et al*., 2012). Esta alta prevalência está associada às características físicas da SD, como: pescoço curto, anormalidades dentárias, craniofaciais e das vias aéreas superiores, obesidade, hipotonia generalizada, hipertrofia de amígdala e adenoide, macroglossia, glossoptose, retro ou micrognatia, hipoplasia da traqueia ou do terço médio da face. (ANGRIMAN *et al*., 2015). Além disso, observa-se disfunção do tronco cerebral na SD, responsável pelo desequilíbrio entre os sistemas simpático e vagal (FERRI *et al.*, 1998).

Vários estudos têm indicado que a síndrome da apneia do sono não tratada pode interferir negativamente nas funções do hipocampo com déficits de aprendizagem espacial e a memória com uma correlação significativa entre a extensão dos déficits comportamentais e neuropsicológicos e a gravidade da apneia. (BRESLIN *et al.,* 2014).

5.7.9 Alterações endocrinológicas

Várias alterações endócrinas podem estar presentes nos pacientes com SD, entre elas atraso de crescimento, tendência à obesidade, diabetes mellitus, alterações tireoidianas, hipogonadismo, que devem ser detectadas precocemente pelo acompanhamento pediátrico de rotina, que demanda a utilização de curvas de crescimento específicas para pacientes com SD, exame físico e avaliação laboratorial periódica.

As alterações tireoidianas são as mais frequentes, cujo diagnóstico tratamento inadequado pode piorar o crescimento e o desenvolvimento cognitivo.

5.7.9.1 Crescimento

As curvas de crescimento de Cronk foram usadas na avaliação antropométrica dos pacientes. Nenhuma criança usou hormônio de crescimento.

As crianças com SD têm o seu próprio padrão de crescimento e curvas de crescimento específicas da SD. O acompanhamento de comprimento e peso em crianças com SD deve fazer parte do exame médico regular com especial atenção para o IMC, pois os pacientes com SD são propensos à maior ganho de peso, por falta da percepção da saciedade com ingestão de alimentos ilimitada, bem como o seu padrão de exercícios físicos que precisa de atenção especial (WEIJERMAN; DE WINTER, 2010).

O comprimento ao nascer é diminuído e durante a infância o crescimento está comprometido, levando a estatura final baixa, com causas ainda não bem conhecidas. A velocidade de crescimento é muito reduzida entre as idades de 6 e 9 meses e 3 anos, porém não é recomendável o tratamento com hormônio de crescimento, sem deficiência comprovada desse hormônio (ANNEREN *et al*., 1999; RAMAN *et al*., 2015). Em crianças sem fatores de risco conhecidos para doença maligna, o tratamento com hormônio de crescimento pode ser administrado com segurança, sem preocupação com um risco aumentado de neoplasia (RAMAN *et al*., 2015).

5.7.9.2 Alterações tireoidianas

As alterações tireoidianas são mais comuns nos indivíduos com SD, com frequência variável de 20 a 66%. O hipotireoidismo congênito pode ser detectado pelo teste de triagem neonatal ("Teste do Pezinho"), porém a disfunção tireoidiana também pode se manifestar mais tarde. Por este motivo, os pacientes devem ser submetidos anualmente a testes de função tireoidiana para detectar o hipotireoidismo adquirido, cujas manifestações clínicas muitas vezes se confundem com manifestações comuns da SD como obstipação, alterações cognitivas, déficit de crescimento, letargia e pele seca. Pode ser decorrente de doença tireoidiana autoimune, com presença de anticorpos antitireoidianos, mas com frequência os anticorpos não são detectados e a etiologia permanece indefinida (DIAS *et al*., 2005; KARLSSON *et al.*, 1998; WEIJERMAN; DE WINTER, 2010).

A SD tem uma prevalência maior em até 28 vezes de hipotireoidismo congênito, que é 1 para cada 141 crianças da população em geral. A etiologia é dividida em 40% por disormonogênese, 13,3% por agenesia de tireoide, 6,6% por hipoplasia e 40% de causa desconhecida. (RAMOS *et al*., 2012).

Os distúrbios da tireoide têm sido relatados em até 28-40% das crianças com SD e aumentam de frequência, em até 54%, com o avançar da idade. Incluem hipotireoidismo congênito (1,8-3,6%), tireoidite autoimune de Hashimoto (0,3-1,4%), hipotireoidismo compensado ou subclínico (25,3-32,9%). O hipertireoidismo ou doença de Graves pode ocorrer de 0-2% e necessita de tratamento imediato e específico. O hipotireoidismo subclínico é mais frequente em crianças com SD e é caracterizada por TSH moderadamente elevado com T4 livre normal, normal ou baixa; que muitas vezes é autolimitada. (WEIJERMAN; DE WINTER, 2010). Os anticorpos tireoidianos, quando presentes, podem indicar evolução para hipo ou hipertireoidismo dentro de 2 anos em quase 30%. Quando ambos são normais na primeira década da vida, existe uma baixa probabilidade de hipotiroidismo na segunda década. (GIBSON *et al.*, 2005). O tratamento do hipotireoidismo subclínico, caracterizado por níveis de T_4 normais e elevação discreta de TSH, permanece controverso e deve ser individualizado . (DIAS *et al*., 2005).

5.7.9.3 Diabetes mellitus

A doença autoimune da tireoide e diabetes mellitus tipo 1 são muito mais comuns na SD em comparação com a população em geral e se manifestam até a segunda década de vida (WOJCIK *et al*., 2010).

O diabetes mellitus tipo 1 apresenta risco 4,2 vezes maior que a população geral. (WEIJERMAN; DE WINTER, 2010). É causado por alterações morfofuncionais no timo, o que pode acarretar em um desequilíbrio do sistema imune, além do gene AIRE na SD que pode contribuir para um fenótipo autoimune mediada através de efeitos múltiplos sobre a homeostase-AIRE. Outro fator é genético evidenciado pela presença de alelos HLA-DQ2 e HLA-DR3 associado com o aparecimento de doenças autoimunes (GIMENEZ-BARCONS *et al.*, 2014; SKOGBERG *et al.*, 2014).

Os dois pacientes com diabetes mellitus tipo 1, diagnosticado na idade escolar, apresentavam tireoidite de Hashimoto. Observou-se a presença dos alelos HLA-DQ2 e HLA-DR3 em um deles, com psoríase, alopecia e doença celíaca concomitantes e diminuição dos números de linfócitos T (CD4+) e linfócitos B.

Outros estudos relataram frequência aumentada de doenças autoimunes na SD (DE HINGH *et al*., 2005; FRANCIOTTA *et al*., 2006; ROAT *et al*., 2008; MALT *et al.*, 2013).

Dos 11 pacientes com diabetes mellitus tipo 2, todos apresentavam IMC aumentado. O diagnóstico foi feito na adolescência média e final. Fonseca *et al*. (2015) observou prevalência de diabetes mellitus tipo 2 e síndrome metabólica é maior em indivíduos com SD do que na população em geral. Jovens com SD apresentaram maior gordura e menor massa magra do que seus pares sem SD (GONZALEZ-AGUERO *et al*., 2011).

No atendimento dos pacientes com SD, o médico deve monitorar peso e altura com curvas de crescimento específicas e o índice de massa corporal com as curvas da Organização de Saúde 2007 da população em geral. Deve ainda efetuar a orientação precoce quanto à prevenção de sobrepeso/obesidade e futuras complicações como dislipidemia e diabetes por meio de orientação alimentar e incentivo à atividade física. (PANDITA *et al*., 2016).

5.7.10 Alterações hematológicas

5.7.10.1 Anemia, leucopenia e plaquetopenia

Apesar da suplementação de ferro ocorrer durante praticamente os dois primeiros anos de vida foi constatada anemia em 21% dos pacientes do presente estudo, maior que os 8,1 a 10% constatados em outros estudos (DIXON *et al*., 2010; TENENBAUM *et al.*, 2011). Porém menor dos 53% da revisão sistemática de artigos publicados sobre prevalência de anemia no Brasil com a população até cinco anos publicados entre 1996 e 2007. (JORDÃO *et al*., 2009).

Plaquetopenia e leucopenia observadas na presente pesquisa foram transitórias e associadas em geral a situações benignas. A associação da SD com anemia aplástica é extremamente rara, com apenas seis casos relatados na literatura mundial. Relata-se um filho de SD com pancitopenia e medula hipocelular que melhorou com o tratamento do hipotireoidismo associado e a criança evoluiu sem complicações. (GATHWALA *et al.*, 2011).

5.7.10.2 Síndrome mielodisplásica e leucoses

A SD causa profunda perturbação do crescimento das células-tronco e progenitoras, mediada por mecanismos genéticos complexos e da carga genética aumentada do cromossomo 21. Devido à proliferação de células-tronco fetais progenitoras hematopoiéticas e testiculares aumentada ocorre maior susceptibilidade à leucemia e câncer testicular com prejuízo da proliferação de células fetais progenitoras em outros tecidos, levando ao desenvolvimento de características craniofaciais, cognitivas e cardíacas nos indivíduos com SD. (LIU *et al*., 2015).

Os pacientes com SD podem apresentar alterações benignas hematológicas com cerca de 12 vezes maior risco de leucemia linfoblástica aguda na faixa etária de 5 a 30 anos e 150 vezes de leucemia mieloide aguda em crianças menores de 5 anos. A leucemia neonatal transitória, conhecida como mielopoiese anormal transitória ou síndrome mieloproliferativa transitória é caracterizada por um acúmulo

de blastos imaturos no sangue periférico, fígado e medula óssea nos lactentes com SD ao redor da terceira semana de vida e regridem espontaneamente entre dois e três meses de idade, podendo passar desapercebido em alguns casos. É causada pelo cromossomo 21 trissômico e mutações trunculares somáticas no fator de transcrição GATA 1 hematopoiética. A maioria dessas crianças necessita apenas de observação com regressão espontanea três meses após o nascimento, porém 20 a 30% desenvolvem leucemia. A alta contagem de blastos com infiltração maciça no fígado e coração pode melhorar com doses baixas de citarabina. O quadro clínico é caracterizado por pericardite, ascite, edema pulmonar, hepatoesplenomegalia, fibrose hepática, insuficiência hepática, icterícia obstrutiva, leucocitose, persistência de blastos na corrente sanguínea com contagem de plaquetas e hemoglobina diminuída, aumentada ou normal e rash vesicopapular. Apesar da resolução na maioria dos casos da síndrome mieloproliferativa, ocorre mortalidade em 20% (WEBB; ROBERTS; VYAS, 2007; KLUSMANN *et al.*, 2008; GAMIS *et al.*, 2011; ROBERTS; IZRAELI, 2014).

O fator de transcrição GATA 1 é insuficiente para produzir leucemia na ausência da trissomia do 21 por mecanismo desconhecido e só algumas crianças com SD desenvolvem leucemia (KLUSMANN *et al*., 2008).

Altas taxas de leucócitos e disfunção hepática são fatores de mal prognóstico. A predisposição a desenvolver leucemia megacariocítica aguda posterior é de 30% devido a mutação adquirida no gene GATA 1. A leucemia megacariocítica aguda é o subtipo mais comum na SD principalmente em pacientes com menores de 4 anos com excelente evolução com terapia reduzida. No entanto se ocorrer com idade superior aos 4 anos, o comportamento semelhante aos pacientes sem SD (KLUSMANN *et al.*, 2008; MALONEY *et al*., 2015).

As crianças com SD com leucemia linfoide aguda têm sobrevida diminuída às crianças sem SD e propensão aumentada de toxicidade ao tratamento (BASSAL *et al*., 2005; WHITLOCK, 2006; GAIKWAD *et al.*, 2009; KEARNEY *et al.*, 2009).

Em linhas gerais, as recomendações para o manejo das doenças mieloproliferativas na SD são de *não fazer nada* na doença mieloproliferativa transitória, na leucemia mieloide aguda *faça menos* e na leucemia linfoide *faça mais* (LANGE, 2000).

Questões não respondidas: (1) Qual a verdadeira incidência da patologia? 10%-20%? Quantos regridem espontaneamente? (2) Toda leucemia é precedida de

síndrome mielodisplásica transitória? (3) Quais os eventos genéticos que contribuem para o processo leucêmico? Por que alguns pacientes desenvolvem quadro clinico grave e até fatal com fibrose hepática pré-natal ou logo após o nascimento enquanto outros são virtualmente assintomáticos? (4)Como e quem deveria ser tratado? (5) Por que 30% destes pacientes recaem? (MALONEY *et al*., 2015).

5.7.10.3 Tumores sólidos

Foram observados 5 (0,4%) casos de tumores sólidos no presente estudo. Tumores sólidos são incomuns na SD. Dois estudos populacionais escandinavos determinaram os mesmos índices de câncer de mama em pacientes com SD controles euploides da mesma idade em 2000, porém houve diminuição nos estudos mais atuais (HASLE; CLEMMENSEN; MIKKELSEN, 2000; PATJA et al., 2006; HASLE et al., 2016). Alguns fatores contribuem para a redução do risco de sólidos tumores na SD como exposições ambientais potencialmente perigosas (por exemplo, pesticidas, metais, subprodutos da combustão, carvão) como também álcool e tabaco, além de características biológicas da própria síndrome como fatores de supressão tumoral. O desencadeamento tumoral pode ocorrer devido à instabilidade cromossômica, níveis intracelulares mais elevados de espécies reativas de oxigênio, deficientes mecanismos de reparo do DNA, imunodeficiência, presença de oncogenes no cromossomo 21, entre outros fatores (CLAPP; JACOBS; LOECHLER, 2008; BRATMAN *et al*., 2014; SATGE *et al.*, 2014). Suzuki *et al.* (2007) relataram frequência aumentada em quatro a cinco vezes do tumor de células germinativas de testículo nos pacientes com SD do que na população geral, muitas vezes diagnosticado tardiamente, no adulto.

Um estudo canadense relatou que a conformidade com as diretrizes para o exame físico e encaminhamentos por médicos de família foi inferior a 50% em pacientes com SD com idades entre 19 anos ou mais, devendo ser consideradas medidas de vigilância (VIRJI-BABUL *et al*., 2007).

Um estudo com 3530 pessoas com SD na Dinamarca constatou que o percentual de pacientes que morrem de neoplasias foi de 13,3% entre os pacientes com mosaicismo em comparação com 5,8% para aqueles com trissomia regular

consistente com um possível efeito protetor no gene de trissomia 21 (PAPAVASSILIOU *et al*., 2009; ZHU *et al*., 2013).

5.7.11 Alterações ortopédicas

Escoliose, instabilidade do quadril, epifisólise, instabilidade patelar e deformidades dos pés são as condições músculo-esqueléticas encontradas em pacientes com SD (CAIRD; WILLS; DORMANS, 2006). Pessoas com SD podem apresentar diversos problemas ortopédicos que podem causar problemas funcionais importantes. O principal fator para o aparecimento de enfermidades ortopédicas está ligado à hiperelasticidade ou frouxidão ligamentar decorrentes das alterações do colágeno inerente a estes pacientes além da hipotonia e alterações endócrinas. Deve-se estar atento às situações mais comuns e de maior risco que envolvem a coluna, quadril, joelhos e pés. A marcha ocorre com tendência a aumento da rotação externa dos quadris, aumento da flexão dos joelhos, rotação externa e valgo das tíbias, pés planos valgos com pronação acentuada e hálux valgo. Uma dificuldade motora pode ser uma enfermidade ortopédica. Com o aumento da longevidade pode aparecer osteoartrose. Deve ser feita triagem do quadril, cuja instabilidade pode levar à luxação aguda, decorrente em geral de trauma, luxação espontânea, subluxação e displasia progressiva. (GALLI *et al*., 2015).

5.7.11.1 Coluna cervical

Anomalias da coluna cervical foram observadas pela primeira vez no antigo Egito há cerca de 4500 anos através de um papiro descoberto descreve um caso de uma pessoa com vértebra cervical deslocada. Obviamente, o termo "instabilidade atlantoaxial" não foi utilizado no momento. Em 1961, Robert Spitzer e seus colaboradores realizaram exames radiográficos da coluna de 29 pessoas com SD, com idades entre 8 a 49, evidenciando 9 casos de alterações nas articulações atlantooccipitalis e altura reduzida do arco da vértebra C1 (MYSLIWIEC *et al*., 2015).

Os primeiros estudos com medições cervicais foram realizadas em 1961 por Tishler e Martel (TISHLER; MARTEL, 1965). Em um grupo de 18 pessoas com SD,

com idade entre 2 a 56 anos, 4 casos da instalidade atlanto-axial maior de 5 mm foram observados (em um caso de uma menina de 10 anos de idade, a distância ascendeu a 8 mm em uma posição neutra e 10 mm em flexão) e outros 9 casos em que a distância elevou-se a 4mm. No entanto, a maioria dos estudos sobre este tema foram publicados em 1980 e 1990 (MYSLIWIEC *et al*., 2015).

No presente estudo foi observado prevalência de 0,5% de instabilidade cervical alta (occípito-C1 e C1-C2), menor que em outros estudos que relataram ocorrer em cerca de 5%, devido à frouxidão dos ligamentos apical, alares e transverso pode evoluir nos primeiros anos de vida, levando a graus extremos de instabilidade entre a primeira e segunda vértebras cervicais e outras alterações pelo aumento do intervalo (MALT *et al.*, 2013).

Esses pacientes estão sujeitos a sintomas neurológicos e riscos de lesões gravíssimas e fatais. Por isto recomenda-se que seja feito triagem com radiografias laterais em flexão e extensão entre as idades de 3 e 6 anos, especialmente naquelas começando programa de esportes ou que tenham sintomas como incoordenação, fraqueza, dor cervical, entre outros (MALT *et al.*, 2013). De acordo com o protocolo brasileiro a triagem com a radiografia da coluna cervical dinâmica deve ser realizada com 3 e 10 anos (BRASIL, 2012). No caso do exame radiográfico constatar instabilidade deve ser realizado o exame neurológico e a ressonância magnética da coluna cervical em flexão. Se a pessoa com SD iniciar agudamente com os sintomas neurológicos, com espaço para-medular menor de 14 mm ou tomografia computadorizada com sinais de compressão há indicação de artrodese das duas primeiras vértebras ou da primeira vértebra com ocipital ou ambos, necessitando muitas vezes enxerto ósseo e instrumentação com imobilização para aumentar a chance de sucesso na fusão. Nos assintomáticos com sinais radiográficos de instabilidade atlanto-axial deve-se evitar esportes como ginástica, lutas, circo, cabeceio no futebol, mergulho, pentatlo, nado borboleta, salto em altura, exercícios cervicais. (MALT *et al.*, 2013).

Pode ocorrer em até 6,8 a 70% dos pacientes com SD em algumas publicações. A constelação de sintomas associados varia de dor cervical, fadiga, incoordenação, dificuldade ou piora da marcha, parestesia, espasticidade, hiperreflexia, clônus e reflexo de Babinski até os sintomas de compressão da medula grave (MYSLIWIEC *et al.*, 2015; WADHWA; MUMMANENI, 2015).

Em um estudo com 80 pacientes 14 (17,5%) apresentaram instabilidade atlanto-occipital e 9 (11,2%) instabilidade atlanto-axial. Apenas 3 pacientes (3,8%) tinham sintomas específicos para a instabilidade cervical. Não houve correlação estatística com a idade do paciente ou sexo (EL-KHOURI *et al.*, 2014).

Para evitar lesão neurológica durante as competições atléticas, a triagem radiográfica da coluna cervical foi obrigatória em 1983 como um pré-requisito para a participação em alguns eventos como as Paralimpíadas. Assim as pessoas com triagem positiva para instabilidade atlantoaxial mesmo assintomáticas eram banidas em participar da Paralimpíadas. O Comitê de Medicina Esportiva da Academia Americana de Pediatria liberou em julho de 1995 após um consenso de revisão sobre instabilidade atlantoaxial em crianças e adolescentes com SD. Um trauma raramente provoca o aparecimento ou a progressão destes sintomas. Quase todos os indivíduos que sofreram lesão na medula espinhal tiveram semanas a anos de sintomas neurológicos menos graves que são: fadiga fácil, dificuldades de locomoção, marcha anormal, dor cervical, a mobilidade do pescoço limitado, torcicolo ou inclinação da cabeça, incoordenação, déficits sensoriais, espasticidade, hiperreflexia, clonus, reflexo extensor-plantar, outra sintomatologia do neurônio motor superior e coluna posterior. Permanecem relativamente estáveis durante meses ou anos, porém ocasionalmente podem progredir, para paraplegia, hemiplegia, quadriplegia ou morte. (HANKINSON; ANDERSON, 2010).

A luxação atlanto-axial espontânea é uma complicação rara na SD. Na maioria dos casos, o deslocamento ocorre em um sentido ântero-posterior e é muitas vezes associada a anomalias de desenvolvimento odontoide ou ossificação. A tomografia computadorizada é fundamental para o diagnóstico. (AU-YONG *et al.*, 2008).

Além da SD, outras síndromes cursam com alterações cervicais como síndrome de Larsen e displasia diastrófica, síndrome de deleção 22q11.2, pseudoacondroplasia, síndrome de Morquio, síndrome de Goldenhar, displasia espondiloepifisária congênita, displasia de Kniest e a fibrodisplasia ossificante progressiva (McKAY *et al*., 2012).

Na maioria das vezes entre 19 e 31%, dependendo das pesquisas vai ser assintomática contra 1-2% dos casos realmente em risco de luxação. (PUESCHEL, 1988). O risco óbvio associado a esta instabilidade é a de compressão da medula espinhal devido ao estreitamento do canal espinhal ao nível de primeira e segunda

vértebras cervicais. Esta anomalia deve ser suspeitada em qualquer paciente que desenvolve uma posição de anormalidade da cabeça com rigidez do pescoço, marcha anormal com ou sem sinais piramidais. O diagnóstico é feito através da radiografia lateral dinâmica da junção cérvico-cranial mostrando uma distância superior a 5 mm, indicando-se descanso. A tomografia computadorizada e ressonância magnética possibilitam visualizar melhor o tamanho do canal da coluna vertebral e do volume da medula espinhal. O tratamento cirúrgico de fixação espinhal pode ser indicada em casos de risco comprovado (MALT *et al*., 2013).

A instabilidade cervical alta em pacientes com SD pode estar presente entre os adultos com uma baixa correlação entre os achados radiológicos e sintomas. Estes achados enfatizam a importância do acompanhamento periódico desses pacientes, especialmente quando as atividades desportivas são consideradas (EL-KHOURI *et al*., 2014).

5.7.11.2 Instabilidade femuropatelar

A instabilidade patelar foi observada em 1,7% da amostra. É uma condição ortopédica comum em crianças e adolescentes com SD. Estudos biomecânicos mostraram que o ligamento patelo-femoral medial é o tecido mole mais importante que restringe subluxação lateral da rótula no início de flexão do joelho e sua reconstrução é um procedimento eficaz para tratar a luxação recorrente. Procedimentos de duplo feixe ou realinhamento vasto medial e ligamento patelar, pela quadricepsplastia de Green (crianças mais novas) ou técnica de Galeazzi modificado (crianças mais velhas ou com feixe único e de Roux-Goldthwait-Campbell têm sido descritos com bons resultados pós-operatórios (RIGOLDI *et al*., 2007; BETTUZZI *et al.*, 2009; KOCON; KABACYJ; ZGODA, 2012; PETERSHOFER; FINGERNAGEL; TRIEB, 2015). A complicação pode ser displasia troclear (REBOUÇAS MOREIRA *et al*., 2015).

5.7.11.3 Pés na síndrome de Down

Praticamente todos os pacientes têm pés planos valgos, ou seja, pés com diminuição do arco longitudinal e valgo do tornozelo. A maioria não apresenta

sintomas ou alterações funcionais e não necessita tratamento. Caso haja sintoma de dor ou desconforto, que totalizam de 2 a 6%, o uso de palmilhas ou órteses e adaptação nos calçados podem ser úteis. Deformidades mais intensas e com sintomas resistentes a medidas conservadoras são candidatos à correção cirúrgica geralmente com técnicas de osteotomias corretivas como Evans II que é o alongamento do calcâneo com enxerto homólogo (MALT *et al*., 2013).

As crianças com pé plano apresentam um padrão de marcha menos funcional na cinética com tornozelo que as crianças sem pé plano, o que leva a um caminhar menos funcional devido à hipotonia e a frouxidão ligamentar (GALLI *et al*., 2014a). Nas crianças com SD com pé plano foi observado maior rotação externa do pé em comparação com aqueles sem pé plano e esses dados podem ajudar a melhorar os programas de reabilitação para SD (GALLI *et al*., 2014b).

Pés tortos em associação com SD podem ser refratários ao tratamento conservador, porém com excelente resultado ao tratamento cirúrgico com pés plantígrados, sem dor e com boa mobilidade. O tratamento conservador segue o método de Ponseti que usa vários gessos sucessivos para correção simultânea das deformidades na sequência, iniciando pelo cavo, varo, inversão e adução, depois o uso de botas com os pés aduzidos (MILLER; KUO; LUBICKY, 1995).

O hálux valgo está associado com sintomas específicos nos pés durante as atividades escolares e jogos. Calçados muito estreitos ou mal ajustados podem desencadear essa alteração (LIM *et al*., 2015).

As modificações provocadas pela obesidade na pressão de contato pé-solo pode representar um fator capaz de agravar problemas podiátricos associados com SD (PAU *et al*., 2013).

5.7.12 Desenvolvimento Puberal Na Síndrome De Down

Os resultados da idade da menarca das pacientes com SD foi semelhante no Brasil e na Malásia em torno da idade de 11 a 13 anos, Toronto entre 12 e13 anos, coincidindo com a idade da menarca das meninas da população em geral e com ciclos regulares (HSIANG et al., 1987; GOLDSTEIN, 1988; ROMAN *et al*., 2009; BURKE *et al*., 2010).

Uma revisão sistemática com 154 publicações observou que a influência de fatores não genéticos na idade da menarca é inconsistente. Fatores ambientais variam em populações de diferentes etnias. O período pré-natal e a primeira infância interfere no crescimento e maturação sexual. O peso corporal, alta ingestão de proteína animal, estressores familiares e atividade física influenciam a maioria das populações. A melhoria das condições socioeconômicas resultou no aparecimento precoce da menstruação. A influência dos fatores genéticos para a idade da menarca está estimada em cerca de 57 a 82%, porém mais atenção deve ser dada aos fatores ambientais, porque alguns podem ser potencialmente controlados, o que, por sua vez, pode aumentar a sobrevida na idade adulta mais tarde (YERMACHENKO; DVORNYK, 2014).

Foi observado que, em geral nas pesquisas e no presente estudo, a maioria das famílias de indivíduos com SD são realmente preocupados sobre os cuidados com a menstruação de suas filhas, independentemente de terem atingido a menarca ou não. Há relatos de solicitações de laqueadura e até histerectomia que foram com o passar do tempo substituídas por pedidos de prescrição de contraceptivos hormonais que provoquem amenorreia. No entanto foram observadas registros nos prontuários do apelo de algumas escolas para as famílias não as liberassem à escola no período menstrual (BURKE *et al.*, 2010; GOLDSTEIN, 1988).

Apesar da aprensão dos pais com a menstruação de suas filhas, obtém informações insuficientes e não consideram importante a ser discutido com a equipe de saúde. As questões de higiene menstrual e educação sobre como lidar com problemas durante a menstruação precisam ser abordadas. Profissionais de saúde devem ajudar os pais a construírem autonomia desde a infância a fim de promover uma melhor qualidade de vida e gerir o seu próprio corpo e cuidar da menstruação desde a menarca. Esta atitude não é apenas responsabilidade dos pais e familiares, mas também dos profissionais (GOLDSTEIN, 1988; BURKE *et al*., 2010).

A idade da menarca foi de 12,5 $\pm$ 2 anos e não diferiram significativamente entre os grupos de adolescentes com autismo e deficiências de outras causas. As queixas mais frequentes foram sangramento irregular e/ou mudanças de comportamento e de humor. Meninas com autismo eram significativamente mais propensas a apresentar problemas comportamentais do que os outros 2 grupo. As queixas ginecológicas mais comuns foram centradas em distúrbios menstruais e humor. Os doentes com autismo foram mais propensos a apresentar-se com

problemas comportamentais relacionadas com o aparecimento de menstruação. (BURKE *et al.*, 2010).

Quanto ao desenvolvimento físico e psicossexual de adolescentes com SD, foi realizada uma pesquisa através de um questionário respondidos pelos pais de 33 adolescentes com SD (com idade entre 11-26 anos). A maioria dos pais notou sinais de desenvolvimento puberal. Mais de 60% dos adolescentes reagiram com interesse a estas alterações. Cerca de 70% das meninas apresentaram menarca, 91% dos pais observaram mudanças no comportamento no período menstrual como instabilidade do humor, revolta e vergonha, 37% dos pais falaram com sua filha sobre temas sexuais. Metade dos jovens tinha planos de ter uma família, no entanto, a maioria dos pais não aprovavam. Os pais preferiram pílulas anticoncepcionais e esterilização, 34% dos pais iriam entrar em pânico com a informação da gravidez de seus filhos, 23% não aceitavam o casamento entre adultos com SD, 66% não desejavam gravidez. O desenvolvimento psicossexual dos pacientes com SD é caracterizado por problemas semelhantes aos seus pares sem deficiência. É essencial educação sexual e apoio aos jovens com o SD, o que permitirá evitar o abuso sexual, bem como o tratamento assexuado de adolescentes (BARG *et al*., 2008).

5.7.13 Alterações dermatológicas

As variações das frequências das alterações na pele dos pacientes com SD decorrentes de revisões de outros estudos estão apresentadas no Quadro 14.

As dermatoses mais frequentes nos pacientes em acompanhamento foram semelhantes aos resultados encontrados de outra pesquisa anterior no mesmo ambulatório (EL ACHKAR; GIRALDI; MARINONI, 2007) com diferença significativa apenas na xerose. A frequência das doenças de pele varia com a idade e xerose, ceratose pilar e hiperceratose palmoplantar aumentam com o passar dos anos (EL ACHKAR; GIRALDI; MARINONI, 2007).

Em geral, anomalias cromossômicas não estão associadas com lesões específicas da pele. Uma exceção é a SD que apresenta de acordo com o crescimento da criança características dermatológicas específicas. A pele do recém-nascido com SD é macia, fina, semelhante à da população em geral, porém pode

apresentar cútis marmorata, nevo telangiectásico da região lombar, livedo reticular e eritema malar que são considerados sinais clínicos. (NOVICE *et al*., 1994). Durante a infância, a pele torna-se espessa, seca e áspera, com xerose generalizada comumente associada com ceratose pilar. Nas mucosas, macroglossia e língua escrotal com protrusão e fenda labial podem ser observados (EL ACHKAR; GIRALDI; MARINONI, 2007).

QUADRO 14 - COMPARAÇÃO DA FREQUÊNCIA DAS DERMATOSES DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN

DERMATOSE	BERMUDEZ et al. (2015) n=838	EL ACHKAR et al. (2007) n=382	MALT et al. (2013)	SURESHBABU et al. (2011)
Xerose	57,6	30,6		43,2
Ceratose pilar	26,5	7,8		
Hiperceratose palmoplantar	11,9	17,8		
Prurigo estrófulo	17,6	13,6	10-40,8	
Sudâmina	9,1	13,9		
Cutis marmorata	8,2	10,5	2-12,6	
Dermatite seborreica	8,1	4,4	3-36	
Foliculite	8,1	3,4	10,3-21,1	
Nevos	5,8	8,1		
Eritema malar	5,3	15,4	1,4-4,9	
Dermatite seborreica	5,2		4,4-67,8	
Onicomicose	4,0	1,0		
Candidíase	3,7	1,0		
Mancha mongólica	2,6	14,7		
Impetigo	2,4	2,1	2,9-11	
Alopecia	2,3	0,3		9,4
Nevo telangiectásico da região lombar	2,2	2,9		
Líquen	2,2	1,0		52,6
Queilite angular	1,7		2,4-25	
Micose superficial	1,7		1,9	
Mancha café com leite	1,6	6,8		
Dermatite de fralda	1,6	6,0		
Livedo reticular	1,5		2-12,6	
Mancha salmão	1,5	6,8		
Escabiose	1,4	0,5		
Blefarite	1,2	0,5		
Molusco contagioso	0,9	0,5		
Acantose nigricans	0,9	0,5		
Psoríase	0,8	0,5		
Miliária	0,8	0,8		
Vitiligo	0,3	0,3	1,9-3	15,7
Ictiose	0,3			9,5
Siringoma	0,2		6-39,2	

FONTE: O autor (2016).

O aparecimento de numerosas dermatoses autoimunes ou infecciosas é facilitado por alterações da imunidade celular e humoral com diminuição do número

e função dos linfócitos B e T e da fagocitose. A SD apresenta mais frequentemente alterações da queratina como a ceratose pilar (NOVICE *et al*., 1994).

O envelhecimento precoce da pele e a fotossensibilidade são características comuns da síndrome, cujos mecanismos ainda não estão bem esclarecidos, porém podem estar relacionados aos efeitos de radicais livres (EL ACHKAR; GIRALDI; MARINONI, 2007).

Apesar das lesões cutâneas na SD não serem patognomônicas, são bem características. As dermatoses mais frequentemente descritas na SD são: cutis marmorata, xerose, hiperqueratose na planta do pé, queilite, dermatite seborreica, foliculite, *tinea pedis*, onicomicose, escabiose (sarna norueguesa), dermatite atópica, alopecia areata, vitiligo, psoríase (forma grave), pitiríase rubra pilar, siringoma, elastose serpiginosa perfurante e *cutis verticis girata* (EL ACHKAR; GIRALDI; MARINONI, 2007).

Nevos vasculares telangiectásicos mediais são malformações vasculares capilares frequentemente observadas no nascimento que ocorrem principalmente na face ou na nuca como lesão única ou como várias máculas que afetam mais de um sítio simultaneamente (PATRIZI, 1996). Em 1990, Metzker e Shamir relataram um nevo vascular telangiectásico medial na região sacral ao longo da linha média e chamou esta variedade particular de 'marca em forma de borboleta'. Persistem na infância e na vida adulta, da mesma forma como occipital.

5.7.14 Alterações odontológicas

As crianças com SD apresentam particularidades em relação ao desenvolvimento dos ossos do terço médio da face, hipotonia da musculatura e também frequentes problemas respiratórios. Estes fatores acabam desencadeando características como, língua flácida e protrusa e selamento labial insuficiente. Este desequilíbrio leva ao aparecimento precoce dos desvios da oclusão. A primeira avaliação odontológica deve acontecer o mais cedo possível, já nos primeiros meses de vida, para iniciar os cuidados preventivos, devendo fazer parte da rotina da pessoa com SD por toda a vida. No caso de oclusão cruzada, os cuidadores são orientados a fazer exercícios de estímulo digital do palato, várias vezes ao dia, para

incentivar o crescimento do palato anterior (CASTILLO-MORALES et al., 1985; CARNEIRO; GONZALES SULLCAHUAMAN; FRAIZ, 2012).

Deve-se avaliar as estruturas anatômicas bucais do bebê assim como observar a respiração, a capacidade de sucção, a posição habitual da língua e a oclusão dos rebordos. Os pais e/ou cuidadores são orientados sobre como prevenir as principais doenças bucais, dieta (amamentação, uso de mamadeira e tipos de alimentos), higiene bucal, hábitos bucais (chupeta, sucção de dedo ou língua). Em alguns casos, é indicada, junto ao acompanhamento fonoaudiológico, a utilização de placa palatina de memória, aparelho que estimula o posicionamento adequado da língua e lábio superior, desenvolvido por Castillo Morales. Recomenda-se seu uso para os bebês que apresentam línguas protrusas, largas, hipotônicas, com diástase lingual, posicionadas entre os rodetes gengivais ou entre os lábios por muitas horas ao dia e também em casos de lábio superior pouco ativo e vedamento labial insuficiente. A decisão de utilizá-la deve ser realizada em conjunto com o fonoaudiólogo e equipe multidisciplinar e o entendimento dos pais da importância de sua colaboração na execução das orientações (CASTILLO-MORALES *et al.*, 1985; CARNEIRO; GONZALES SULLCAHUAMAN; FRAIZ, 2012).

Considerando que o desenvolvimento bucal e do sistema nervoso central ocorrem em grande parte durante o primeiro ano de vida, a placa palatina de memória deve ser utilizada antes de irromperem os dentes na arcada superior do bebê. Para a sua confecção, a arcada superior do bebê é moldada no consultório e confeccionada em laboratório de prótese dentária. Para que este trabalho seja eficiente, é necessário que o bebê esteja boa saúde, seja capaz de respirar pelo nariz, tenha um adulto disponível para acompanhar o uso da placa palatina de memória e faça exercícios de estimulação orientados por fonoaudiólogo. Com o crescimento da face há necessidade de confecção de novas placas até uma melhor oclusão da boca (CASTILLO-MORALES *et al.*, 1985; CARNEIRO; GONZALES SULLCAHUAMAN; FRAIZ, 2012).

O atraso na erupção dos dentes é muito comum em indivíduos com SD, tanto na dentição decídua como na permanente. (CASTILLO-MORALES et al., 1985; CARNEIRO; GONZALES SULLCAHUAMAN; FRAIZ, 2012). O início da erupção dentária pode ocorrer aos 15 meses de idade e em sequência alterada. Apesar de geralmente o primeiro dente a irromper ser um incisivo inferior, poderá ser um molar (KUMASAKA *et al.,* 1997).

As placas palatinas foram usadas sem dificuldade resultando em menor prevalência de mordida cruzada posterior, mordida aberta frontal, melhor expressão facial e fala, além de melhor capacidade comunicativa nas crianças no grupo de estudo do que nas crianças do grupo controle com SD. A terapia placa palatal entre 6 e 48 meses de idade com a intervenção fonoaudiológica teve um efeito positivo sobre a oclusão, a função motora oral, expressão facial e sem efeitos adversos observados (BACKMAN *et al*., 2007).

Não há provas científicas para apoiar a hipótese de que as pessoas com SD têm prevalência menor de cárie que seus pares sem síndrome (MOREIRA *et al*., 2016).

A doença periodontal tem sido encontrada como mais prevalente e mais grave em pessoas com SD com prevalência de entre 58% e 96% para as pessoas com menos de 35 anos de idade com etiologia complexa (MORGAN, 2007).

5.8 QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN

Foi observado melhor qualidade de vida no sexo feminino, idade da primeira consulta, maior escolaridade dos pais, trabalho materno, acompanhamento pré-natal, ausência de autismo e uso de álcool e transtorno psiquiátrico na família.

Piper *et al.* (1986) observaram melhor desempenho global de crianças aos 18 meses no sexo feminino.

Para Wasant *et al*. (2008) vários fatores podem influenciar o desenvolvimento de crianças com SD nos primeiros três anos de vida, como condições de nascimento, cardiopatia congênita, idade do diagnóstico, acompanhamento ambulatorial longitudinal, idade do início de treinamento da fala, educação parental, programa de estimulação global do desenvolvimento, ocupação e renda familiar, sendo os mais importantes: renda familiar e idade de início do programa fonoaudiológico.

Em uma revisão entre 2006 a 2012 sobre a qualidade de vida aspectos como o convívio familiar e na escola, a relação com os pais e amigos e a possibilidade de inclusão foram considerados os mais relevantes para o bem estar de adolescentes com SD (TORRES *et al*., 2013).

Importantes progressos científicos permitem contemplar gradativa melhora da reabilitação cognitiva dos pacientes com SD e o envolvimento da família nos atendimentos da intervenção precoce é certamente essencial desde os primeiros dias de vida além de estratégias contínuas e generalizadas com objetivo de se aproximar ao desenvolvimento típico, respeitando diferenças individuais. A abordagem para o funcionamento cognitivo para os limites esperados para população em geral dependem da capacidade de cada indivíduo (PERERA; FLÓREZ; RONDAL, 2013).

Heinrich (2014) observou que pais que trabalham podem ser modelos positivos para os seus filhos, além da garantia da renda. Por outro lado, o trabalho pode prejudicar a ligação que se desenvolve entre pais e filhos, especialmente quando os pais trabalham longas horas, acarretando muito estresse. Pais de baixa renda são mais propensos a trabalhar em locais de pior qualidade com baixa remuneração, pouca autonomia e flexibilidade de horário. Consequentemente as crianças estão mais propensas a serem cuidadas inadequadamente, esporadicamente sem supervisão. Para maximizar os benefícios e minimizar os malefícios, há necessidade de licença mais prolongadas para que a amamentação, creches de alta qualidade, oportunidade de formação profissional para os pais alcançarem emprego melhor remunerado com mais benefícios.

Na sua inclusão, através de uma perspectiva bioecológica, onde a diversidade é essencial, Correa *et al.*, (2015) observou que é necessário estabelecer práticas educativas efetivas para as crianças com SD para minimizar adversidades sociopolíticas, culturais, aspectos ambientais e biológicos por influenciarem o desenvolvimento, aprendizagem e educação.

Para De Graff *et al*. (2013) o nível educacional dos pais e o acompanhamento de conteúdos acadêmicos em casa são fatores determinantes para o aprendizado na inclusão escolar, onde as crianças com SD matriculadas no ensino regular aprendem mais.

Hsin e Felfe (2014) observaram que mães que trabalham fora trocam quantidade de tempo para uma melhor "qualidade" de tempo. Em média, o trabalho materno não tem efeito sobre o tempo em atividades que influenciam positivamente o desenvolvimento das crianças, mas reduz o tempo em tipos de atividades que podem ser prejudiciais ao desenvolvimento das crianças. O ideal é utilizar o tempo com atividades educativas e estruturadas. As mães com escolaridade de ensino

médio têm a maior dificuldade em equilibrar trabalho e cuidados com filhos. Os pais compensam o emprego materno com atividades que podem promover o desenvolvimento da criança e há menos exposição a outras que podem ser prejudiciais. No geral, os efeitos do emprego materno são ambíguos porque o emprego não significa necessariamente reduzir o tempo das crianças com os pais e nem todas as ações dos pais beneficiam o desenvolvimento infantil.

Um estudo australiano constatou a importância de programas de apoio às famílias para melhor entendimento da deficiência intelectual. A análise quantitativa dos dados mostrou escores do funcionamento familiar e ajustamento conjugal comparáveis à população geral, mas impacto negativo na família e escola se há problemas de comportamento ou transtorno do espectro autista (POVEE *et al*., 2012).

Minetto *et al*. (2012) observou que níveis mais baixos de estresse e percepção mais positiva nas famílias com filhos com SD por vários fatores. A aprendizagem não verbal e memória são os pontos fortes em todas as fases do desenvovimento contrastando com atraso na linguagem expressiva em relação à compreensão. Características como alegria e sociabilidade são frequentes com menor risco de psicopatologia na SD em comparação com outras crianças com deficiência intelectual. Apesar das competências linguísticas continuarem a se desenvolver ao longo da adolescência e na vida adulta, o déficit de atenção e de funções executivas presente na infância pode ficar mais pronunciado com a idade.

Pontos fortes e fracos podem ser apreciados ao longo da vida e, na juventude, comportamentos de externalização podem ser problemáticos como de internalização na idade adulta (GRIECO *et al.*, 2015).

Gilmore *et al*. (2009) observou que estratégias educativas maternas podem ter diferentes consequências nas crianças com e sem SD. Crianças com SD cujas mães eram mais favoráveis à autonomia nas tarefas exibiram maior persistência de trabalhar de forma independente em um quebra-cabeça desafiador, enquanto as crianças de mães altamente diretivas apresentaram níveis mais baixos de persistência. Para crianças com desenvolvimento típico, a persistência não estava relacionada ao estilo maternal.

Há grande variedade de eventos e recursos que contribuem para o desenvolvimento das habilidades de linguagem em crianças com SD baseadas na diversidade de: atividades no tempo livre, atividades programadas regulares da

criança, revistas e livros, conjugados com supervisão do trabalho escolar e uma rotina diária com horários definidos, ressaltando a importância da comunicação verbal clara. O meio "verbal", o mais utilizado pelos adultos no momento de explicação e assistência nas atividades, propicia a sua utilização pelas crianças com maior frequência, já que escutam e observam tais modelos constantemente (PEREIRA; OLIVEIRA, 2015).

A pessoa com SD apresenta plasticidade na interação com o meio ambiente, o que leva a processos de superação e adaptação. Em vista disso, a Organização Mundial da Saúde enfatiza a importância dos procedimentos de estimulação global do desenvolvimento da criança com SD e outras deficiências e inclusão na pré–escola para melhores resultados nos cinco anos posteriores em escolas regulares (40% em relação a 29% no grupo controle), não obstante a resistência dos professores (MOREIRA *et al*., 2000).

Mantoan (1997) observou que a psicopedagogia é um suporte importante para o desenvolvimento da consciência metacognitiva, isto é, o conhecimento pela pessoa do funcionamento de seu pensamento e sua utilização para controlar os processos mentais. Esse direcionamento abre novos caminhos para o sujeito com deficiência intelectual, tendo em vista as implicações na adaptação e autonomia. Feuerstein (1979) interpreta o desenvolvimento cognitivo como decorrente da interação da criança com o ambiente e da experiência de aprendizagem mediada, proporcionada por pessoa próxima, que leva a criança a processar conhecimentos significativos para o seu crescimento intelectual. Essa interpretação se aproxima da abordagem da inteligência de Vygotsky que estabelece que o ambiente sociocultural intermedia a aprendizagem da criança. A intervenção psicopedagógica pelo seu Programa de Enriquecimento Instrumental (PEI) favorece o desenvolvimento de mudanças cognitivas estruturais e correção de funções (FEUERSTEIN, 1979; FEUERSTEIN, 1980).

A percepção da qualidade de vida pode varia de acordo com a deficiência, sendo menor no domínio global, físico e meio ambiente dos adolescentes com deficiência física em relação aos deficientes visuais e auditivos. Para todas as deficiências os maiores escores apresentados foram nas relações sociais. Os escolares inseridos em sala especial, sexo feminino e não residentes com os pais obtiveram uma menor percepção da qualidade de vida, enfatizando a necessidade de políticas públicas para esta população (TORRES *et al*., 2014).

6 CONCLUSÃO

a) Os pacientes com Síndrome de Down deste Centro de Referência foram semelhantes na distribuição quanto ao sexo, realizaram a primeira consulta em mediana com 2 meses, procedente em sua maioria de Curitiba e Região Metropolitana. Os pais apresentaram idade em média de 32 anos, variando de 26 a 40 anos, tendo 60% deles ensino fundamental final e médio, renda mensal de 1 a 2 salários mínimos e em 9% foi observado Síndrome de Down na família.

b) No que se refere às características perinatais observou-se maior prevalência de multigestas, que realizaram na sua maioria pré-natal, com parto normal e cirúrgico de distribuição semelhante. História de aborto foi registrada em 21% dos casos. Os pacientes foram em sua maioria RN a termo e receberam aleitamento materno em 75% dos casos. As principais características fenotípicas encontradas foram fenda palpebral oblíqua (97,5%), epicanto (79,3%), ponte nasal achatada (77,8%), abertura de hálux (66,6%) e pescoço curto (61,4%). Trissomia simples ou regular foi observada em 94,4%, translocação em 2,6% e mosaicismo em 2,3%.

c) A comunicação do diagnóstico ocorreu ao nascimento em 85,0% dos casos, na presença da mãe em 57% das vezes e da mão e do pai em 37%, realizada na maioria das vezes pelo Pediatra (85,0%). Causou sentimentos de choque, dúvida e tristeza em 70% dos casos com aceitação boa a regular em 90,0%.

d) Observou- se prevalência de sobrepeso e obesidade em 30% dos casos. Verificou-se associação de aumento do índice de massa corporal, erro alimentar e diminuição da atividade física com o aumento da idade dos pacientes, além de elevada frequência de alteração do perfil lipídico.

e) Quanto aos marcos do desenvolvimento, houve discreto atraso nas fases do desenvolvimento motor e maior atraso na fala. A estimulação foi iniciada até o terceiro mês em 60% e em 94,1% ocorreu nas escolas especiais.. A inclusão escolar ocorreu em 33,4%.

f) As principais doenças associadas foram os problemas ortopédicos (100,0%), ofatlamológicos (79,3%) e as cardiopatias congênitas que estiveram presente em 50% dos casos, sendo principalmente represnetada pela comunicação interatrial. Do total, 24,8% foram submetidos à cirurgia cardíaca.

g) Qualidade de vida boa a ótima dos pacientes com SD estava associada ao sexo feminino, idade da primeira consulta com mediana de 4 meses, maior escolaridade parental, mãe ativa profissionalmente, acompanhamento pré-natal, ausência de uso de álcool ou transtorno psiquiátrico familiar, cariótipo de mosaicismo, ausência de autismo ou epilepsia.

7 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS, LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Conhecer a população com SD atualmente e nos próximos anos é importante para o planejamento da gestão de saúde e priorização de pesquisas para apoiar essas pessoas, influenciada por mudanças nas técnicas de triagem pré-natal e políticas públicas.

Deve ser dada atenção à capacitação dos profissionais de saúde para a adequada comunicação do diagnóstico da SD, cuja estratégias já são conhecidas há mais de 50 anos e confirmadas nas pesquisas dos últimos anos.

Há falta de material informativo e divulgação dos serviços de atendimento de SD em muitas cidades em todo mundo, a partir dos relatos das famílias.

O acompanhamento pré-natal desde o início da gravidez assegura melhor crescimento e desenvolvimento das crianças com SD e o aleitamento materno ocorre se foi estimulado e orientado.

A alimentação adequada e incentivo à atividade física asseguram eutrofia às pessoas com SD.

A alta prevalência de 50% de cardiopatia congênita na SD justifica a sua investigação no período neonatal com a diminuição da mortalidade e morbidade com menos visitas ou hospitalização com melhores condições de saúde do paciente e menos custos e melhor desenvolvimento.

Apesar da pele dos pacientes com SD apresentar dermatoses com alta frequência, o tratamento é igual dos pacientes da população em geral, porém persistente para seu controle.

O acompanhamento odontológico longitudinal desde os primeiros meses é determinante para minimizar e corrigir agravos da oclusão, cáries, gengivites, entre outros com melhora da respiração, mastigação e fala.

A compreensão ampla da família sobre SD e de que há um potencial a ser estimulado continuamente devido à deficiência cognitiva é fundamental.

Para melhor qualidade de vida do paciente com SD e sua família é importante um trabalho periódico iniciado desde os primeiros meses de idade para o uso das estratégias educativas mais assertivas para o desenvolvimento, enfatizando que a autonomia é fundamental para a inclusão escolar e no mercado de trabalho.

A capacitação e atualização dos profissionais de saúde e educação é essencial ao atendimento dos pacientes com SD, visando cada vez mais minimizar a deficiência cognitiva e outros agravos.

Em relação à atenção de saúde dos pacientes com SD, vários estudos enfatizam que o seguimento ainda é insatisfatório por falta de consciência dos cuidadores em relação às necessidades médicas desses pacientes, além da falta de conhecimento dos pais e dos profissionais de saúde das necessidades específicas na SD e os sistemas de saúde não estarem estruturados para prestar atendimento adequado pela não-alocação de recursos para programas de vigilância, atitudes negativas para com o cuidador e a atitude negativa dos profissionais de saúde em relação à SD. No aperfeiçoamento do atendimento na SD é necessário otimização de programas educativos para cuidadores e profissionais de saúde, uso de protocolo de acompanhamento clínico, apoio de associações de pais para divulgação de serviços e informações, elaboração de um cartão de saúde para os indivíduos com SD, além da criação de centros multidisciplinares.

O acompanhamento longitudinal dos pacientes com SD em um ambulatório específico de um hospital universitário não só interfere positivamente na saúde e desenvolvimento do potencial da população atendida como também funciona como um centro de formação de profissionais de saúde da graduação e pós-graduação em trabalho com equipe multi e interdisciplinar e amplo campo de pesquisa na SD. No entanto, é importante avaliar periodicamente seus resultados na meta de melhorar a qualidade de vida de seus usuários e suas famílias.

REFERÊNCIAS

ABBEDUTO, L.; WARREN, S. F.; CONNERS, F. A. Language development in Down syndrome: from the prelinguistic period to the acquisition of literacy. **Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews**, v.13, n.3, p.247-261, 2007.

ABURAWI, E. H.; NAGELKERKE, N.; DEEB, A.; ABDULLA, S.; ABDULRAZZAQ, Y. M. National growth charts for United Arab Emirates children with Down syndrome from birth to 15 years of age. **Journal of Epidemiology**, v.25, n.1, p.20-29, 2015.

ADELEKAN, T.; MAGGE, S.; SHULTS, J.; STALLINGS, V.; STETTLER, N. Lipid profiles of children with Down syndrome compared with their siblings. **Pediatrics**, v.129, n.6, p.e1382-1387, 2012.

ADMOU, B.; ESSAADOUNI, L.; KRATI, K.; ZAHER, K.; SBIHI, M.; CHABAA, L.; BELAABIDIA, B.; ALAOUI-YAZIDI, A. Atypical celiac disease: from recognizing to managing. **Gastroenterology Research and Practice**, v.2012, p.637187, 2012.

AGHAJI, A. E.; LAWRENCE, L.; EZEGWUI, I.; ONWASIGWE, E.; OKOYE, O.; EBIGBO, P. Unmet visual needs of children with Down syndrome in an African population: implications for visual and cognitive development. **European Journal of Ophthalmology**, v.23, n.3, p.394-398, 2013.

AGIOVLASITIS, S.; McCUBBIN, J. A.; YUN, J.; PAVOL, M. J.; WIDRICK, J. J. Economy and preferred speed of walking in adults with and without Down syndrome. **Adapted Physical Activity Quarterly**, v.26, n.2, p.118-130, 2009.

AL-BAGDADY, M.; MURPHY, P. J.; WOODHOUSE, J. M. Development and distribution of refractive error in children with Down's syndrome. **The British Journal of Ophthalmology**, v.95, n.8, p.1091-1097, 2011.

ALLEN, G. *et al.* "Mongolism''. **Lancet,** v.1, p.775, 1961.

ALLISON, S. J.; STAFFORD, J.; ANUMBA, D. O. The effect of stress and anxiety associated with maternal prenatal diagnosis on feto-maternal attachment. **BMC Women's Health,** v.11, p.33, 2011.

AMARAL LOUREIRO, A. C.; OLIVEIRA COSTA, F.; EUSTÁQUIO DA COSTA, J. The impact of periodontal disease on the quality of life of individuals with Down syndrome. **Down's Syndrome, Research and Practice**, v.12, n.1, p.50-54, 2007.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON GENETICS. Health supervision for children with Down syndrome. **Pediatrics**, v.107, n.2, p.442-449, 2001.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON GENETICS. BULL, M. J. Health supervision for children with Down syndrome. **Pediatrics,** v. 128, n. 2, p. 393-406, 2011.

AMIEL, J.; SPROAT-EMISON, E.; GARCIA-BARCELO, M.; LANTIERI, F.; BURZYNSKI, G.; BORREGO, S.; PELET, A.; ARNOLD, S.; MIAO, X.; GRISERI, P.; BROOKS, A. S.; ANTINOLO, G.; DE PONTUAL, L.; CLEMENT-ZIZA, M.; MUNNICH, A.; KASHUK, C.; WEST, K.; WONG, K. K.; LYONNET, S.; CHAKRAVARTI, A.; TAM, P. K.; CECCHERINI, I.; HOFSTRA, R. M.; FERNANDEZ, R.; HIRSCHSPRUNG DISEASE CONSORTIUM. Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. **Journal of Medical Genetics**, v.45, p.1-14, 2008.

ANGRIMAN, M.; CARAVALE, B.; NOVELLI, L.; FERRI, R.; BRUNI, O. Sleep in children with neurodevelopmental disabilities. **Neuropediatrics**, v.46, n.3, p.199-210, 2015.

ANNERÉN, G.; TUVEMO, T.; CARLSSON-SKWIRUT, C.; LÖNNERHOLM, T.; BANG, P.; SARA, V. R.; GUSTAFSSON, J. Growth hormone treatment in young children with Down's syndrome: effects on growth and psychomotor development. **Archives of Disease in Childhood**, v.80, n.4, p.334-338, 1999.

AREIAS, C. M.; SAMPAIO-MAIA, B.; GUIMARAES, H.; MELO, P.; ANDRADE, D. Caries in Portuguese children with Down syndrome. **Clinics** (Sao Paulo), v.66, n.7, p.1183-1186, 2011.

AU-YONG, I.; BOSZCZYK, B.; MEHDIAN, H.; KERSLAKE, R. Spontaneous rotatory atlantoaxial dislocation without neurological compromise in a child with Down syndrome: a case report. **European Spine Journal**, v.17 Suppl 2, p. S308-211, 2008.

BÄCKMAN, B.; GREVÉR-SJÖLANDER, A. C.; BENGTSSON, K.; PERSSON, J.; JOHANSSON, I. Children with Down syndrome: oral development and morphology after use of palatal plates between 6 and 48 months of age. **International Journal of Paediatric Dentistry**, v.17, n.1, p.19-28, 2007.

BÄCKMAN, L.; GIBBS, J.; LEVY, M.; McMILLAN, R.; HOLMAN, M.; HUSBERG, B.; GOLDSTEIN, R.; GONWA, T. A.; KLINTMALM, G. Causes of late graft loss after liver transplantation. **Transplantation**, v.55, n.5, p.1078-1082, 1993.

BALE, T. L. Sensitivity to stress: dysregulation of CRF pathways and disease development. **Hormones and Behavior**, v.48, n.1, p.1-10, 2005.

BALKAN, M.; AKBAS, H.; ISI, H.; ORAL, D.; TURKYILMAZ, A.; KALKANLI, S.; SIMSEK, S.; FIDANBOY, M.; ALP, M. N.; GEDIK, A.; BUDAK, T. Cytogenetic analysis of 4216 patients referred for suspected chromosomal abnormalities in Southeast Turkey. **Genetics and Molecular Research**, v.9, n.2, p.1094-1103, 2010.

BARBER, T. M.; CASANUEVA, F. F.; KARPE, F.; LAGE, M.; FRANKS, S.; McCARTHY, M. I.; WASS, J. A. Ghrelin levels are suppressed and show a blunted response to oral glucose in women with polycystic ovary syndrome. **European Journal of Endocrinology**, v.158, n.4, p.511-516, 2008.

BARG, E.; BURY, M.; MARCZYK, T.; PAŁAC, K.; WIRTH, M. [Psychosexual problem in young people with Down syndrome in parents' opinions - personal experience]. **Pediatric Endocrinology, Diabetes, and Metabolism**, v.14, n.4, p.225-230, 2008.

BARR, M.; SHIELDS, N. Identifying the barriers and facilitators to participation in physical activity for children with Down syndrome. **Journal of Intellectual Disability Research**, v.55, n.11, p.1020-1033, 2011.

BASSAL, M.; LA, M. K.; WHITLOCK, J. A.; SATHER, H. N.; HEEREMA, N. A.; GAYNON, P. S.; STORK, L. C. Lymphoblast biology and outcome among children with Down syndrome and ALL treated on CCG-1952. **Pediatric Blood & Cancer**, v.44, n.1, p.21-28, 2005.

BASSELL, J. L.; PHAN, H.; LEU, R.; KRONK, R.; VISOOTSAK, J. Sleep profiles in children with Down syndrome. **American Journal of Medical Genetics. Part A**, v.167a, n.8, p.1830-1835, 2015.

BECKER, L.; MITO, T.; TAKASHIMA, S.; ONODERA, K. Growth and development of the brain in Down syndrome. **Progress in Clinical and Biological Research**, v.373, p.133-152, 1991.

BERTAPELLI, F.; MARTIN, J. E.; GONÇALVES, E. M.; DE OLIVEIRA BARBETA, V. J.; GUERRA-JÚNIOR, G. Growth curves in Down syndrome: implications for clinical practice. **American Journal of Medical Genetics**, v.164a, n.3, p.844-847, 2014.

BETTUZZI, C.; LAMPASI, M.; MAGNANI, M.; DONZELLI, O. Surgical treatment of patellar dislocation in children with Down syndrome: a 3- to 11-year follow-up study. **Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy**, v.17, n.4, p.334-340, 2009.

BIANCHI, D. W.; OEPKES, D.; GHIDINI, A. Current controversies in prenatal diagnosis 1: should noninvasive DNA testing be the standard screening test for Down syndrome in all pregnant women? **Prenatal Diagnosis**, v.34, n.1, p.6-11, 2014.

BITSKO, R. H.; VISSER, S. N.; SCHIEVE, L. A.; ROSS, D. S.; THURMAN, D. J.; PEROU, R. Unmet health care needs among CSHCN with neurologic conditions. **Pediatrics**, v.124 Suppl 4, p. S343-351, 2009.

BITTLES, A. H.; BOWER, C.; HUSSAIN, R.; GLASSON, E. J. The four ages of Down syndrome. **European Journal of Public Health**, v.17, n.2, p.221-225, 2007.

BLOEMERS, B. L.; BROERS, C. J.; BONT, L.; WEIJERMAN, M. E.; GEMKE, R. J.; van FURTH, A. M. Increased risk of respiratory tract infections in children with Down syndrome: the consequence of an altered immune system. **Microbes and Infection**, v.12, n.1, p.799-808, 2010.

BOËCHAT, M. C.; SILVA, K. S.; LLERENA JR., J. C.; BOËCHAT, P. R. Cholelithiasis and biliary sludge in Downs syndrome patients. **São Paulo Medical Journal**, v.125, n.6, p.329-332, 2007.

BRASIL. **Diretrizes de atenção à pessoa com SD**. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, 2012.

BRATMAN, S. V.; HORST, K. C.; CARLSON, R. W.; KAPP, D. S. Solid malignancies in individuals with Down syndrome: a case presentation and literature review. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v.12, n.11, p.1537-1545, 2014.

BRAVO-VALENZUELA, N. J. M.; PASSARELLI, M. L. B.; COATES, M. V. Growth charts in children with Down syndrome: a systematic review. **Revista Paulista de Pediatria**, v.29, n.2, p.261-269, 2011.

BRAVO-VALENZUELA, N. J.; PASSARELLI, M. L.; COATES, M. V.; NASCIMENTO, L. F. Weight and height recovery in children with Down syndrome and congenital heart disease. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v.26, n.1, p.61-68, 2011.

BRENTANI, H.; PAULA, C. S.; BORDINI, D.; ROLIM, D.; SATO, F.; PORTOLESE, J.; PACIFICO, M. C.; McCRACKEN, J. T. Autism spectrum disorders: an overview on diagnosis and treatment. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.35, Suppl 1, p.S62-72, 2013.

BRESLIN, J. H.; EDGIN, J. O.; BOOTZIN, R. R.; GOODWIN, J. L.; NADEL, L. Parental report of sleep problems in Down syndrome. **Journal of Intellectual Disability Research**, v.55, n.11, p.1086-1091, 2011.

BRESLIN, J.; SPANÒ, G.; BOOTZIN, R.; ANAND, P.; NADEL, L.; EDGIN, J. Obstructive sleep apnea syndrome and cognition in Down syndrome. **Developmental Medicine and Child Neurology**, v.56, n.7, p.657-5664, 2014.

BRESSON-HADNI, S.; GUERZIDER, P.; MIGUET, J. P.; BECKER, M. C.; CHRISTOPHE, J. L.; PAINTAUD, G.; MANTION, G.; LANDECY, G.; GILLET, M. [Complications in 52 liver transplantations excluding graft rejection]. **Gastroentérologie Clinique et Biologique**, v.14, n.5, p.474-482, 1990.

BURKE, L. M.; KALPAKJIAN, C. Z.; SMITH, Y. R.; QUINT, E. H. Gynecologic issues of adolescents with Down syndrome, autism, and cerebral palsy. **Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology**, v.23, n.1, p.11-15, 2010.

BUSCIGLIO, J.; CAPONE, G.; O'BRYAN, J.; GARDINER, K. J. Down syndrome: genes, model systems, and progress towards pharmacotherapies and clinical trials for cognitive deficits. **Cytogenetic and Genome Research**, v.141, n.4, p.260-271, 2013.

CAIRD, M. S.; WILLS, B. P.; DORMANS, J. P. Down syndrome in children: the role of the orthopaedic surgeon. **The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons**, v.14, n.11, p.610-619, 2006.

CANFIELD, K. N.; SPECTOR, L. G.; ROBISON, L. L.; LAZOVICH, D.; ROESLER, M.; OLSHAN, A. F.; SMITH, F. O.; HEEREMA, N. A.; BARNARD, D. R.; BLAIR, C. K.; ROSS, J. A. Childhood and maternal infections and risk of acute leukaemia in children with Down syndrome: a report from the Children's Oncology Group. **British Journal of Cancer**, v.91, n.11, p.1866-1872, 2004.

CAPONE, G. T.; GOYAL, P.; GRADOS, M.; SMITH, B.; KAMMANN, H. Risperidone use in children with Down syndrome, severe intellectual disability, and comorbid autistic spectrum disorders: a naturalistic study. **Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics**, v.29, n.2, p.106-116, 2008.

CARFÌ, A.; BRANDI, V.; ZAMPINO, G.; MARI, D.; ONDER, G. Editorial: Care of adults with Down syndrome: Gaps and needs. **European Journal of Internal Medicine**, v.26, n.6, p.375-376, 2015.

CARNEIRO, V. L.; GONZALES SULLCAHUAMAN, J. A. G.; FRAIZ, F. C. Utilización de la placa palatina de memoria y desarrollo orofacial en infante con SD. **Revista Cubana Estomatol** [online], v.49, n.4, p.305-311, 2012.

CARPENTER, B. The impetus for family-centred early childhood intervention. **Child: Care, Health and Development**, v.33, n.6, p.664-669, 2007.

CARSETTI, R.; VALENTINI, D.; MARCELLINI, V.; SCARSELLA, M.; MARASCO, E.; GIUSTINI, F.; BARTULI, A.; VILLANI, A.; UGAZIO, A. G. Reduced numbers of switched memory B cells with high terminal differentiation potential in Down syndrome. **European Journal of Immunology**, v.45, n.3, p.903-914, 2015.

CASPERSSON, T.; ZECH, L.; JOHANSSON, C.; MODEST, E. J. Identification of human chromosomes by DNA-binding fluorescent agents. **Chromosoma**, v.30, n.2, p.215-227, 1970.

CASTILLO-MORALES, R.; BRONDO, J.; HOYER, H.; LIMBROCK, G. J. [Treatment of chewing, swallowing and speech defects in handicapped children with Castillo-Morales orofacial regulator therapy: advice for pediatricians and dentists]. **Zahnärztliche Mitteilungen**, v.75, n.9, p.935-942, p.947-951, 1985.

CECATTI, J. G.; GUERRA, G. V.; SOUSA, M. H.; MENEZES, G. M. [Abortion in Brazil: a demographic approach]. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.32, n.3, p.105-111, 2010.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Healthy People 2010. **National Center for Health Statistics**, 2011.

CETINER, S.; DEMIRHAN, O.; INAL, T. C.; TASTEMIR, D.; SERTDEMIR, Y. Analysis of peripheral blood T-cell subsets, natural killer cells and serum levels of cytokines in children with Down syndrome. **International Journal of Immunogenetics**, v.37, n.4, p.233-237, 2010.

CHAPMAN, R. S. Language learning in Down syndrome: the speech and language profile compared to adolescents with cognitive impairment of unknown origin. **Down's Syndrome, Research and Practice**, v.10, n.2, p.61-66, 2006.

CHAPMAN, R. S.; HESKETH, L. J. Language, cognition, and short-term memory in individuals with Down syndrome. **Down's Syndrome, Research and Practice**, v.7, n.1, p.1-7, 2001.

CHEN, C. C.; SPANO, G.; EDGIN, J. O. The impact of sleep disruption on executive function in Down syndrome. **Research in Developmental Disabilities**, v.34, n.6, p.2033-2039, 2013.

CHIN, C. J.; KHAMI, M. M.; HUSEIN, M. A general review of the otolaryngologic manifestations of Down Syndrome. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v.78, n.6, p.899-904, 2014.

CHOI, H.; VAN RIPER, M. Siblings of children with Down syndrome: an integrative review. **MCN. The American Journal of Maternal Child Nursing**, v.38, n.2, p.72-78, 2013.

CHONG NETO, H. J.; ROSÁRIO, N. A.; GRASSELLI, E. A.; SILVA, F. C.; BOJARSKI, L. de F.; ROSÁRIO, C. S.; ROSÁRIO, B. A.; CHONG, F. H. Recurrent wheezing in infants: epidemiological changes. **Jornal de Pediatria** (Rio J), v.87, n.6, p.547-550, 2011.

CHURCHILL, S. S.; KIECKHEFER, G. M.; BJORNSON, K. F.; HERTING, J. R. Relationship between Sleep Disturbance and Functional Outcomes in Daily Life Habits of Children with Down Syndrome. **Sleep**, v.38, n.1, p.61-71, 2015.

CHURCHILL, S. S.; KIECKHEFER, G. M.; LANDIS, C. A.; WARD, T. M. Sleep measurement and monitoring in children with Down syndrome: a review of the literature, 1960-2010. **Sleep Medicine Reviews**, v.16, n.5, p.477-488, 2012.

CLAPP, R. W.; JACOBS, M. M.; LOECHLER, E. L. Environmental and occupational causes of cancer: new evidence 2005-2007. **Reviews on Environmental Health**, v.23, n.1, p.1-37, 2008.

CLARK, S.; SCHWALBE, J.; STASKO, M. R.; YAROWSKY, P. J.; COSTA, A. C. Fluoxetine rescues deficient neurogenesis in hippocampus of the Ts65Dn mouse model for Down syndrome. **Experimental Neurology**, v.200, n.1, p.256-261, 2006.

CLEARY-GOLDMAN, J.; MORGAN, M. A.; MALONE, F. D.; ROBINSON, J. N.; D'ALTON, M. E.; SCHULKIN, J. Screening for Down syndrome: practice patterns and knowledge of obstetricians and gynecologists. **Obstetrics and Gynecology**, v.107, n.1, p.11-17, 2006.

CLEMENTI, M.; CALZOLARI, E.; TUROLLA, L.; VOLPATO, S.; TENCONI, R. Neonatal growth patterns in a population of consecutively born Down syndrome children. **American Journal of Medical Genetics. Supplement**, v.7, p.71-74, 1990.

COHEN, W. I. Health Care Guidelines for Individuals with Down syndrome. **Down Syndrome Quarterly**, v.4, n.3, p.1-16, 1999.

_____. Current dilemmas in Down syndrome clinical care: celiac disease, thyroid disorders, and atlanto-axial instability. **American Journal of Medical Genetics**, v.142c, n.3, p.141-148, 2006.

COLÓN, E.; DÁVILA-TORRES, R. R.; PARRILLA-RODRÍGUEZ, A. M.; TOLEDO, A.; GORRÍN-PERALTA, J. J.; REYES-ORTIZ, V. E. Exploratory study: barriers for initiation and/or discontinuation of breastfeeding in mothers of children with Down syndrome. **Puerto Rico Health Sciences Journal**, v.28, n.4, p.340-344, 2009.

CONNERS, F. A.; MOORE, M. S.; LOVEALL, S. J.; MERRILL, E. C. Memory profiles of Down, Williams, and fragile X syndromes: implications for reading development. **Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics**, v.32, n.5, p.405-417, 2011.

CONTESTABILE, A.; FILA, T.; CECCARELLI, C.; BONASONI, P.; BONAPACE, L.; SANTINI, D.; BARTESAGHI, R.; CIANI, E. Cell cycle alteration and decreased cell proliferation in the hippocampal dentate gyrus and in the neocortical germinal matrix of fetuses with Down syndrome and in Ts65Dn mice. **Hippocampus**, v.17, n.8, p.665-678, 2007.

CORREA, W. MINETTO, M.; CAPPELLARO, R.; CUNHA, J. (Eds.). Risk Factors for Development of Children with Down Syndrome in Brazil. **Creative Education**, v.6, p.1285-1293, 2015.

COSTA, A. C. On the promise of pharmacotherapies targeted at cognitive and neurodegenerative components of Down syndrome. **Developmental Neuroscience**, v.33, n.5, p.414-427, 2011.

COSTA, A. C.; SCOTT-MCKEAN, J. J.; STASKO, M. R. Acute injections of the NMDA receptor antagonist memantine rescue performance deficits of the Ts65Dn mouse model of Down syndrome on a fear conditioning test. **Neuropsychopharmacology**, v.33, n.7, p.1624-1632, 2008.

COUZENS, D.; CUSKELLY, M.; HAYNES, M. Cognitive development and Down syndrome: age-related change on the Stanford-Binet test (fourth edition). **American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities**, v.116, n.3, p.181-204, 2011.

COUZENS, D.; HAYNES, M.; CUSKELLY, M. Individual and environmental characteristics associated with cognitive development in Down syndrome: a longitudinal study. **Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities**, v.25, n.5, p.396-413, 2012.

COYLE, J. T.; OSTER-GRANITE, M. L.; GEARHART, J. D. The neurobiologic consequences of Down syndrome. **Brain Research Bulletin**, v.16, n.6, p.773-787, 1986.

CREMERS, M. J.; VAN DER TWEEL, I.; BOERSMA, B.; WIT, J. M.; ZONDERLAND, M. Growth curves of Dutch children with Down's syndrome. **Journal of Intellectual Disability Research**, v.40, (Pt 5), p.412-420, 1996.

CRONK, C. E. Growth of children with Down's syndrome: birth to age 3 years. **Pediatrics**, v.61, n.4, p.564-568, 1978.

CRONK, C.; CROCKER, A. C.; PUESCHEL, S. M.; SHEA, A. M.; ZACKAI, E.; PICKENS, G.; REED, R. B. Growth charts for children with Down syndrome: 1 month to 18 years of age. **Pediatrics**, v.81, n.1, p.102-110, 1988.

CUNHA, A. M.; BLASCOVI-ASSIS, S. M.; FIAMENGHI JR., G. A. [Impact of delivering the news about Down syndrome on parents: life stories]. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.15, n.2, p.445-451, 2010.

CUNNINGHAM, C. C.; MORGAN, P. A.; McGUCKEN, R. B. Down's syndrome: is dissatisfaction with disclosure of diagnosis inevitable? **Developmental Medicine and Child Neurology**, v.26, n.1, p.33-39, 1984.

CUNNINGHAM, C. C.; SLOPER, P. Down's syndrome infants: a positive approach to parent and professional collaboration. **Health Visitor**, v.50, n.2, p.32-37, 1977a.

_____. Parents of Down's syndrome babies: their early needs. **Child: Care, Health and Development**, v.3, n.5, p.325-347, 1977b.

CURTIN, C.; BANDINI, L. G.; MUST, A.; GLEASON, J.; LIVIDINI, K.; PHILLIPS, S.; ELIASZIW, M.; MASLIN, M.; FLEMING, R. K. Parent support improves weight loss in adolescents and young adults with Down syndrome. **Jornal de Pediatria**, v.163, n.5, p.1402-8.e1, 2013.

DA CUNHA, R. P.; MOREIRA, J. B. Ocular findings in Down's syndrome. **American Journal of Ophthalmology**, v.122, n.2, p.236-244, 1996.

DA SILVA KOTZE, L. M.; NISIHARA, R. M.; DA ROSA UTIYAMA, S. R.; PIOVEZAN, G. C.; KOTZE, L. R. Thyroid disorders in Brazilian patients with celiac disease. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v.40, n.1, p.33-36, 2006.

DAUNHAUER, L. A.; FIDLER, D. J. The down syndrome behavioral phenotype: implications for practice and research in occupational therapy. **Occupational Therapy in Health Care**, v.25, n.1, p.7-25, 2011.

DAUNHAUER, L. A.; FIDLER, D. J.; WILL, E. School function in students with Down syndrome. **The American Journal of Occupational Therapy**, v.68, n.2, p.167-176, 2014.

DAVISSON, M. T.; SCHMIDT, C.; AKESON, E. C. Segmental trisomy of murine chromosome 16: a new model system for studying Down syndrome. **Progress in Clinical and Biological Research**, v.360, p.263-280, 1990.

DE CASTILHO, A. R.; PARDI, V.; PEREIRA, C. V. Dental caries experience in relation to salivary findings and molecular identification of S. mutans and S. sobrinus in subjects with Down syndrome. **Odontology**, v.99, n.2, p.162-167, 2011.

DE GRAAF, G.; VAN HOVE, G.; HAVEMAN, M. More academics in regular schools? The effect of regular versus special school placement on academic skills in Dutch primary school students with Down syndrome. **J Intellect Disabil Res,** v. 57, n. 1, p. 21-38, Jan 2013. ISSN 0964-2633.

DE HINGH, Y. C.; VAN DER VOSSEN, P. W.; GEMEN, E. F.; MULDER, A. B.; HOP, W. C.; BRUS, F.; DE VRIES, E. Intrinsic abnormalities of lymphocyte counts in children with down syndrome. **Jornal de Pediatria**, v.147, n.6, p.744-747, 2005.

DE RUBENS FIGUEROA, J.; DEL POZZO MAGAÑA, B.; PABLOS HACH, J. L.; CALDERÓN JIMÉNEZ, C.; CASTREJÓN URBINA, R. [Heart malformations in children with Down syndrome]. **Revista Española de Cardiología**, v.56, n.9, p.894-899, 2003.

DEAN, G.; NEVIN, N. C.; MIKKELSEN, M.; KARADIMA, G.; PETERSEN, M. B.; KELLY, M.; O'SULLIVAN, J. Investigation of a cluster of children with Down's syndrome born to mothers who had attended a school in Dundalk, Ireland. **Occupational and Environmental Medicine**, v.57, n.12, p.793-804, 2000.

DELABAR, J. M. [New perspectives on molecular and genic therapies in Down syndrome]. **Médecine Sciences** (Paris), v.26, n.4, p.371-376, 2010.

DEVLIN, L.; MORRISON, P. J. Accuracy of the clinical diagnosis of Down syndrome. **The Ulster Medical Journal**, v.73, n.1, p.4-12, 2004.

DI SABATINO, A.; CORAZZA, G. R. Coeliac disease. **Lancet**, v.373, n.9673, p.1480-1493, 2009.

DIAS, V. M.; NUNES, J. C.; ARAÚJO, S. S.; GOULART, E. M. [Etiological assessment of hyperthyrotropinemia in children with Down's syndrome]. **Jornal de Pediatria** (Rio J), v.81, n.1, p.79-84, 2005.

DIETZ, W. H. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. **Pediatrics**, v.101, 3 Pt 2, p.518-525, 1998.

DiGUISEPPI, C.; HEPBURN, S.; DAVIS, J. M.; FIDLER, D. J.; HARTWAY, S.; LEE, N. R.; MILLER, L.; RUTTENBER, M.; ROBINSON, C. Screening for autism spectrum disorders in children with Down syndrome: population prevalence and screening test characteristics. **Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics**, v.31, n.3, p.181-191, 2010.

DIMITROVA, N.; OZCALISKAN, S.; ADAMSON, L. B. Parents' Translations of Child Gesture Facilitate Word Learning in Children with Autism, Down Syndrome and Typical Development. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v.46, n.1, p.221-231, 2016.

DIXON, N. E.; CRISSMAN, B. G.; SMITH, P. B.; ZIMMERMAN, S. A.; WORLEY, G.; KISHNANI, P. S. Prevalence of iron deficiency in children with Down syndrome. **Jornal de Pediatria**, v.157, n.6, p.967-971 e1, 2010.

DODD, K. J.; SHIELDS, N. A systematic review of the outcomes of cardiovascular exercise programs for people with Down syndrome. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v.86, n.10, p.2051-2058, 2005.

DOWN, J. L. H. Observations on an ethnic classification of idiots. **Lond. Hosp. Rep**, v.3, p.259–262, 1866; reprinted in **Ment. Retard**, v.33, p.54–56, 1995.

DRESSLER, A.; PERELLI, V.; FEUCHT, M.; BARGAGNA, S. Adaptive behaviour in Down syndrome: a cross-sectional study from childhood to adulthood. **Wiener klinische Wochenschrift**, v.122, n.23-24, p.673-680, 2010.

DRISCOLL, D. A.; MORGAN, M. A.; SCHULKIN, J. Screening for Down syndrome: changing practice of obstetricians. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v.200, n.4, p.459.e1-9, 2009.

DYKENS, E. M.; HODAPP, R. M.; EVANS, D. W. Profiles and development of adaptive behavior in children with Down syndrome. **Down's Syndrome, Research and Practice**, v.9, n.3, p.45-50, 2006.

DYKENS, E. M.; SHAH, B.; DAVIS, B.; BAKER, C.; FIFE, T.; FITZPATRICK, J. Psychiatric disorders in adolescents and young adults with Down syndrome and other intellectual disabilities. **Journal of Neurodevelopmental Disorders**, v.7, n.1, p.9, 2015.

DYKENS, E. M.; SHAH, B.; SAGUN, J.; BECK, T.; KING, B. H. Maladaptive behaviour in children and adolescents with Down's syndrome. **Journal of Intellectual Disability Research**,.v.46, Pt 6, p.:484-492, 2002.

EDGIN, J. O.; TOOLEY, U.; DEMARA, B.; NYHUIS, C.; ANAND, P.; SPANÒ, G. Sleep Disturbance and Expressive Language Development in Preschool-Age Children With Down Syndrome. **Child Development**, v.86, n.6, p.1984-1998, 2015.

EHARA, H.; OHNO, K.; ITO, H. Benign and malignant tumors in Down syndrome: analysis of the 1514 autopsied cases in Japan. **Pediatrics International**, v.53, n.1, p.72-77, 2011.

EISERMANN, M. M.; DELARAILLÈRE, A.; DELLATOLAS, G.; TOZZI, E.; NABBOUT, R.; DULAC, O.; CHIRON, C. Infantile spasms in Down syndrome--effects of delayed anticonvulsive treatment. **Epilepsy Research**, v.55, n.1-2, p.21-27, 2003.

EKSTEIN, S.; GLICK, B.; WEILL, M.; KAY, B.; BERGER, I. Down syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). **Journal of Child Neurology**, v.26, n.10, p.1290-1295, 2011.

EL ACHKAR, M.; GIRALDI, S.; MARINONI, L. P. Frecuencia de las dermatosis en niños con SD. **Dermatologia Pediátrica Latinoamericana**, v.5, n.1, p.26-31, 2007.

EL-KHOURI, M.; MOURÃO, M. A.; TOBO, A.; BATTISTELLA, L. R.; HERRERO, C. F.; RIBERTO, M. Prevalence of atlanto-occipital and atlantoaxial instability in adults with Down syndrome. **World Neurosurgery**, v.82, n.1-2, p.215-218, 2014.

ELLA.; B.; GHORAYEB, I.; BURBAUD, P.; GUEHL, D. Bruxism in Movement Disorders: A Comprehensive Review. **Journal of Prosthodontics**, 2016.

ELMAGRPY, Z.; RAYANI, A.; SHAH, A.; HABAS, E.; ABURAWI, E. H. Down syndrome and congenital heart disease: why the regional difference as observed in the Libyan experience? **Cardiovascular Journal of Africa**, v.22, n.6, p.306-369, 2011.

ENGLUND, A.; JONSSON, B.; ZANDER, C. S.; GUSTAFSSON, J.; ANNERÉN, G. Changes in mortality and causes of death in the Swedish Down syndrome population. **American Journal of Medical Genetics. Parte A**, v.161a, n.4, p.642-649, 2013.

ESTEFAN, J. L.; OLIVEIRA, J. C.; ABAD, E. D.; SAINTIVE, S. B.; PORTO, L. C.; RIBEIRO, M. HLA antigens in individuals with down syndrome and alopecia areata. **World Journal of Clinical Cases**, v.2, n.10, p.541-545, 2014.

EVANS, D. W.; GRAY, F. L. Compulsive-like behavior in individuals with Down syndrome: its relation to mental age level, adaptive and maladaptive behavior. **Child Development**, v.71, n.2, p.288-300, 2000.

FARIA NETO, J. R.; BENTO, V. F. R; BAENA, C. P.; OLANDOSKI, M.; GONCALVES, L. G. O.; ABREU, G. A.; KUSCHNIR, M. C. C.; BLOCH, K. V. ERICA: prevalence of dyslipidemia in Brazilian adolescents. **Revista de Saúde Pública**, v.50, Suppl 1, p.10s, 2016.

FARIA, P. F.; NICOLAU, J. A.; MELEK, M. Z.; DE OLIVEIRA, N. de S.; BERMUDEZ, B. E.; NISIHARA, R. M. Association between congenital heart defects and severe infections in children with Down syndrome. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v.33, n.1, p.15-18, 2014.

FELDMAN, M. A.; OWEN, F.; ANDREWS, A.; HAMELIN, J.; BARBER, R.; GRIFFITHS, D. Health self-advocacy training for persons with intellectual disabilities. **Journal of Intellectual Disability Research**, v.56, n.11, p.1110-1121, 2012.

FERGESON, M. A.; MULVIHILL, J. J.; SCHAEFER, G. B.; DEHAAI, K. A.; PIATT, J.; COMBS, K.; BRIGHT, B. C.; NEAS, B. R. Low adherence to national guidelines for thyroid screening in Down syndrome. **Genetics in Medicine**, v.11, n.7, p.548-551, 2009.

FERGUSON, J. E.; KLEINERT, H. L.; LUNNEY, C. A.; CAMPBELL, L. R. Resident physicians' competencies and attitudes in delivering a postnatal diagnosis of Down syndrome. **Obstetrics and Gynecology**, v.108, n.4, p.898-905, 2006.

FERNANDES, A.; MOURATO, A. P.; XAVIER, M. J.; ANDRADE, D.; FERNANDES, C.; PALHA, M. Characterisation of the somatic evolution of Portuguese children with Trisomy 21-preliminary results. **Down's Syndrome, Research and Practice**, v.6, n.3, p.134-138, 2001.

FERNANDEZ, F.; MORISHITA, W.; ZUNIGA, E.; NGUYEN, J.; BLANK, M.; MALENKA, R. C.; GARNER, C. C. Pharmacotherapy for cognitive impairment in a mouse model of Down syndrome. **Nature Neuroscience**, v.10, n.4, p.411-413, 2007.

FERNHALL, B.; MENDONCA, G. V.; BAYNARD, T. Reduced work capacity in individuals with Down syndrome: a consequence of autonomic dysfunction? **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v.41, n.3, p.138-147, 2013.

FERNHALL, B.; OTTERSTETTER, M. Attenuated responses to sympathoexcitation in individuals with Down syndrome. **Journal of Applied Physiology**, v.94, n.6, p.2158-2165, 2003.

FERRI, R.; CURZI-DASCALOVA, L.; DEL GRACCO, S.; ELIA, M.; MUSUMECI, S. A.; PETTINATO, S. Heart rate variability and apnea during sleep in Down's syndrome. **Journal of Sleep Research**, v.7, n.4, p.282-287, 1998.

FEUERSTEIN, R. **The dynamic assessment of retarded performers: the learning potential assessment device, theory, instruments and techniques**. Baltimore: University Park Press; 1979.

FEUERSTEIN, R. **Instrumental enrichment: an intervention program for cognitive modificability.** Baltimore: University Park Press; 1980.

FIDLER, D. J.; HEPBURN, S. L.; MANKIN, G.; ROGERS, S. J. Praxis skills in young children with Down syndrome, other developmental disabilities, and typically developing children. **The American Journal of Occupational Therapy**, v.59, n.2, p.129-138, 2005a.

FIDLER, D. J.; HEPBURN, S.; ROGERS, S. Early learning and adaptive behaviour in toddlers with Down syndrome: evidence for an emerging behavioural phenotype? **Down's Syndrome, Research and Practice**, v.9, n.3, p.37-44, 2006.

FIDLER, D. J.; MOST, D. E.; GUIBERSON, M. M. Neuropsychological correlates of word identification in Down syndrome. **Research in Developmental Disabilities**, v.26, n.5, p.487-501, 2005.

FIDLER, D. J.; NADEL, L. Education and children with Down syndrome: neuroscience, development, and intervention. **Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews**, v.13, n.3, p.262-271, 2007.

FIDLER, D. J.; PHILOFSKY, A.; HEPBURN, S. L. Language phenotypes and intervention planning: bridging research and practice. **Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews**, v.13, n.1, p.47-57, 2007.

FIDLER, D. J.; PHILOFSKY, A.; HEPBURN, S. L.; ROGERS, S. J. Nonverbal requesting and problem-solving by toddlers with down syndrome. **American Journal of Mental Retardation**, v.110, n.4, p.312-322, 2005b.

FIMIANI, F.; IOVINE, A.; CARELLI, R.; PANSINI, M.; SEBASTIO, G.; MAGLI, A. Incidence of ocular pathologies in Italian children with Down syndrome. **European Journal of Ophthalmology**, v.17, n.5, p.817-822, 2007.

FRIEDMACHER, F.; PURI, P.Rectal suction biopsy for the diagnosis of Hirscsprung's disease:a systematic review of diagnostic accuracy and complications. **Pediatr Surg Int.,** v.31, n.9, p.821-30, 2015.

FOLEY, K. R; BOURKE, J.; EINFELD, S. L.; TONGE, B. J.; JACOBY, P.; LEONARD, H. Patterns of depressive symptoms and social relating behaviors differ over time from other behavioral domains for young people with Down syndrome. **Medicine (Baltimore),** v. 94, n. 19, p. e710, May 2015. ISSN 0025-7974.

FONG AH.; SHUM J.; NG, A. L.; LI, K. K.; McGHEE, S.; WONG, D. Prevalence of ocular abnormalities in adults with Down syndrome in Hong Kong. **The British Journal of Ophthalmology**, v.97, n.4, p.423-428, 2013.

FONSECA, C. T.; AMARAL, D. M.; RIBEIRO, M. G.; BESERRA, I. C.; GUIMARÃES, M. M. Insulin resistance in adolescents with Down syndrome: a cross-sectional study. **BMC Endocrine Disorders**, v.5, p.6, 2005.

FOREMAN, P.; CREWS, G. Using augmentative communication with infants and young children with Down syndrome. **Down's Syndrome, Research and Practice**, v.5, n.1, p.16-25, 1998.

FRANCIOTTA, D.; VERRI, A.; ZARDINI, E.; ANDREONI, L.; DE AMICI, M.; MORATTI, R.; NESPOLI, L. Interferon-gamma- and interleukin-4-producing T cells in Down's syndrome. **Neuroscience Letters**, v.395, n.1, p.67-70, 2006.

FRANCO, V. **Introdução precoce à intervenção precoce no desenvolvimento da criança com a família, na comunidade, em equipe**. Portugal: Aloendro, 2015. 154p.

FREEMAN, H. J.; CHOPRA, A.; CLANDININ, M. T.; THOMSON, A. B. Recent advances in celiac disease. **World Journal of Gastroenterology**, v.17, n.18, p.2259-2272, 2011.

FREEMAN, S. B.; BEAN, L. H.; ALLEN, E. G.; TINKER, S. W.; LOCKE, A. E.; DRUSCHEL, C.; HOBBS, C. A.; ROMITTI, P. A.; ROYLE, M. H.; TORFS, C. P.; DOOLEY, K. J.; SHERMAN, S. L. Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: a report from the National Down Syndrome Project. **Genetics in Medicine**, v.10, n.3, p.173-180, 2008.

FREEMAN, S. B.; TAFT, L. F.; DOOLEY, K. J.; ALLRAN, K.; SHERMAN, S. L.; HASSOLD, T. J.; KHOURY, M. J.; SAKER, D. M. Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. **American Journal of Medical Genetics**, v.80, n.3, p.213-217, 1998.

FREEMAN, S. B.; TORFS, C. P.; ROMITTI, P. A.; ROYLE, M. H.; DRUSCHEL, C.; HOBBS, C. A.; SHERMAN, S. L. Congenital gastrointestinal defects in Down syndrome: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects. **Clinical Genetics**, v.75, n.2, p.180-184, 2009.

GAIKWAD, A.; RYE, C. L.; DEVIDAS, M.; HEEREMA, N. A.; CARROLL, A. J.; IZRAELI, S.; PLON, S. E.; BASSO, G.; PESSION, A.; RABIN, K. R. Prevalence and clinical correlates of JAK2 mutations in Down syndrome acute lymphoblastic leukaemia. **British Journal of Haematology**, v.144, n.6, p.930-932, 2009.

GALLE, K. Downpas. **Downsyndroom Vlaanderen**, Kontich, 2007.

GALLI, M., V. CIMOLIN, M. PAU, P. COSTICI, AND G. ALBERTINI. Relationship between flat foot condition and gait pattern alterations in children with Down syndrome. **Journal of Intellectual Disability Research**, v.58, n.3, p.269-276, 2014a.

GALLI, M.; CIMOLIN, V.; RIGOLDI, C.; CONDOLUCI, C.; ALBERTINI, G. Effects of obesity on gait pattern in young individuals with Down syndrome. **International Journal of Rehabilitation Research**, v.38, n.1, p.55-60, 2015.

GALLI, M.; CIMOLIN, V.; PATTI, P.; FERRARIO, D.; HEANEY, G.; ALBERTINI, G.; FREEDLAND, R. Quantifying established clinical assessment measures using 3D-movement analysis in individuals with Down syndrome. **Disability and Rehabilitation**, v.32, n.21, p.1768-1774, 2010.

GALLI, M.; CIMOLIN, V.; RIGOLDI, C.; PAU, M.; COSTICI, P.; ALBERTINI, G. The effects of low arched feet on foot rotation during gait in children with Down syndrome. **Journal of Intellectual Disability Research**, v.58, n.8, p.758-764, 2014b.

GAMIS, A. S.; ALONZO, T. A.; GERBING, R. B.; HILDEN, J. M.; SORRELL, A. D.; SHARMA, M.; LOEW, T. W.; ARCECI, R. J.; BARNARD, D.; DOYLE, J.; MASSEY, G.; PERENTESIS, J.; RAVINDRANATH, Y.;TAUB, J.; SMITH, F. O. Natural history of transient myeloproliferative disorder clinically diagnosed in Down syndrome neonates: a report from the Children's Oncology Group Study A2971. **Blood**, v.118, n.26, p.6752-9; quiz 6996, 2011.

GATH, A. Down's syndrome. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v.87, n.5, p.276-277, 1994.

GATH, A.; GUMLEY, D. Behaviour problems in retarded children with special reference to Down's syndrome. **The British Journal of Psychiatry**, v.149, p.156-161, 1986.

GATHWALA, G.; DALAL, P.; DALAL, J. S.; CHOUDHRY, O. Transient aplastic anemia in Down's syndrome - a rare association. **European Journal of Medical Genetics**, v.54, n.3, p.341-342, 2011.

GESCHWIND, D. H. Advances in autism. **Annual Review of Medicine**, v.60, p.367-380, 2009.

GHEZZO, A.; SALVIOLI, S.; SOLIMANDO, M. C.; PALMIERI, A.; CHIOSTERGI, C.; SCURTI, M.; LOMARTIRE, L.; BEDETTI, F.; COCCHI, G.; FOLLO, D.; PIPITONE, E.; ROVATTI, P.;ZAMBERLETTI, J.; GOMIERO, T.; CASTELLANI, G.; FRANCESCHI, C. Age-related changes of adaptive and neuropsychological features in persons with Down Syndrome. **PLoS One**, v.9, n.11, p.e113111, 2014.

GHOSH, S.; FEINGOLD, E.; DEY, S. K. Etiology of Down syndrome: Evidence for consistent association among altered meiotic recombination, nondisjunction, and maternal age across populations. **American Journal of Medical Genetics. Part A**, v.149A, n.7, p.1415-1420, 2009.

GIBSON, P. A.; NEWTON, R. W.; SELBY, K.; PRICE, D. A.; LEYLAND, K.; ADDISON, G. M. Longitudinal study of thyroid function in Down's syndrome in the first two decades. **Archives of Disease in Childhood**, v.90, n.6, p.574-578, 2005.

GILMORE, L.; CUSKELLY, M.; JOBLING, A.; HAYES, A. Maternal support for autonomy: relationships with persistence for children with Down syndrome and typically developing children. **Research in Developmental Disabilities**, v.30, n.5, p.1023-1033, 2009.

GIMÉNEZ-BARCONS, M.; CASTERÀS, A.; ARMENGOL, M, del P.; PORTA, E.; CORREA, P. A.; MARÍN, A.; PUJOL-BORRELL, R.; COLOBRAN, R. Autoimmune predisposition in Down syndrome may result from a partial central tolerance failure due to insufficient intrathymic expression of AIRE and peripheral antigens. **Journal of Immunology**, v.193, n.8, p.3872-3879, 2014.

GLASSON, E. J.; JACQUES, A.; WONG, K.; BOURKE, J.; LEONARD, H. Improved Survival in Down Syndrome over the Last 60 Years and the Impact of Perinatal Factors in Recent Decades. **Jornal de Pediatria**, v.169, p.214-220.e1, 2016.

GLASSON, E. J.; DYE, D. E.; BITTLES, A. H. The triple challenges associated with age-related comorbidities in Down syndrome. **Journal of Intellectual Disability Research**, v.58, n.4, p.393-398, 2014.

GLENN, S. M.; CUNNINGHAM, C. C. Parents' reports of young people with Down syndrome talking out loud to themselves. **Mental Retardation**, v.38, n.6, p.498-505, 2000.

GO, C. Y., MACKAY, M. T.; WEISS, S. K.; STEPHENS, D.; ADAMS-WEBBER, T.; ASHWAL, S.; SNEAD, O. C. Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. **Neurology**, v. 78, p. 1974-80, 2012.

GOLDSTEIN, H. Menarche, menstruation, sexual relations and contraception of adolescent females with Down syndrome. **European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology**, v.27, n.4, p.343-349, 1988.

GOMEZ-GONZALEZ, L. B.; YAMAZAKI-NAKASHIMADA, M. A. [Is the Down syndrome a primary immunodeficiency?]. **Revista Alergia Mexico**, v.59, n.2, p.93-96, 2012.

GONZÁLEZ JIMÉNEZ, E.; AGUILAR CORDERO, M. J.; ÁLVAREZ FERRE, J.; PADILLA LÓPEZ, C. A.; GONZÁLEZ JIMÉNEZ, M.C. Protocolo de intervención de enfermería para favorecer, el vínculo afectivo entre el bebé recién nacido con SD y su familia. **Revista Médica Internacional sobre el Síndrome ee Down**, v.16, n.1, p.11-16, 2012.

GONZÁLEZ-AGÜERO, A.; ARA, I.; MORENO, L. A.; VICENTE-RODRÍGUEZ, G.; CASAJÚS, J. A. Fat and lean masses in youths with Down syndrome: gender differences. **Research in Developmental Disabilities**, v.32, n.5, p.1685-1693, 2011.

GRAHAM, J. M.; ROSNER JR., B.; DYKENS, E.; VISOOTSAK, J. Behavioral features of CHARGE syndrome (Hall-Hittner syndrome) comparison with Down syndrome, Prader-Willi syndrome, and Williams syndrome. **American Journal of Medical Genetics. Part A**, v.133a, n.3, p.240-247, 2005.

GRAMMATIKOPOULOU, M. G.; MANAI, A.; TSIGGA, M.; TSILIGIROGLOU-FACHANTIDOU, A.; GALLI-TSINOPOULOU, A.; ZAKAS, A. Nutrient intake and anthropometry in children and adolescents with Down syndrome--a preliminary study. **Developmental Neurorehabilitation**, v.11, n.4, p.260-267, 2008.

GRAVENA, A.; DE PAULA, M.; MARCON, S.; CARVALHO, M. de; PELLOSO, S. Maternal age and factors associated with perinatal outcomes. **Acta Paulista de Enfermagem**, v.26, n.2, p.130-135, 2013.

GREELY, H. T. Get ready for the flood of fetal gene screening. **Nature**, v.469, n.7330, p.289-291, 2011.

GRIECO, J.; PULSIFER, M.; SELIGSOHN, K.; SKOTKO, B.; SCHWARTZ, A. Down syndrome: Cognitive and behavioral functioning across the lifespan. **American Journal of Medical Genetics**, v.169, n.2, p.135-149, 2015.

GRUÑEIRO DE PAPENDIECK, L.; CHIESA, A.; BASTIDA, M. G.; ALONSO, G.; FINKIELSTAIN, G.; HEINRICH, J. J. Thyroid dysfunction and high thyroid stimulating hormone levels in children with Down's syndrome. **Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v.15, n.9, p.1543-1548, 2002.

GUIDI, S.; BONASONI, P.; CECCARELLI, C.; SANTINI, D.; GUALTIERI, F.; CIANI, E.; BARTESAGHI, R. Neurogenesis impairment and increased cell death reduce total neuron number in the hippocampal region of fetuses with Down syndrome. **Brain Pathology**, v.18, n.2, p.180-197, 2008.

GUIHARD-COSTA, A. M.; KHUNG, S.; DELBECQUE, K.; MÉNEZ, F.; DELEZOIDE, A. L. Biometry of face and brain in fetuses with trisomy 21. **Pediatric Research**, v.59, n.1, p.33-38, 2006.

GURALNICK, M. J.; CONNOR, R. T.; JOHNSON, L. C. Peer-related social competence of young children with Down syndrome. **American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities**, v.116, n.1, p.48-64, 2011.

HALL, B. Mongolism in newborn infants. An examination of the criteria for recognition and some speculations on the pathogenic activity of the chromosomal abnormality. **Clin Pediatr (Phila),** v. 5, n. 1, p. 4-12, 1966.

HANKINSON, T. C.; ANDERSON, R. C. Craniovertebral junction abnormalities in Down syndrome. **Neurosurgery**, v.66, 3 Suppl, p.32-38, 2010.

HASLE, H.; CLEMMENSEN, I. H.; MIKKELSEN, M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. **Lancet**, v.355, n.9199, p.165-169, 2000.

HASLE, H.; FRIEDMAN, J. M.; OLSEN, J. H.; RASMUSSEN, S. A. Low risk of solid tumors in persons with Down syndrome. **Genetics in Medicine**, 2016.

HASSOLD, T. J.; BURRAGE, L. C.; CHAN, E. R.; JUDIS, L. M.; SCHWARTZ, S.; JAMES, S. J.; JACOBS, P. A.; THOMAS, N. S. Maternal folate polymorphisms and the etiology of human nondisjunction. **American Journal of Human Genetics**, v.69, n.2, p.434-439, 2001.

HAUGEN, O. H.; HOVDING, G.; RIISE, R. [Ocular changes in Down syndrome]. **Tidsskrift for den Norske lægeforening**, v.124, n.2, p.186-188, 2004.

HAVEMAN, M. J.; MAASKANT, M. A.; VAN SCHROJENSTEIN LANTMAN, H. M.; URLINGS, H. F.; KESSELS, A. G. Mental health problems in elderly people with and without Down's syndrome. **Journal of Intellectual Disability Research**, v.38 (Pt 3), p.341-355, 1994.

HAYASHI, A.; NAGAOKA, M.; YAMADA, K.; ICHITANI, Y.; MIAKE, Y.; OKADO, N. Maternal stress induces synaptic loss and developmental disabilities of offspring. **International Journal of Developmental Neuroscience**, v.16, n.3-4, p.209-216, 1998.

HEDOV, G., WIKBLAD, K.; ANNEREN, G. First information and support provided to parents of children with Down syndrome in Sweden: clinical goals and parental experiences. **Acta Paediatrica**, v.91, n.12, p.1344-1349, 2002.

HEINRICH, C. J. Parents' employment and children's wellbeing. **Future Child,** v. 24, n. 1, p. 121-46, 2014.

HELM, D. T.; MIRANDA, S.; CHEDD, N. A. Prenatal diagnosis of Down syndrome: mothers' reflections on supports needed from diagnosis to birth. **Mental Retardation**, v.36, n.1, p.55-61, 1998.

HILL, D. A.; GRIDLEY, G.; CNATTINGIUS, S.; MELLEMKJAER, L.; LINET, M.; ADAMI, H. O.; OLSEN, J. H.; NYREN, O.; FRAUMENI JR., J. F. Mortality and cancer incidence among individuals with Down syndrome. **Archives of Internal Medicine**, v.163, n.6, p.705-711, 2003.

HOFFMANN, P. F.; JUNG, A. M.; STIERKORB, E.; MONZ, D.; GORTNER, L.; ROHRER, T. R. Down Syndrome: Gestational Age-Related Neonatal Anthropometrics for Germany. **Neonatology**, v.109, n.3, p.195-202, 2016.

HOFFMIRE, C. A.; MAGYAR, C. I.; CONNOLLY, H. V.; FERNANDEZ, I. D.; VAN WIJNGAARDEN, E. High prevalence of sleep disorders and associated comorbidities in a community sample of children with Down syndrome. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v.10, n.4, p.411-419, 2014.

HORIUCHI F.; OKA Y.; KOMORI K.; TOKUI Y.; MATSUMOTO T.; KAWABE K.; UENO, S. Effects of adenotonsillectomy on neurocognitive function in pediatric obstructive sleep apnea syndrome. **Case Reports in Psychiatry**, v.2014, p.520215, 2014.

HORST JUNIOR, I.; PASTINA, J. C. L.; MATHEUS, T. A.; HERTZ, M. T.; BERMUDEZ, B. E. B. V.; MARQUES-PEREIRA, R.; LACERDA, L.; NESI-FRANÇA, S. Alterações tireoidianas em pacientes com SD. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.55, Supl. 1, p.S31, 2011.

HSIANG, Y. H.; BERKOVITZ, G. D.; BLAND, G. L.; MIGEON, C. J.; WARREN, A. C. Gonadal function in patients with Down syndrome. **American Journal of Medical Genetics**, v.27, n.2, p.449-458, 1987.

HSIN, A.; FELFE, C. When does time matter? Maternal employment, children's time with parents, and child development. **Demography,** v. 51, n. 5, p. 1867-94, 2014.

HUANG, Y.; HAUCK, F. R.; SIGNORE, C.; YU, A.; RAJU, T. N.; HUANG, T. T.; FEIN, S. B. Influence of bedsharing activity on breastfeeding duration among US mothers. **JAMA Pediatrics**, v.167, n.11, p.1038-1044, 2013.

HUSBY, S.; KOLETZKO, S.; KORPONAY-SZABÓ, I. R.; MEARIN, M. L.; PHILLIPS, A.; SHAMIR, R.; TRONCONE, R.; GIERSIEPEN, K.; BRANSKI, D.; CATASSI, C.; LELGEMAN, M.; MÄKI, M.; RIBES-KONINCKX, C.; VENTURA, A.; ZIMMER, K. P; ESPGHAN WORKING GROUP ON COELIAC DISEASE DIAGNOSIS; ESPGHAN GASTROENTEROLOGY COMMITTEE; EUROPEAN SOCIETY FOR PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY, HEPATOLOGY, AND NUTRITION. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v.54, n.1, p.136-160, 2012.

IZQUIERDO-GOMEZ, R.; MARTÍNEZ-GÓMEZ, D.; FERNHALL, B.; SANZ, A.; VEIGA, Ó. L; UP&DOWN STUDY GROUP. The role of fatness on physical fitness in adolescents with and without Down syndrome: The UP&DOWN study. **International Journal of Obesity** (Lond), v.40, n.1, p.22-27, 2016.

IZQUIERDO-GOMEZ, R.; MARTÍNEZ-GÓMEZ, D.; VILLAGRA, A.; FERNHALL, B.; VEIGA, O. L; ON BEHALF OF THE UP&DOWN STUDY GROUP. Associations of physical activity with fatness and fitness in adolescents with Down syndrome: The UP&DOWN study. **Research in Developmental Disabilities**, v.36c, p.428-436, 2014.

JACOBS, P. A.; BAIKIE, A. G.; COURT BROWN, W. M.; STRONG, J. A. The somatic chromosomes in mongolism. **Lancet**, v.1, n.7075, p.710, 1959.

JENSEN, K. M.; BULOVA, P. D. Managing the care of adults with Down's syndrome. **BMJ**, v.349, p.g5596, 2014.

JENSEN, K. M.; DAVIS, M. M. Health care in adults with Down syndrome: a longitudinal cohort study. **Journal of Intellectual Disability Research**, v.57, n.10, p.947-958, 2013.

JIANG, J.; JING, Y.; COST, G. J.; CHIANG, J. C.; KOLPA, H. J.; COTTON, A. M.; CARONE, D. M.; CARONE, B. R.; SHIVAK, D. A.; GUSCHIN, D. Y.; PEARL, J. R.; REBAR, E. J.; BYRON, M.; GREGORY, P. D.; BROWN, C. J.; URNOV, F. D.; HALL, L. L.; LAWRENCE, J. B. Translating dosage compensation to trisomy 21. **Nature**, v.500, n.7462, p.296-300, 2013.

JIMENEZ, L.; CERDA, J.; ALBERTI, G.; LIZAMA, M. [High rates of overweight and obesity in Chilean children with Down syndrome]. **Revista Médica de Chile**, v.143, n.4, p.451-458, 2015.

JOHNSON, Z.; LILLIS, D.; DELANY, V.; HAYES, C.; DACK, P. The epidemiology of Down syndrome in four counties in Ireland 1981-1990. **Journal of Public Health Medicine**, v.18, n.1, p.78-86, 1996.

JOSHI, A. Y.; ABRAHAM, R. S.; SNYDER, M. R.; BOYCE, T. G. Immune evaluation and vaccine responses in Down syndrome: evidence of immunodeficiency? **Vaccine**, v.29, n.31, p.5040-5046, 2011.

JOVER, M.; AYOUN, C.; BERTON, C.; CARLIER, M. Development of motor planning for dexterity tasks in trisomy 21. **Research in Developmental Disabilities**, v.35, n.7, p.1562-1570, 2014.

KALLEN, B.; MASTROIACOVO, P.; ROBERT, E. Major congenital malformations in Down syndrome. **American Journal of Medical Genetics**, v.65, n.2, p.160-166, 1996.

KARLSSON, B.; GUSTAFSSON, J.; HEDOV, G.; IVARSSON, S. A.; ANNEREN, G. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. **Archives of Disease in Childhood**, v.79, n.3, p.242-245, 1998.

KARMILOFF-SMITH, A.; AL-JANABI, T.; D'SOUZA, H.; GROET, J.; MASSAND, E.; MOK, K.; STARTIN, C.; FISHER, E.; HARDY, J.; NIZETIC, D.; TYBULEWICZ, V.; STRYDOM, A. The importance of understanding individual differences in Down syndrome. **F1000Research**, v.5, 2016.

KASKI, M.; AALTONEN, S.; HEISKALA, H.; HYVARINEN, L.; KOMULAINEN, J.; MAATTA, T.; NOPONEN, A. L.; VERKASALO, M.; WILSKA, M.; ALA-MELLO, S.; HIIRI, A.; SAKKI, A. [Update on current care guidelines: appropriate treatment of medical problems associated with Down's syndrome]. **Duodecim**, v.127, n.4, p.364-365, 2011.

KAUTZMANN FILHO, A.; ARAÚJO, P.; KLIEMANN, F.; MELLO, A.; KLEIN, P.; MURARO, S.; TRONCO, V.; ANTUNES, L.; PORTO, B.; SOUZA, A.; PINTO, L. Evaluation of both neutrophil migration and the relative frequency of CD4+/CD8+ limphocytes in children with Down syndrome and controls Sci Med: Evaluation of both neutrophil migration and the relative frequency of CD4+/CD8+ limphocytes in children with Down syndrome and controls. **Scientia Medica**, v.25, n.1, p.1-6, 2015.

KAVA, M. P. TULLU, M. S.; MURANJAN, M. N.; GIRISHA, K. M. Down syndrome: clinical profile from India. **Archives of Medical Research**, v.35, n.1, p.31-35, 2004.

KEARNEY, L.; GONZALEZ DE CASTRO, D.; YEUNG, J.; PROCTER, J.; HORSLEY, S. W.; EGUCHI-ISHIMAE, M.; BATEMAN, C. M.; ANDERSON, K.; CHAPLIN, T.; YOUNG, B. D.; HARRISON, C. J.; KEMPSKI, H.; SO, C. W.; FORD, A. M.; GREAVES, M. Specific JAK2 mutation (JAK2R683) and multiple gene deletions in Down syndrome acute lymphoblastic leukemia. **Blood**, v.113, n.3, p.646-648, 2009.

KENT, L.; EVANS, J.; PAUL, M.; SHARP, M. Comorbidity of autistic spectrum disorders in children with Down syndrome. **Developmental Medicine and Child Neurology**, v.41, n.3, p.153-158, 1999.

KESSLAK, J. P.; NAGATA, S. F.; LOTT, I.; NALCIOGLU, O. Magnetic resonance imaging analysis of age-related changes in the brains of individuals with Down's syndrome. **Neurology**, v.44, n.6, p.1039-1045, 1994.

KIM, M. A.; LEE, Y. S.; YEE, N. H.; CHOI, J. S.; CHOI, J. Y.; SEO, K. Prevalence of congenital heart defects associated with Down syndrome in Korea. **Journal of Korean Medical Science**, v.29, n.11, p.1544-1549, 2014.

KIMURA, J.; TACHIBANA, K.; IMAIZUMI, K.; KUROSAWA, K.; KUROKI, Y. Longitudinal growth and height velocity of Japanese children with Down's syndrome. **Acta Paediatrica**, v.92, n.9, p.1039-1042, 2003.

KLUSMANN, J. H.; CREUTZIG, U.; ZIMMERMANN, M.; DWORZAK, M.; JORCH, N.; LANGEBRAKE, C.; PEKRUN, A.; MACAKOVA-REINHARDT, K.; REINHARDT, D. Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. **Blood**, v.111, n.6, p.2991-2998, 2008.

KOCON, H.; KABACYJ, M.; ZGODA, M. The results of the operative treatment of patellar instability in children with Down's syndrome. **Journal of Pediatric Orthopedics. Part B**, v.21, n.5, p.407-410, 2012.

KOK, Y. O.; TAN, G. F.; LOON, S. C. Review: keratoconus in Asia. **Cornea**, v.31, n.5, p.581-593, 2012.

KOLLER, B.; NEUHANN, T. F.; NEUHANN, I. M. Keratoplasty in patients with intellectual disability. **Cornea**, v.33, n.1, p.10-13, 2014.

KORBEL, J. O.; TIROSH-WAGNER, T.; URBAN, A. E.; CHEN, X. N.; KASOWSKI, M.; DAÍ, L.; GRUBERT, F.; ERDMAN, C.; GAO, M. C.; LANGE, K.; SOBEL, E. M.; BARLOW, G. M.; AYLSWORTH, A. S.; CARPENTER, N. J.; CLARK, R. D.; COHEN, M. Y.; DORAN, E.; FALIK-ZACCAI, T.; LEWIN, S. O.; LOTT, I. T.; McGILLIVRAY, B. C.; MOESCHLER, J. B.; PETTENATI, M. J.; PUESCHEL, S. M.; RAO, K. W.; SHAFFER, L. G.; SHOHAT, M.; VAN RIPER, A. J.; WARBURTON, D.; WEISSMAN, S.; GERSTEIN, M. B.; SNYDER, M.; KORENBERG, J. R. The genetic architecture of Down syndrome phenotypes revealed by high-resolution analysis of human segmental trisomies. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.106, n.29, p.12031-12036, 2009.

KORENBERG, J. R.; CHEN, X. N.; SCHIPPER, R.; SUN, Z.; GONSKY, R.; GERWEHR, S.; CARPENTER, N.; DAUMER, C.; DIGNAN, P.; DISTECHE, C.; et al. Down syndrome phenotypes: the consequences of chromosomal imbalance. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.91, n.11, p.4997-5001, 1994.

KORENBERG, J. R.; KAWASHIMA, H.; PULST, S. M.; IKEUCHI, T.; OGASAWARA, N.; YAMAMOTO, K.; SCHONBERG, S. A.; WEST, R.; ALLEN, L.; MAGENIS, E.; et al. Molecular definition of a region of chromosome 21 that causes features of the Down syndrome phenotype. **American Journal of Human Genetics**, v.47, n.2, p.236-246, 1990.

KORENROMP, M. J.; PAGE-CHRISTIAENS, G. C.; VAN DEN BOUT, J.; MULDER, E. J.; HUNFELD, J. A.; POTTERS, C. M.; ERWICH, J. J.; VAN BINSBERGEN, C. J.; BRONS, J. T.; BEEKHUIS, J. R.; OMTZIGT, A. W.; VISSER, G. H. A prospective study on parental coping 4 months after termination of pregnancy for fetal anomalies. **Prenatal Diagnosis**, v.27, n.8, p.709-716, 2007a.

KORENROMP, M. J.; PAGE-CHRISTIAENS, G. C.; VAN DEN BOUT, J.; MULDER, E. J.; VISSER, G. H. Maternal decision to terminate pregnancy in case of Down syndrome. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v.196, n.2, p.149.e1-11, 2007b.

KUMAR, B.; PRAKASH, A.; SEWAL, R. K.; MEDHI, B.; MODI, M. Drug therapy in autism: a present and future perspective. **Pharmacological Reports**, v.64, n.6, p.1291-1304, 2012.

KUMASAKA, S.; MIYAGI, A.; SAKAI, N.; SHINDO, J.; KASHIMA, I. Oligodontia: a radiographic comparison of subjects with Down syndrome and normal subjects. **Special Care in Dentistry**, v.17, n.4, p.137-141, 1997.

KUSTERS, M. A.; VERSTEGEN, R. H.; GEMEN, E. F.; DE VRIES, E. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review. **Clinical and Experimental Immunology**, v.156, n.2, p.189-193, 2009.

LANGE, B. The management of neoplastic disorders of haematopoiesis in children with Down's syndrome. **British Journal of Haematology**, v.110, n.3, p.512-524, 2000.

LAWS, G.; HALL, A. Early hearing loss and language abilities in children with Down syndrome. **International Journal of Language & Communication Disorders**, v.49, n.3, p.333-342, 2014.

LEJEUNE, J. Le mongolism: premier exemple d'aberration autosomique humaine. **Ann. Genet**., v.1, p.41–49, 1959.

LI, C.; CHEN, S.; MENG HOW, Y.; ZHANG, A. L. Benefits of physical exercise intervention on fitness of individuals with Down syndrome: a systematic review of randomized-controlled trials. **International Journal of Rehabilitation Research**, v.36, n.3, p.187-195, 2013.

LI, E. Y.; CHAN, T. C.; LAM, N. M.; JHANJI, V. Cataract surgery outcomes in adult patients with Down's syndrome. **The British Journal of Ophthalmology**, v.98, n.9, p.1273-1276, 2014.

LIM, P. Q.; SHIELDS, N.; NIKOLOPOULOS, N.; BARRETT, J. T.; EVANS, A. M.; TAYLOR, N. F.; MUNTEANU, S. E. The association of foot structure and footwear fit with disability in children and adolescents with Down syndrome. **Journal of Foot and Ankle Research**, v.8, p.4, 2015.

LIMA ESTEFAN, J.; QUEIROZ, M.; COSTA, F. F.; COUTINHO, M. P.; HIGINO, K.; CLINTON LLERENA, J.; VARGAS, F. R.; SANTOS, S.; GELLER, M.; RIBEIRO, M. G. Clinical characteristics of alopecia areata in Down syndrome. **Acta Dermatovenerologica Croatica**, v.21, n.4, p.253-258, 2013.

LIMA, F. A.; MOREIRA-FILHO, C. A.; RAMOS, P. L.; BRENTANI, H.; LIMA, L. de A.; ARRAIS, M.; BENTO-DE-SOUZA, L. C.; BENTO-DE-SOUZA, L.; DUARTE, M. I.; COUTINHO, A.; CARNEIRO-SAMPAIO, M. Decreased AIRE expression and global thymic hypofunction in Down syndrome. **Journal of Immunology**, v.187, n.6, p.3422-3430, 2011.

LIONETTI, E.; CATASSI, C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. **International Reviews Of Immunology**, v.30, n.4, p.219-231, 2011.

LIU, B.; FILIPPI, S.; ROY, A.; ROBERTS, I. Stem and progenitor cell dysfunction in human trisomies. **Embo Reports**, v.16, n.1, p.44-62, 2015.

LJUBIC, A.; TRAJKOVSKI, V.; STANKOVIC, B. Strabismus, refractive errors and nystagmus in children and young adults with Down syndrome. **Ophthalmic Genetics**, v.32, n.4, p.204-211, 2011.

LO, N. S.; LEUNG, P. M.; LAU, K. C.; YEUNG, C. Y. Congenital cardiovascular malformations in Chinese children with Down's syndrome. **Chinese Medical Journal** (Engl), v.102, n.5, p.382-386, 1989.

LOTT, I. T. Neurological phenotypes for Down syndrome across the life span. **Progress in Brain Research**, v.197, p.101-121, 2012.

LOTT, I. T.; DIERSSEN, M. Cognitive deficits and associated neurological complications in individuals with Down's syndrome. **The Lancet. Neurology**, v.9, n.6, p.623-633, 2010.

LOWENTHAL, R.; PAULA, C. S.; SCHWARTZMAN, J. S.; BRUNONI, D.; MERCADANTE, M. T. Prevalence of pervasive developmental disorder in Down's syndrome. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v.37, n.7, p.1394-1395, 2007.

MAATTA, T.; TERVO-MAATTA, T.; TAANILA, A.; KASKI, M.; IIVANAINEN, M. Mental health, behaviour and intellectual abilities of people with Down syndrome. **Down's Syndrome, Research and Practice**, v.11, n.1, p.37-43, 2006.

MACE, F. C.; HOCK, M. L.; LALLI, J. S.; WEST, B. J.; BELFIORE, P.; PINTER, E.; BROWN, D. K. Behavioral momentum in the treatment of noncompliance. **Journal of Applied Behavior Analysis**, v.21, n.2, p.123-141, 1988.

MACCHINI,F.; LEVA,E.; TORRICELLI,M.; VALADÈ,A.Treating acid reflux disease in patients with Down syndrome: pharmacological and physiological approaches. **Clin Exp Gastroenterol.,** v.4, p.19-22, 2011.

MAGEE, C. A.; GORDON, R.; CAPUTI, P. Distinct developmental trends in sleep duration during early childhood. **Pediatrics**, v.133, n.6, p.e1561-1567, 2014.

MAGGE, S. N.; O'NEILL, K. L.; SHULTS, J.; STALLINGS, V. A.; STETTLER, N. Leptin levels among prepubertal children with Down syndrome compared with their siblings. **Jornal de Pediatria**, v.152, n.3, p.321-326, 2008.

MALAK, R.; KOSTIUKOW, A.; KRAWCZYK-WASIELEWSKA, A.; MOJS, E.; SAMBORSKI, W. Delays in Motor Development in Children with Down Syndrome. **Medical Science Monitor**, v.21, p.1904-1910, 2015.

MALIK, V.; VERMA, R. U.; JOSHI, V.; SHEEHAN, P. Z. An evidence-based approach to the 12-min consultation for a child with Down's syndrome. **Clinical Otolaryngology**, v.37, n.4, p.291-296, 2012.

MALINGE, S.; IZRAELI, S.; CRISPINO, J. D. Insights into the manifestations, outcomes, and mechanisms of leukemogenesis in Down syndrome. **Blood**, v.113, n.2, p.2619-2628, 2009.

MALMIR, M.; SEIFENARAGHI, M.; FARHUD, D. D.; AFROOZ, G. A.; KHANAHMADI, M. Mother's Happiness with Cognitive - Executive Functions and Facial Emotional Recognition in School Children with Down Syndrome. **Iranian Journal of Public Health**, v.44, n.5, p.646-653, 2015.

MALONEY, K. W.; TAUB, J. W.; RAVINDRANATH, Y.; ROBERTS, I.; VYAS, P. Down Syndrome Preleukemia and Leukemia. **Pediatric Clinics of North America**, v.62, n.1, p.121-137, 2015.

MALT, E. A.; DAHL, R. C.; HAUGSAND, T. M.; ULVESTAD, I. H.; EMILSEN, N. M.; HANSEN, B.; CARDENAS, Y. E.; SKOLD, R. O.; THORSEN, A. T.; DAVIDSEN, E. M. Health and disease in adults with Down syndrome. **Tidsskrift for den Norske lægeforening**, v.133, n.3, p.290-294, 2013.

MANNAN, S. E.; YOUSEF, E.; HOSSAIN, J. Prevalence of positive skin prick test results in children with Down syndrome: a case-control study. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v.102, n.3, p.205-209, 2009.

MANSFIELD, C.; HOPFER, S.; MARTEAU, T. M. Termination rates after prenatal diagnosis of Down syndrome, spina bifida, anencephaly, and Turner and Klinefelter syndromes: a systematic literature review. European Concerted Action: DADA (Decision-making After the Diagnosis of a fetal Abnormality). **Prenatal Diagnosis**, v.19, n.9, p.808-812, 1999.

MANTOAN, MTE. **A interpretação de pessoas com deficiência: contribuições para uma reflexão sobre o tema**. São Paulo: Memmon; 1997.

MARILD, K.; STEPHANSSON, O.; GRAHNQUIST, L.; CNATTINGIUS, S.; SODERMAN, G.; LUDVIGSSON, J. F. Down syndrome is associated with elevated risk of celiac disease: a nationwide case-control study. **Jornal de Pediatria**, v.163, n.1, p.237-242, 2013.

MARIS, M.; VERHULST, S.; WOJCIECHOWSKI, M.; VAN DE HEYNING, P.;BOUDEWYNS, A. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Children with Down Syndrome. **Sleep**, v.39, n.3, p.699-704, 2016.

MARQUES, I.; SILVA, A.; CASTRO, S.; LOPES, L. Down syndrome, insulin-dependent diabetes mellitus and hyperthyroidism: a rare association. **BMJ Case Reports**, 2015.

MARTEL, W.; TISHLER, J. M. Observations on the spine in mongoloidism. **The American Journal of Roentgenology, Radium Therapy, and Nuclear Medicine**, v.97, n.3, p.630-638, 1966.

MASON, G. M.; SPANO, G.; EDGIN, J. Symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in Down syndrome: effects of the dopamine receptor D4 gene. **American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities**, v.120, n.1, p.58-71, 2015.

MATUTE-LLORENTE, A.; GONZALEZ-AGUERO, A.; GOMEZ-CABELLO, A.; VICENTE-RODRIGUEZ, G.; CASAJUS, J. A. Decreased levels of physical activity in adolescents with down syndrome are related with low bone mineral density: a cross-sectional study. **BMC Endocrine Disorders**, v.13, n.22, p.22, 2013a.

_____. Physical activity and cardiorespiratory fitness in adolescents with Down syndrome. **Nutrición Hospitalaria**, v.28, n.4, p.1151-1155, 2013b.

McCULLOUGH, S. J.; LITTLE, J. A.; SAUNDERS, K. J. Higher order aberrations in children with Down syndrome. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v.54, n.2, p.1527-1535, 2013.

McKAY, S. D.; AL-OMARI, A.; TOMLINSON, L. A.; DORMANS, J. P. Review of cervical spine anomalies in genetic syndromes. **Spine** (Phila Pa 1976), v.37, n.5, p.E269-77, 2012.

McVICKER, R. W.; SHANKS, O. E.; McCLELLAND, R. J. Prevalence and associated features of epilepsy in adults with Down's syndrome. **The British Journal of Psychiatry**, v.164, n.4, p.528-532, 1994.

MEGARBANE, A.; RAVEL, A.; MIRCHER, C.; STURTZ, F.; GRATTAU, Y.; RETHORE, M. O.; DELABAR, J. M.; MOBLEY, W. C. The 50th anniversary of the discovery of trisomy 21: the past, present, and future of research and treatment of Down syndrome. **Genetics in Medicine**, v.11, n.9, p.611-616, 2009.

MEGURI, K.; INOUE, M.; NARAHARA, K.; SATO, T.; TAKATA, A.; OHKI, N.; OZONO, K. Therapeutic Efficacy and Safety of GH in Japanese Children with Down Syndrome Short Stature Accompanied by GH Deficiency. **Clinical Pediatric Endocrinology**, v.22, n.4, p.65-72, 2013.

MEGUID, N. A.; EL-KOTOURY, A. I.; ABDEL-SALAM, G. M.; EL-RUBY, M. O.; AFIFI, H. H. Growth charts of Egyptian children with Down syndrome (0-36 months). **Eastern Mediterranean Health Journal**, v.10, n.1-2, p.106-115, 2004.

MENENDEZ, M. Down syndrome, Alzheimer's disease and seizures. **Brain & Development**, v.27, n.4 p.246-252, 2005.

MERRELL, J. A.; SHOTT, S. R. OSAS in Down syndrome: T&A versus T&A plus lateral pharyngoplasty. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v.71, n.8, p.1197-1203, 2007.

MERRICK, J.; EZRA, E.; JOSEF, B.; HENDEL, D.; STEINBERG, D. M.; WIENTROUB, S. Musculoskeletal problems in Down Syndrome European Paediatric Orthopaedic Society Survey: the Israeli sample. **Journal of Pediatric Orthopedics. Part B**, v.9, n.3, p.185-192, 2000.

MIANO, S.; PERAITA-ADRADOS, R.; MONTESANO, M.; CASTALDO, R.; FORLANI, M.; VILLA, M. P. Sleep cyclic alternating pattern analysis in healthy children during the first year of life: a daytime polysomnographic study. **Brain & Development**, v.33, n.5, p.421-427, 2011.

MIKKELSEN, M.; FISCHER, G.; STENE, J.; STENE, E.; PETERSEN, E. Incidence study of Down's syndrome in Copenhagen, 1960-1971; with chromosome investigation. **Annals of Human Genetics**, v.40, n.2, p.177-182, 1976.

MILLER, P. R.; KUO, K. N.; LUBICKY, J. P. Clubfoot deformity in Down's syndrome. **Orthopedics**, v.18, n.5, p.449-452, 1995.

MINETTO, M. de F.; CREPALDI, M. A.; BIGRAS, M.; MOREIRA, L. C. Parental stress and educational practices of parents of young children with typical and atypical development. **Educar em Revista**, n.43, p.117-132, 2012.

MOELLER, M. P.; EITEN, L.; WHITE, K.; SHISLER, L. Strategies for Educating Physicians about Newborn Hearing Screening. **Journal of the Academy of Rehabilitative Audiology**, v.39, p.11-32, 2006.

MOHAN, M.; BENNETT, C.; CARPENTER, P. K. Galantamine for dementia in people with Down syndrome. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n.1, p.Cd007656, 2009a.

_____. Memantine for dementia in people with Down syndrome. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n.1, p.CD007657, 2009b.

_____. Rivastigmine for dementia in people with Down syndrome. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n.1, p.Cd007658, 2009c.

_____. Donepezil for dementia in people with Down syndrome. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n.1, p.Cd007178, 2009d.

MOORE, S. W. Down syndrome and the enteric nervous system. **Pediatric Surgery International**, v.24, n.8, p.873-883, 2008.

MORABITO, A.; LALL, A.; GULL, S.; MOHEE, A.; BIANCHI, A. The impact of Down's syndrome on the immediate and long-term outcomes of children with Hirschsprung's disease. **Pediatric Surgery International**, v.22, n.2, p.179-181, 2006.

MOREIRA LMA , E.-H. C., GUSMÃO FAF. Down syndrome and its pathogenesis: considerations about genetic determinism. **Revista Brasileira de Psiquiatria** v. 22, n. 2, p. 96-99, 2000.

MOREIRA, M. J.; SCHWERTNER, C.; JARDIM, J. J.; HASHIZUME, L. N. Dental caries in individuals with Down syndrome: a systematic review. **International Journal of Paediatric Dentistry**, v.26, n.1, p.3-12, 2016.

MORGAN, J. Why is periodontal disease more prevalent and more severe in people with Down syndrome? **Special Care in Dentistry**, v.27, n.5, p.196-201, 2007.

MORRIS, J. K.; COLE, T. J.; SPRINGETT, A. L.; DENNIS, J. Down syndrome birth weight in England and Wales: Implications for clinical practice. **American Journal of Medical Genetics. Part A**, v.167A, n.12, p.3070-3075, 2015.

MOSS, J.; RICHARDS, C.; NELSON, L.; OLIVER, C. Prevalence of autism spectrum disorder symptomatology and related behavioural characteristics in individuals with Down syndrome. **Autism**, v.17, n.4, p.390-404, 2013.

MOURATO, F. A.; VILLACHAN, L. R.; MATTOS, S. da S. Prevalence and profile of congenital heart disease and pulmonary hypertension in Down syndrome in a pediatric cardiology service. **Revista Paulista de Pediatria**, v.32, n.2, p.159-163, 2014.

MUCHOVA, J.; ZITNANOVA, I.; DURACKOVA, Z. Oxidative stress and Down syndrome. Do antioxidants play a role in therapy? **Physiological Research**, v.63, n.5, p.535-542, 2014.

MULCAHY, M. T. Down's syndrome in Western Australia: cytogenetics and incidence. **Human Genetics**, v.48, n.1, p.67-72, 1979.

MUÑOZ LÓPEZ, F. Pediatría, SD y patología alérgica Spain. **Revista Médica Internacional sobre el SD**, v.15, n.1, p.8-13, 2011.

MURRAY, J.; RYAN-KRAUSE, P. Obesity in children with Down syndrome: background and recommendations for management. **Pediatric Nursing**, v.36, n.6, p.314-319, 2010.

MUSTACCHI, Z. **Curvas padrão pôndero-estatural de portadores de SD procedentes da região urbana da cidade de São Paulo**. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, São Paulo, 2002.

MUSTACCHI, Z. Curvas-padrão de crescimento e desenvolvimento da população brasileira com SD. In: CONGRESSO BRASILEIRO SOBRE SD, 4., 2004, Salvador. **Anais**... Salvador/BA - 2004.

MUTTON, D.; ALBERMAN, E.; HOOK, E. B. Cytogenetic and epidemiological findings in Down syndrome, England and Wales 1989 to 1993. National Down Syndrome Cytogenetic Register and the Association of Clinical Cytogeneticists. **Journal of Medical Genetics**, v.33, n.5, p.387-394, 1996.

MYERS, B. A.; PUESCHEL, S. M. Psychiatric disorders in persons with Down syndrome. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, v.179, n.10, p.609-613, 1991.

MYERS, B. A.; PUESCHEL, S. M. Major depression in a small group of adults with Down syndrome. **Research in Developmental Disabilities**, v.16, n.4, p.285-299, 1995.

MYRELID, A.; BERGMAN, S.; ELFVIK STRÖMBERG, M.; JONSSON, B.; NYBERG, F.; GUSTAFSSON, J.; ANNERÉN, G. Late effects of early growth hormone treatment in Down syndrome. **Acta Paediatrica**, v.99, n.5, p.763-769, 2010.

MYRELID, A.; GUSTAFSSON, J.; OLLARS, B.; ANNEREN, G. Growth charts for Down's syndrome from birth to 18 years of age. **Archives of Disease in Childhood**, v.87, n.2, p.97-103, 2002.

MYŚLIWIEC, A.; POSŁUSZNY, A.; SAULICZ, E.; DORONIEWICZ, I.; LINEK, P.; WOLNY, T.; KNAPIK, A.; ROTTERMUND, J.; ŻMIJEWSKI, P.; CIESZCZYK, P. Atlanto-Axial Instability in People with Down's Syndrome and its Impact on the Ability to Perform Sports Activities - A Review. **Journal of Human Kinetics**, v.48, p.17-24, 2015.

NG, D. K.; HUI, H. N.; CHAN, C. H.; KWOK, K. L.; CHOW, P. Y.; CHEUNG, J. M.; LEUNG, S. Y. Obstructive sleep apnoea in children with Down syndrome. **Singapore Medical Journal**, v.47, n.9, p.774-779, 2006.

NI SHE, R.; FILAN, P. M. Trisomy 21--incidence and outcomes in the first year, in Ireland today. **Irish Medical Journal**, v.107, n.8, p.248-249, 2014.

NISIHARA, R. M.; SKARE, T. L.; SILVA, M. B.; MESSIAS-REASON, I. T.; OLIVEIRA, N. P.; FIEDLER, P. T.; UTIYAMA, S. R. High positivity of anti-CCP antibodies in patients with Down syndrome. **Clinical Rheumatology**, v.26, n.12, p.2031-2035, 2007.

NISIHARA, R. M.; UTIYAMA, S. R.; OLIVEIRA, N. P.; MESSIAS-REASON, I. J. Mannan-binding lectin deficiency increases the risk of recurrent infections in children with Down's syndrome. **Human Immunology**, v.71, n.1, p.63-66, 2010.

NISIHARA, R.; DE BEM, R. S.; NEGREIROS, P. H.; UTIYAMA, S. R.; OLIVEIRA, N. P.; AMARANTE, H. Low hepatitis B vaccine response in children with Down syndrome from Brazil. **Child: Care, Health and Development**, v.40, n.4, p.607-609, 2014.

NISLI, K.; ONER, N.; CANDAN, S.; KAYSERILI, H.; TANSEL, T.; TIRELI, E.; KARAMAN, B.; OMEROGLU, R. E.; DINDAR, A.; AYDOGAN, U.; BAŞARAN, S.; ERTUGRUL, T. Congenital heart disease in children with Down's syndrome: Turkish experience of 13 years. **Acta Cardiologica**, v.63, n.5, p.585-589, 2008.

NIZETIC, D.; GROET, J. Tumorigenesis in Down's syndrome: big lessons from a small chromosome. **Nature Reviews. Cancer**, v.12, n.10, p.721-732, 2012.

NORDSTROM, M.; HANSEN, B. H.; PAUS, B.; KOLSET, S. O. Accelerometer-determined physical activity and walking capacity in persons with Down syndrome, Williams syndrome and Prader-Willi syndrome. **Research in Developmental Disabilities**, v.34, n.12, p.4395-4403, 2013.

NORTON, M. E.; JELLIFFE-PAWLOWSKI, L. L.; CURRIER, R. J. Chromosome abnormalities detected by current prenatal screening and noninvasive prenatal testing. **Obstetrics and Gynecology**, v.124, n.5, p.979-986, 2014.

NOVICE, F. M.; COLLISON, D. W.; BURGDORF, W. H. C.; ESTERLY, N. B. Chromosome disorders. In: **Handbook of Genetic Skin Disorders**. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994. p.627-630.

O'DRISCOLL, D. M.; HORNE, R. S.; DAVEY, M. J.; HOPE, S. A.; WALKER, A. M.; NIXON, G. M. The heart rate response to spontaneous arousal from sleep is reduced in children with Down syndrome referred for evaluation of sleep-disordered breathing. **American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology**, v.298, n.6, p.H1986-1990, 2010.

OGDEN, C. L.; CARROLL, M. D.; KIT, B. K.; FLEGAL, K. M. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. **Jama**, v.311, n.8, p.806-814, 2014.

OLSON, L. E.; RICHTSMEIER, J. T.; LESZL, J.; REEVES, R. H. A chromosome 21 critical region does not cause specific Down syndrome phenotypes. **Science** (New York, N.Y.), v.306, n.5696, p.687-690, 2004.

OLSON, L. E.; ROPER, R. J.; SENGSTAKEN, C. L.; PETERSON, E. A.; AQUINO, V.; GALDZICKI, Z.; SIAREY, R.; PLETNIKOV, M.; MORAN, T. H.; REEVES, R. H. Trisomy for the Down syndrome 'critical region' is necessary but not sufficient for brain phenotypes of trisomic mice. **Human Molecular Genetics**, v.16, n.7, p.774-782, 2007.

OZCALISKAN, S.; DIMITROVA, N. How gesture input provides a helping hand to language development. **Seminars in Speech and Language**, v.34, n.4, p.227-236, 2013.

PALOMAKI, G. E.; KNIGHT, G. J.; ASHWOOD, E. R.; BEST, R. G.; HADDOW, J. E. Screening for down syndrome in the United States: results of surveys in 2011 and 2012. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v.137, n.7, p.921-926, 2013.

PANDITA, A.; SHARMA, D.; PANDITA, D.; PAWAR, S.; TARIQ, M.; KAUL, A. Childhood obesity: prevention is better than cure. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity**, v.9, p.83-89, 2016.

PAPAVASSILIOU, P.; YORK, T. P.; GURSOY, N.; HILL, G.; NICELY, L. V.; SUNDARAM, U.; McCLAIN, A.; AGGEN, S. H.; EAVES, L.; RILEY, B.; JACKSON-COOK, C. The phenotype of persons having mosaicism for trisomy 21/Down syndrome reflects the percentage of trisomic cells present in different tissues. **American Journal of Medical Genetics. Part A**, v.149a, n.4, p.573-583, 2009.

PATJA, K.; PUKKALA, E.; SUND, R.; IIVANAINEN, M.; KASKI, M. Cancer incidence of persons with Down syndrome in Finland: a population-based study. **International Journal of Cancer**, v.118, n.7, p.1769-1772, 2006.

PATRIZI, A.; NERI, I.; ORLANDI, C.; MARINI, R. Sacral medial telangiectatic vascular nevus: a study of 43 children. **Dermatology**, v.192, n.4, p.301-306, 1996.

PATTERSON, D. Genetic mechanisms involved in the phenotype of Down syndrome. **Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews**, v.13, n.3, p.199-206, 2007.

PATTERSON, D.; COSTA, A. C. Down syndrome and genetics - a case of linked histories. **Nature Reviews. Genetics**, v.6, n.2, p.137-147, 2005.

PAU, M.; GALLI, M.; CRIVELLINI, M.; ALBERTINI, G. Relationship between obesity and plantar pressure distribution in youths with Down syndrome. **American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation**, v.92, n.10, p.889-897, 2013.

PAUDEL, N.; LEAT, S. J.; ADHIKARI, P.; WOODHOUSE, J. M.; SHRESTHA, J. B. Visual defects in Nepalese children with Down syndrome. **Clinical & Experimental Optometry**, v.93, n.2, p.83-90, 2010.

PAUL, D. M. A.; BRAVO, V. A.; BELTRÁN, M. C.; CERDA, L. J.; ÂNGULO, M. D.; LIZAMA, C. M. [Ear, nose and throat disease profile in children with Down syndrome]. **Revista Chilena de Pediatría**, v.86, n.5, p.318-324, 2015.

PAUL, M. A.; CERDA, J.; CORREA, C.; LIZAMA, M. [Receiving the diagnosis of Down syndrome: what do the parents think?]. **Revista Médica de Chile**, v.141, n.7, p.879-886, 2013.

PAVARINO BERTELLI, E. C.; BISELLI, J. M.; BONFIM, D.; GOLONI-BERTOLLO, E. M. Clinical profile of children with Down syndrome treated in a genetics outpatient service in the southeast of Brazil. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.55, n.5, p.547-552, 2009.

PAVONE, P.; STRIANO, P.; FALSAPERLA, R.; PAVONE, L.; RUGGIERI, M. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013. **Brain & Development**, v.36, n.9, p.739-751, 2014.

PEREIRA, L. V.; OLIVEIRA, E. M. P. Influência do entorno familiar no desempenho comunicativo de crianças com SD. **Revista CEFAC**, v.17, n.1, p.177-183, 2015.

PEREIRA-SILVA, N.; DESSEN, M. Families of Children with Down Syndrome: Feelings, Ways of Life and Parental Stress. **Psychology Interaction**, v.10, p.183-194, 2006.

PERERA, J.; FLÓREZ, J.; RONDAL, J-A. Rehabilitación cognitiva de las personas con SD: Perspectivas multidisciplinares de normalización. **Revista SD**, v.30, p.106-117, 2013.

PETERSEN, M. B.; MIKKELSEN, M. Nondisjunction in trisomy 21: origin and mechanisms. **Cytogenet Cell Genet**, v.91, n.1-4, p.199-203, 2000.

PETERSHOFER, A.; FINGERNAGEL, T.; TRIEB, K. [Patellofemoral instability in trisomy 21: MPFL-Reconstruction as a single procedure]. **Orthopade**, v.44, n.8, p.643-646, 2015.

PIETRO NOBRE MONTORO, A. P.; BERTASSO DE ARAUJO, P. A.; ANDRADE, R. D.; PEREIRA, É. F.; PELEGRINI, A.; SILVA BELTRAME, T.; CARVALHO, T. de. Nível de atividade física em pessoas com SD: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v.28, n.1, p.133-139, 2015.

PIKORA, T. J.; BOURKE, J.; BATHGATE, K.; FOLEY, K. R.; LENNOX, N.; LEONARD, H. Health conditions and their impact among adolescents and young adults with Down syndrome. **PLoS One**, v.9, n.5, p.e96868, 2014.

PIPER, M. C.; GOSSELIN, C.; GENDRON, M.; MAZER, B. Developmental profile of Down's syndrome infants receiving early intervention. **Child: Care, Health and Development**, v.12, n.3, p.183-194, 1986.

PIRO, E.; PENNINO, C.; CAMMARATA, M.; CORSELLO, G.; GRENCI, A.; LO GIUDICE, C.; MORABITO, M.; PICCIONE, M.; GIUFFRE, L. Growth charts of Down syndrome in Sicily: evaluation of 382 children 0-14 years of age. **American Journal of Medical Genetics. Supplement**, v.7, p.66-70, 1990.

PORTO-CUNHA, E.; LIMONGI, S. C. Communicative performance of children with Down syndrome in two different situations. **Pro Fono**, v.22, n.3, p.251-256, 2010.

POVEE, K.; ROBERTS, L.; BOURKE, J.; LEONARD, H. Family functioning in families with a child with Down syndrome: a mixed methods approach. **Journal of Intellectual Disability Research**, v.56, n.10, p.961-973, 2012.

PRAVIT, J. Bronchoscopic findings in Down syndrome children with respiratory problems. **Journal of the Medical Association of Thailand**, v.97, Suppl 6, p. S159-163, 2014.

PRITCHARD, M. A.; KOLA, I. The "gene dosage effect" hypothesis versus the "amplified developmental instability" hypothesis in Down syndrome. **Journal of Neural Transmission. Supplementum**, v.57, p.293-303, 1999.

PUESCHEL, S. M. Atlantoaxial instability and Down syndrome. **Pediatrics**, v.81, n.6, p.879-880, 1988.

_____. Clinical aspects of Down syndrome from infancy to adulthood. **American Journal of Medical Genetics. Supplement**, v.7, p.52-56, 1990.

QUINE, L.; PAHL, J. First diagnosis of severe mental handicap: characteristics of unsatisfactory encounters between doctors and parents. **Social Science & Medicine**, v.22, n.1, p.53-62, 1986.

QUINE, L.; RUTTER, D. R. First diagnosis of severe mental and physical disability: a study of doctor-parent communication. **Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines**, v.35, n.7, p.1273-1287, 1994.

RAMAN, S.; GRIMBERG, A.; WAGUESPACK, S. G.; MILLER, B. S.; SKLAR, C. A.; MEACHAM, L. R.; PATTERSON, B. C. Risk of Neoplasia in Pediatric Patients Receiving Growth Hormone Therapy--A Report From the Pediatric Endocrine Society Drug and Therapeutics Committee. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.100, n.6, p.2192-2203, 2015.

RAMOS, J. C.; LACERDA FILHO L. D.; DeMARTINI A. de A.; SILVEIRA, R. B.; PEREIRA, R. M.; SANDRINI NETO, R.; FRANÇA, S. N. Clinical and laboratory features of children and adolescents with congenital hypothyroidism due to dyshormonogenesis in southern Brazil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.56, n.3, p.201-208, 2012.

RAUT, P.; SRIRAM, B.; YEOH, A.; HEE, K. Y.; LIM, S. B.; DANIEL, M. L. High prevalence of hearing loss in Down syndrome at first year of life. **Annals of the Academy of Medicine, Singapore**, v.40, n.11, p.493-498, 2011.

RAZ, N.; TORRES, I. J.; BRIGGS, S. D.; SPENCER, W. D.; THORNTON, A. E.; LOKEN, W. J.; GUNNING, F. M.; McQUAIN, J. D.; DRIESEN, N. R.; ACKER, J. D. Selective neuroanatomic abnormalities in Down's syndrome and their cognitive correlates: evidence from MRI morphometry. **Neurology**, v.45, n.2, p.356-366, 1995.

REAL DE ASUA, D.; QUERO, M.; MOLDENHAUER, F.; SUAREZ, C. Clinical profile and main comorbidities of Spanish adults with Down syndrome. **European Journal of Internal Medicine**, v.26, n.6, p.385-391, 2015.

REBOUÇAS MOREIRA, T. A.; DEMANGE, M. K.; GOBBI, R. G.; MUSTACCHI, Z.; PÉCORA, J. R.; PASSARELLI TÍRICO, L. E.; CAMANHO, G. L. Trochlear dysplasia and patellar instability in patients with Down syndrome. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v.50, n.2, p.159-163, 2015.

REINEHR, T.; DOBE, M.; WINKEL, K.; SCHAEFER, A.; HOFFMANN, D. Obesity in disabled children and adolescents: an overlooked group of patients. **Deutsches Ärzteblatt international**, v.107, n.15, p.268-275, 2010.

REIS, J. C.; MARTINS, C. R.; OTTA, L. H.; TARDELLI, M. A.; AMARAL, J. L. [Complication related to tracheal bronchus in infant: case report.]. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.56, n.1, p.72-77, 2006.

RIGOLDI, C.; GALLI, M.; MAINARDI, L.; CRIVELLINI, M.; ALBERTINI, G. Postural control in children, teenagers and adults with Down syndrome. **Research in Developmental Disabilities**, v.32, n.1, p.170-175, 2011.

RIGOLDI, C.; GALLI, M.; TENORE, N.; CRIVELLINI, M.; ALBERTINI, G. Gait alteration of a teenager with Down's syndrome: a 5-year follow-up before and after surgery. **Journal of Pediatric Orthopedics. Part B**, v.16, n.1, p.73-75, 2007.

RIMMER, J. H.; ROWLAND, J. L.; YAMAKI, K. Obesity and secondary conditions in adolescents with disabilities: addressing the needs of an underserved population. **The Journal of Adolescent Health**, v.41, n.3, p.224-229, 2007.

RIMMER, J. H.; YAMAKI, K.; DAVIS, B. M.; WANG, E.; VOGEL, L. C. Obesity and overweight prevalence among adolescents with disabilities. **Preventing Chronic Disease**, v.8, n.2, p.A41, 2011.

ROAT, E.; PRADA, N.; LUGLI, E.; NASI, M.; FERRARESI, R.; TROIANO, L.; GIOVENZANA, C.; PINTI, M.; BIAGIONI, O.; MARIOTTI, M.; DI IORIO, A.; CONSOLO, U.; BALLI, F.; COSSARIZZA, A. Homeostatic cytokines and expansion of regulatory T cells accompany thymic impairment in children with Down syndrome. **Rejuvenation Research**, v.11, n.3, p.573-583, 2008.

ROBERTS, I.; IZRAELI, S. Haematopoietic development and leukaemia in Down syndrome. **British Journal of Haematology**, v.167, n.5, p.587-599, 2014.

ROBERTS, L. V.; RICHMOND, J. L. Preschoolers with Down syndrome do not yet show the learning and memory impairments seen in adults with Down syndrome. **Developmental Science**, v.18, n.3, p.404-419, 2015.

ROCHA, N. P.; MILAGRES, L. C.; NOVAES, J. F.; FRANCESCHINI. S. do C. [Association between food and nutrition insecurity with cardiometabolic risk factors in childhood and adolescence: a systematic review]. **Revista Paulista de Pediatria**, v.34, n.2, p.225-233, 2016.

RODRIGUES, A. N.; COELHO, L. C.; GONCALVES, W. L.; GOUVEA, S. A.; VASCONCELLOS, M. J.; CUNHA, R. S.; ABREU, G. R. Stiffness of the large arteries in individuals with and without Down syndrome. **Vascular Health and Risk Management**, v.7, p.375-281, 2011.

ROIZEN, N. J.; MAGYAR, C. I.; KUSCHNER, E. S.; SULKES, S. B.; DRUSCHEL, C.; VAN WIJNGAARDEN, E.; RODGERS, L.; DIEHL, A.; LOWRY, R.; HYMAN, S. L. A community cross-sectional survey of medical problems in 440 children with Down syndrome in New York State. **Jornal de Pediatria**, v.164, n.4, p.871-875, 2014.

ROIZEN, N. J.; PATTERSON, D. Down's syndrome. **Lancet**, v.361, n.9365, p.1281-1289, 2003.

ROMAN, E. P.; RIBEIRO, R. R.; GUERRA-JÚNIOR, G.; BARROS-FILHO, A. de A. [Antropometry, sexual maturation and menarcheal age according to socioeconomic status of schoolgirls from Cascavel (PR)]. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.55, n.3, p.317-321, 2009.

RONAN, A.; FAGAN, K.; CHRISTIE, L.; CONROY, J.; NOWAK, N. J.; TURNER, G. Familial 4.3 Mb duplication of 21q22 sheds new light on the Down syndrome critical region. **Journal of Medical Genetics**, v.44, n.7, p.448-451, 2007.

RONDAL, J. A.; PERERA, J.; SPIKER, D. **Síndrome de Down**: **reabilitação neurocognitiva**. Rio de Janeiro: Revinter, 2015.

ROSECRANS, C. J. The relationship of normal--21-trisomy mosaicism and intellectual development. **American Journal of Mental Deficiency**, v.72, n.4, p.562-566, 1968.

ROSEN, D.; LOMBARDO, A.; SKOTKO, B.; DAVIDSON, E. J. Parental perceptions of sleep disturbances and sleep-disordered breathing in children with Down syndrome. **Clinical Pediatrics** (Phila), v.50, n.2, p.121-125, 2011.

ROSS, M. H.; GALABURDA, A. M.; KEMPER, T. L. Down's syndrome: is there a decreased population of neurons? **Neurology**, v.34, n.7, p.909-916, 1984.

ROUBERTOUX, P. L.; KERDELHUE, B. Trisomy 21: from chromosomes to mental retardation. **Behavior Genetics**, v.36, n.3, p.346-354, 2006.

RUEDA, N.; FLOREZ, J.; MARTINEZ-CUE, C. Chronic pentylenetetrazole but not donepezil treatment rescues spatial cognition in Ts65Dn mice, a model for Down syndrome. **Neuroscience Letters**, v.433, n.1, p.22-27, 2008.

RUEDA, N.; LLORENS-MARTÍN, M.; FLÓREZ, J.; VALDIZÁN, E.; BANERJEE, P.; TREJO, J. L.; MARTÍNEZ-CUÉ, C. Memantine normalizes several phenotypic features in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome. **Journal of Alzheimer's Disease**, v.21, n.1, p.277-290, 2010.

RUIZ, R. J.; AVANT, K. C. Effects of maternal prenatal stress on infant outcomes: a synthesis of the literature. **ANS. Advances in Nursing Science**, v.28, n.4, p.345-355, 2005.

RUIZ-MORALES, M. L.; VERDIGUEL-SOTELO, K.; HERNANDEZ-LOPEZ, A. [Keratoconus and corneal transplant clinical study]. **Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social**, v.48, n.3, p.309-312, 2010.

SALEHI, A.; DELCROIX, J. D.; BELICHENKO, P. V.; ZHAN, K.; WU, C.; VALLETTA, J. S.; TAKIMOTO-KIMURA, R.; KLESCHEVNIKOV, A. M.; SAMBAMURTI, K.; CHUNG, P. P.; XIA, W.; VILLAR, A.; CAMPBELL, W. A.; KULNANE, L. S.; NIXON, R. A.; LAMB, B. T.; EPSTEIN, C. J.; STOKIN, G. B.; GOLDSTEIN, L. S.; MOBLEY, W. C. Increased App expression in a mouse model of Down's syndrome disrupts NGF transport and causes cholinergic neuron degeneration. **Neuron**, v.51, n.1, p.29-42, 2006.

SALEHI, A.; FAIZI, M.; COLAS, D.; VALLETTA, J.; LAGUNA, J.; TAKIMOTO-KIMURA, R.; KLESCHEVNIKOV, A.; WAGNER, S. L.; AISEN, P.; SHAMLOO, M.; MOBLEY, W. C. Restoration of norepinephrine-modulated contextual memory in a mouse model of Down syndrome. **Science Translational Medicine**, v.1, n.7, p.7ra17, 2009.

SANGANI, M.; SHAHID, A.; AMINA, S.; KOUBEISSI, M. Improvement of myoclonic epilepsy in Down syndrome treated with levetiracetam. **Epileptic Disorders**, v.12, n.2, p.151-154, 2010.

SATGE, D.; DIMOUX-DIME, G.; GODARD, W.; DE FREMINVILLE, B. Adolescent girl with Down syndrome and lumbar cutaneous melanoma. **Pediatric Dermatology**, v.31, n.1, p.108-109, 2014.

SATGE, D.; SASCO, A. J.; PUJOL, H.; RETHORE, M. O. [Breast cancer in women with trisomy 21]. **Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine**, v.185, n.7, p.1239-52; discussion 1252-4, 2001.

SCHEPIS, C.; GRECO, D.; FAILLA, P.; SIRAGUSA, M.; ROMANO, C.; SCAFFIDI, M.; SINDONI, A. Medial telangiectatic sacral nevi and MCA/MR syndromes. **Pediatric Dermatology**, v.20, p.4, p.370-371, 2003.

SCHIEVE, L. A.; BOULET, S. L.; BOYLE, C.; RASMUSSEN, S. A.; SCHENDEL, D. Health of children 3 to 17 years of age with Down syndrome in the 1997-2005 national health interview survey. **Pediatrics**, v.123, n.2, p.e253-60, 2009.

SCHMAHMANN, J. D. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. **Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience**, v.16, n.3, p.367-378, 2004.

SCHMIDT-SIDOR, B.; WISNIEWSKI, K. E.; SHEPARD, T. H.; SERSEN, E. A. Brain growth in Down syndrome subjects 15 to 22 weeks of gestational age and birth to 60 months. **Clinical Neuropathology**, v.9, n.4, p.181-90, 1990.

SCHOLL, T.; STEIN, Z.; HANSEN, H. Leukemia and other cancers, anomalies and infections as causes of death in Down's syndrome in the United States during 1976. **Developmental Medicine and Child Neurology**, v.24, n.6, p.817-129, 1982.

SEDGH, G.; BEARAK, J.; SINGH, S.; BANKOLE, A.; POPINCHALK, A.; GANATRA, B.; ROSSIER, C.; GERDTS, C.; TUNÇALP, Ö.; JOHNSON JR., B. R.; JOHNSTON, H. B.; ALKEMA, L. Abortion incidence between 1990 and 2014: global, regional, and subregional levels and trends. **Lancet**, 2016.

SERON, B. B.; GOESSLER, K. F.; MODESTO, E. L.; ALMEIDA, E. W.; GREGUOL, M. Blood Pressure and Hemodynamic Adaptations after a Training Program in Young Individuals with Down Syndrome. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.104, n.6, p.487-491, 2015.

SERON, B. B.; SILVA, R. A.; GREGUOL, M. Effects of two programs of exercise on body composition of adolescents with Down syndrome. **Revista Paulista de Pediatria**, v.32, n.1, p.92-98, 2014.

SHAPIRO, J. Assessment of family coping with illness. **Psychosomatics**, v.27, n.4, p.262-4, 269-271, 1986.

SHAPIRO, L. A.; BIALOWAS-McGOEY, L. A.; WHITAKER-AZMITIA, P. M. Effects of S100B on Serotonergic Plasticity and Neuroinflammation in the Hippocampus in Down Syndrome and Alzheimer's Disease: Studies in an S100B Overexpressing Mouse Model. **Cardiovascular Psychiatry and Neurology**, 2010.

SHERMAN, S. Correction of the evaluation of recombination in meiosis I and II nondisjunction in trisomy 21. **American Journal of Human Genetics**, v.50, n.5, p.1137-1138, 1992.

SHERMAN, S. L.; TAKAESU, N.; FREEMAN, S. B.; GRANTHAM, M.; PHILLIPS, C.; BLACKSTON, R. D.; JACOBS, P. A.; COCKWELL, A. E.; FREEMAN, V.; UCHIDA, I.; et al. Trisomy 21: association between reduced recombination and nondisjunction. **American Journal of Human Genetics**, v.49, n.3, p.608-620, 1991.

SHI, Y.; KIRWAN, P.; SMITH, J.; MACLEAN, G.; ORKIN, S. H.; LIVESEY, F. J. A human stem cell model of early Alzheimer's disease pathology in Down syndrome. **Science Translational Medicine**, v.4, n.124, p.124ra29, 2012.

SHIELDS, N.; TAYLOR, N. F.; FERNHALL, B. A study protocol of a randomised controlled trial to investigate if a community based strength training programme improves work task performance in young adults with Down syndrome. **BMC Pediatrics**, v.10, p.17, 2010.

SHIN, M.; BESSER, L. M.; KUCIK, J. E.; LU, C.; SIFFEL, C.; CORREA, A; CONGENITAL ANOMALY MULTISTATE PREVALENCE AND SURVIVAL COLLABORATIVE. Prevalence of Down syndrome among children and adolescents in 10 regions of the United States. **Pediatrics**, v.124, n.6, p.1565-1571, 2009.

SHIN, M.; SIFFEL, C.; CORREA, A. Survival of children with mosaic Down syndrome. **American Journal of Medical Genetics. Part A**, v.152a, n.3, p.800-801, 2010.

SHOTT, S. R. Down syndrome: common otolaryngologic manifestations. **American Journal of Medical Genetics**, v.142c, n.3, p.131-140, 2006.

SHOTT, S. R.; AMIN, R.; CHINI, B.; HEUBI, C.; HOTZE, S.; AKERS, R. Obstructive sleep apnea: Should all children with Down syndrome be tested? **Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery**, v.132, n.4, p.432-436, 2006.

SHUMILOFF, N. A.; LAM, W. M.; MANASCO, K. B. Adrenocorticotropic hormone for the treatment of West Syndrome in children. **The Annals of Pharmacotherapy**, v.47, n.5, p.744-754, 2013.

SILVA JESUINO, F. A.; VALLADARES-NETO, J. Craniofacial morphological differences between Down syndrome and maxillary deficiency children. **European Journal of Orthodontics**, v.35, n.1, p.124-130, 2013.

SILVA, B.; BARROS, H.; WALTRICK, C.; CAT, M. Clinical features, perinatal and neonatal of newborns with Down syndrome. **Jornal Paranaense de Pediatria**, p.52-57, 2015.

SILVA, M.; KLEINHANS, A. Cognitive processes and brain plasticity in Down syndrome. **Revista Brasileira de Educação Especial**, v.12, n.1, p.123-138, 2006.

SIMÃO, A. F.; PRECOMA, D. B.; ANDRADE, J. P.; et al. Primeira Diretriz de Prevenção da Ateriosclerose na Infância e Adolescência. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.101, n.6, Supl. 2, dez. 2013.

SINGH, S. J.; IACONO, T.; GRAY, K. M. Interactions of pre-symbolic children with developmental disabilities with their mothers and siblings. **International Journal of Language & Communication Disorders**, v.50, n.2, p.202-214, 2015.

SKOGBERG, G.; LUNDBERG, V.; LINDGREN, S.; GUDMUNDSDOTTIR, J.; SANDSTRÖM, K.; KÄMPE, O.; ANNERÉN, G.; GUSTAFSSON, J.; SUNNEGÅRDH, J.; VAN DER POST, S.; TELEMO, E.; BERGLUND, M.; EKWALL, O. Altered expression of autoimmune regulator in infant down syndrome thymus, a possible contributor to an autoimmune phenotype. **Journal of Immunology**, v.193, n.5, p.2187-2195, 2014.

SKOTKO, B. G. Mothers of children with Down syndrome reflect on their postnatal support. **Pediatrics**, v.115, n.1, p.64-77, 2005a.

SKOTKO, B. G. Prenatally diagnosed Down syndrome: mothers who continued their pregnancies evaluate their health care providers. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v.192, n.3, p.670-677, 2005b.

SKOTKO, B. G. First- and second-trimester evaluation of risk for Down syndrome. **Obstetrics and Gynecology**, v.110, n.6, p.1426; author reply p.1426-1427, 2007.

SKOTKO, B. G. With new prenatal testing, will babies with Down syndrome slowly disappear? **Archives of Disease in Childhood**, v.94, n.11, p.823-826, 2009.

SKOTKO, B. G.; BEDIA, R. C. Postnatal support for mothers of children with Down syndrome. **Mental Retardation**, v.43, n.3, p.196-212, 2005.

SKOTKO, B. G.; CAPONE, G. T.; KISHNANI, P. S. Postnatal diagnosis of Down syndrome: synthesis of the evidence on how best to deliver the news. **Pediatrics**, v.124, n.4, p.e751-758, 2009.

SKOTKO, B. G.; DAVIDSON, E. J.; WEINTRAUB, G. S. Contributions of a specialty clinic for children and adolescents with Down syndrome. **American Journal of Medical Genetics. Part A**, v.161A, n.3, p.430-437, 2013.

SKOTKO, B. G.; KISHNANI, P. S.; CAPONE, G. T. Prenatal diagnosis of Down syndrome: how best to deliver the news. **American Journal of Medical Genetics. Part A**, v.149a, n.11, p.2361-2367, 2009.

SKOTKO, B. G.; LEVINE, S. P. What the other children are thinking: brothers and sisters of persons with Down syndrome. **American Journal of Medical Genetics**, v.142c, n.3, p.180-186, 2006.

SKOTKO, B. G.; LEVINE, S. P.; GOLDSTEIN, R. Having a brother or sister with Down syndrome: perspectives from siblings. **American Journal of Medical Genetics. Part A**, v.155a, n.10, p.2348-2359, 2011a.

SKOTKO, B. G. Having a son or daughter with Down syndrome: perspectives from mothers and fathers. **American Journal of Medical Genetics. Part A**, v.155a, n.10, p.2335-2347, 2011b.

SKOTKO, B. G, R. Self-perceptions from people with Down syndrome. **American Journal of Medical Genetics. Part A**, v.155a, n.10, p.2360-2369, 2011c.

SKOTKO, B. G.; LEVINE, S. P.; MACKLIN, E. A.; GOLDSTEIN, R. D. Family perspectives about Down syndrome. **American Journal of Medical Genetics. Part A**, v.170, n.4, p.930-941, 2016.

SLOPER, P.; CUNNINGHAM, C. C.; ARNLJOTSDOTTIR, M. Parental reactions to early intervention with their Down's syndrome infants. **Child: Care, Health and Development**, v.9, n.6, p.357-376, 1983.

SMIGIELSKA-KUZIA, J.; BOCKOWSKI, L.; SOBANIEC, W.; KULAK, W.; SENDROWSKI, K. Amino acid metabolic processes in the temporal lobes assessed by proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) in children with Down syndrome. **Pharmacological Reports**, v.62, n.6, p.1070-1077, 2010.

SMIGIELSKA-KUZIA, J.; SOBANIEC, W.; KULAK, W.; BOCKOWSKI, L. Clinical and EEG features of epilepsy in children and adolescents in Down syndrome. **Journal of Child Neurology**, v.24, n.4, p.416-420, 2009.

SMITH, C. H.; TEO, Y.; SIMPSON, S. An observational study of adults with Down syndrome eating independently. **Dysphagia**, v.29, n.1, p.52-60, 2014.

SO, S. A.; URBANO, R. C.; HODAPP, R. M. Hospitalizations of infants and young children with Down syndrome: evidence from inpatient person-records from a statewide administrative database. **Journal of Intellectual Disability Research**, v.51, (Pt 12), p.1030-1038, 2007.

STARTIN, C. M.; RODGER, E.; FODOR-WYNNE, L.; HAMBURG, S.; STRYDOM, A. Developing an Informant Questionnaire for Cognitive Abilities in Down Syndrome: The Cognitive Scale for Down Syndrome (CS-DS). **PLoS One**, v.11, n.5, p.e0154596, 2016.

STEBBENS, V. A.; DENNIS, J.; SAMUELS, M. P.; CROFT, C. B.; SOUTHALL, D. P. Sleep related upper airway obstruction in a cohort with Down's syndrome. **Archives of Disease in Childhood**, v.66, n.11, p.1333-1338, 1991.

STEINBERG, C. et al. Recurrence rate for de novo 21q21q translocation Down syndrome: a study of 112 families. **Am J Med Genet**, v. 17, n. 2, p. 523-30, 1984.

STOLL, C.; ALEMBIK, Y.; DOTT, B.; ROTH, M. P. Study of Down syndrome in 238,942 consecutive births. **Annales de Génétique**, v.41, n.1, p.44-51, 1998.

STONE, H. The birth of a child with Down's syndrome. A medico-social study of thirty-one children and their families. **Scottish Medical Journal**, v.18, n.6, p.182-187, 1973.

STRICK, P. L.; DUM, R. P.; FIEZ, J. A. Cerebellum and nonmotor function. **Annual Review of Neuroscience**, v.32, p.413-434. 2009.

STYLES, M. E.; COLE, T. J.; DENNIS, J.; PREECE, M. A. New cross sectional stature, weight, and head circumference references for Down's syndrome in the UK and Republic of Ireland. **Archives of Disease in Childhood**, v.87, n.2, p.104-108, 2002.

SU, X.; LAU, J. T.; YU, C. M.; CHOW, C. B.; LEE, L. P.; BUT, B. W.; YAM, W. K.; TSE, P. W.; FUNG, E. L.; CHOI, K. C. Growth charts for Chinese Down syndrome children from birth to 14 years. **Archives of Disease in Childhood**, v.99, n.9, p.824-829, 2014.

SURESHBABU, R.; KUMARI, R.; RANUGHA, S.; SATHYAMOORTHY, R.; UDAYASHANKAR, C.; OUDEACOUMAR, P. Phenotypic and dermatological manifestations in Down Syndrome. **Dermatology Online Journal**, v.17, n.2, p.3, 2011.

SUZUKI K, NISHIMI D, YAGISHITA T, TAKANAMI M, HIRUTA N. Testicular tumor in Down syndrome. **Int J Urol.**, v.12, n.10, p.925-7, 2005.

TEDESCHI, A. S.; ROIZEN, N. J.; TAYLOR, H. G.; MURRAY, G.; CURTIS, C. A.; PARIKH, A. S. The prevalence of congenital hearing loss in neonates with Down syndrome. **Jornal de Pediatria**, v.166, n.1, p.168-171, 2015.

TEIPEL, S. J.; ALEXANDER, G. E.; SCHAPIRO, M. B.; MOLLER, H. J.; RAPOPORT, S. I.; HAMPEL, H. Age-related cortical grey matter reductions in non-demented Down's syndrome adults determined by MRI with voxel-based morphometry. **Brain**, v.127, (Pt 4), p.811-824, 2004.

TENENBAUM, A.; MALKIEL, S.; WEXLER, I. D.; LEVY-KHADEMI, F.; REVEL-VILK, S.; STEPENSKY, P. Anemia in children with down syndrome. **International Journal of Pediatrics**, v.2011, p.813541, 2011.

The WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. **Social Science and Medicine**. 1995;41(10):1403-9

THIEL, R. J.; FOWKES, S. W. Down syndrome and epilepsy: a nutritional connection? **Medical Hypotheses**, v.62, n.1, p.35-44, 2004.

THILLAINATHAN, S.; SIRISENA, N. D.; KARIYAWASAM, K. W.; JAYASEKARA, R. W.; DISSANAYAKE, V. H. Cytogenetic analysis of chromosomal abnormalities in Sri Lankan children. **World Journal of Pediatrics**, v.11, n.4, p.374-379, 2015.

THOMAS, K. BOURKE, J.; GIRDLER, S.; BEBBINGTON, A.; JACOBY, P.; LEONARD, H. Variation over time in medical conditions and health service utilization of children with Down syndrome. **Jornal de Pediatria**, v.158, n.2, p.194-200.e1, 2011.

TISHLER, J.; MARTEL, W. Dislocation of the atlas in mongolism: preliminary report. **Radiology**, v.84, p.904-906, 1965.

TOLEDO, C.; ALEMBIK, Y.; AGUIRRE JAIME, A.; STOLL, C. Growth curves of children with Down syndrome. **Annales de Génétique**, v.42, n.2, p.81-90, 1999.

TORFS, C. P.; CHRISTIANSON, R. E. Anomalies in Down syndrome individuals in a large population-based registry. **American Journal of Medical Genetics**, v.77, n.5, p.431-438, 1998.

TORRES, VMF; MARINHO, CLA; VIEIRA, SCM. Quality of life in adolescents. **Rev. CEFAC,** v.16, n.6, p.1953-1961, 2014.

TORRES, VMF; VIEIRA, SCM. Quality of life in adolescents with disabilities: a literature review. **Adolesc. Saude**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 1, p. 45-52, 2013.

TSAO, R.; KINDELBERGER, C.; FREMINVILLE, B.; TOURAINE, R.; BUSSY, G. Variability of the Aging Process in Dementia-Free Adults With Down Syndrome. **Ajidd-American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities**, v.120, n.1, p.3-15, 2015.

TUYSUZ, B.; GOKNAR, N. T.; OZTURK, B. Growth charts of Turkish children with Down syndrome. **American Journal of Medical Genetics. Part A**, v.158a, n.11, p.2656-2664, 2012.

ULRICH, D. A.; BURGHARDT, A. R.; LLOYD, M.; TIERNAN, C.; HORNYAK, J. E. Physical activity benefits of learning to ride a two-wheel bicycle for children with Down syndrome: a randomized trial. **Physical Therapy**, v.91, n.10, p.1463-1477, 2011.

UPPAL, H.; CHANDRAN, S.; POTLURI, R. Risk factors for mortality in Down syndrome. **Journal of Intellectual Disability Research**, v.59, n.9, p.873-881, 2015.

URUMOVA, A. et al. Identical monochorionic twins with down syndrome and paternal origin of the extra chromosome 21. **Prilozi**, v. 33, n. 2, p. 41-6, 2012.

VAIDYANATHAN, P.; KAPLOWITZ, P. B. Evaluation and follow-up of clinically euthyroid children with normal free T4 and suppressed TSH. **Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v.23, n.10, p.993-997, 2010.

VAN CLEVE, S. N.; CANNON, S.; COHEN, W. I. Part II: Clinical Practice Guidelines for adolescents and young adults with Down Syndrome: 12 to 21 Years. **Journal of Pediatric Health Care**, v.20, n.3, p.198-205, 2006.

VAN CLEVE, S. N.; COHEN, W. I. Part I: clinical practice guidelines for children with Down syndrome from birth to 12 years. **Journal of Pediatric Health Care**, v.20, n.1, p.47-54, 2006.

VAN DEN BERGHE, G.; BONTEMPS, F.; VINCENT, M. F.; VAN DEN BERGH, F. The purine nucleotide cycle and its molecular defects. **Progress in Neurobiology**, v.39, n.5, p.547-561, 1992.

VAN TROTSENBURG, A. S.; VULSMA, T.; VAN ROZENBURG-MARRES, S. L.; VAN BAAR, A. L.; RIDDER, J. C.; HEYMANS, H. S.; TIJSSEN, J. G.; DE VIJLDER, J. J. VAN TROTSENBURG, A. S.; VULSMA, T.; VAN ROZENBURG-MARRES, S. L.; VAN BAAR, A. L.; RIDDER, J. C.; HEYMANS, H. S.; TIJSSEN, J. G.; DE VIJLDER, J. J. The effect of thyroxine treatment started in the neonatal period on development and growth of two-year-old Down syndrome children: a randomized clinical trial. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.90, n.6, p.3304-3311, 2005.

VAN WOUWE, J. P.; SIDERIUS, E. J.; BORSTLAP, R.; NIJENHUIS, T. A.; HIRASING, R. A. [Optimal medical care for children with Down syndrome and their parents]. **Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde**, v.145, n.34, p.1617-1621, 2001.

VICARI, S.; PONTILLO, M.; ARMANDO, M. Neurodevelopmental and psychiatric issues in Down's syndrome: assessment and intervention. **Psychiatric Genetics**, v.23, n.3, p.95-107, 2013.

VIDA, V. L.; BARNOYA, J.; LARRAZABAL, L. A.; GAITAN, G.; DE MARIA GARCIA, F.; CASTANEDA, A. R. Congenital cardiac disease in children with Down's syndrome in Guatemala. **Cardiology in the Young**, v.15, n.3, p.286-290, 2005.

VIEIRA, A. C.; ALVAREZ, M. M.; KANAAN, S.; SICHIERI, R.; VEIGA, G. V. Body mass index for predicting hyperglycemia and serum lipid changes in Brazilian adolescents. **Revista de Saúde Pública**, v.43, n.1, p.44-52, 2009 .

VIRJI-BABUL, N.; EICHMANN, A.; KISLY, D.; DOWN, J.; HASLAM, R. H. Use of health care guidelines in patients with Down syndrome by family physicians across Canada. **Paediatrics & Child Health**, v.12, n.3, p.179-183, 2007.

VISOOTSAK, J.; SHERMAN, S. Neuropsychiatric and behavioral aspects of trisomy 21. **Current Psychiatry Reports**, v.9, n.2, p.135-140, 2007.

WADHWA, R.; MUMMANENI, P. V. High cervical instability in adult patients with Down syndrome. **World Neurosurgery**, v.83, n.3, p.332-333, 2015.

WALKER, J. C.; DOSEN, A.; BUITELAAR, J. K.; JANZING, J. G. Depression in Down syndrome: a review of the literature. **Research in Developmental Disabilities**, v.32, n.5, p.1432-1440, 2011.

WARBURTON, D.; DALLAIRE, L.; THANGAVELU, M.; ROSS, L.; LEVIN, B.; KLINE, J. Trisomy recurrence: a reconsideration based on North American data. **American Journal of Human Genetics**, v.75, n.3, p.376-385, 2004.

WARNER, G.; MOSS, J.; SMITH, P.; HOWLIN, P. Autism characteristics and behavioural disturbances in ~ 500 children with Down's syndrome in England and Wales. **Autism Research**, v.7, n.4, p.433-441, 2014.

WARREN, A. C.; CHAKRAVARTI, A.; WONG, C.; SLAUGENHAUPT, S. A.; HALLORAN, S. L.; WATKINS, P. C.; METAXOTOU, C.; ANTONARAKIS, S. E. Evidence for reduced recombination on the nondisjoined chromosomes 21 in Down syndrome. **Science**, v.237, n.4815, p.652-654, 1987.

WARREN, R. J.; RIMOIN, D. L.; SUMMITT, R. L. Identification by fluorescent microscopy of the abnormal chromosomes associated with the G-deletion syndromes. **American Journal of Human Genetics**, v.25, n.1, p.77-81, 1973.

WASANT, P.; BOONYAWAT, B.; TRITILANUNT, S.; VATANAVICHARN, N.; SATHIENKIJAKANCHAI, A.; RATANARAK, P.; MALILUM, O.; LIAMMONGKOLKUL, S. Factors influencing development of Down syndrome children in the first three years of life: Siriraj experience. **Journal of the Medical Association of Thailand**, v.91, n.7, p.1030-1037, 2008.

WATT, T.; ROBERTSON, K.; JACOBS, R. J. Refractive error, binocular vision and accommodation of children with Down syndrome. **Clinical & Experimental Optometry**, v.98, n.1, p.3-11, 2015.

WATTS, R.; VYAS, H. An overview of respiratory problems in children with Down's syndrome. **Archives of Disease in Childhood**, v.98, n.10, p.812-817, 2013.

WEBB, D.; ROBERTS, I.; VYAS, P. Haematology of Down syndrome. **Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition**, v.92, n.6, p.F503-507, 2007.

WEIJERMAN, M. E.; BRAND, P. L.; VAN FURTH, M. A.; BROERS, C. J.; GEMKE, R. J. Recurrent wheeze in children with Down syndrome: is it asthma? **Acta Paediatrica**, v.100, n.11, p. e194-197, 2011.

WEIJERMAN, M. E.; DE WINTER, J. P. Clinical practice. The care of children with Down syndrome. **European Journal of Pediatrics**, v.169, n.12, p.1445-1452, 2010.

WEIJERMAN, M. E.; VAN FURTH, A. M.; VONK NOORDEGRAAF, A.; VAN WOUWE, J. P.; BROERS, C. J.; GEMKE, R. J. Prevalence, neonatal characteristics, and first-year mortality of Down syndrome: a national study. **Jornal de Pediatria**, v.152, n.1, p.15-19, 2008.

WEIJERMAN, M.; BROERS, C. J.; VAN DER PLAS, R. N. [New insights into the support of children with Down syndrome]. **Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde**, v.157, n.6, p.A5330, 2013.

WEISS, A. H.; KELLY, J. P.; PHILLIPS, J. O. Infantile Nystagmus and Abnormalities of Conjugate Eye Movements in Down Syndrome. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v.57, n.3, p.1301-1309, 2016.

WERK GROEP DOWN SYNDROOM. **Een update van de multidisciplinaire richtlijn voor de medische begeleiding van kinderen met Downsydroom**. December 2011.

WHITLOCK, J. A. Down syndrome and acute lymphoblastic leukaemia. **British Journal of Haematology**, v.135, n.5, p.595-602, 2006.

WITMANS, M.; YOUNG, R. Update on pediatric sleep-disordered breathing. **Pediatric Clinics of North America**, v.58, n.3, p.571-589, 2011.

WOJCIK, M.; KUMOROWICZ-CZOCH, M.; CIECHANOWSKA, M.; STARZYK, J. [Autoimmune thyroid disease and type 1 diabetes mellitus in a 2-year-old girl with Down syndrome and congenital hypothyroidism--a case presentation]. **Przeglad Lekarski**, v.67, n.11, p.1210-1212, 2010.

WOODWARD, M. A.; BLACHLEY, T. S.; STEIN, J. D. The Association Between Sociodemographic Factors, Common Systemic Diseases, and Keratoconus: An Analysis of a Nationwide Heath Care Claims Database. **Ophthalmology**, v.123, n.3, p.457-465.e2, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The WHOQOL group. The World Health Organization quality of life assessment: position paper from the World Health Organization, 1995. **Soc Sci Med**, v. 41, 1995.

WOUTERS, J.; WEIJERMAN, M. E.; VAN FURTH, A. M.; SCHREURS, M. W.; CRUSIUS, J. B.; VON BLOMBERG, B. M.; DE BAAIJ, L. R.; BROERS, C. J.; GEMKE, R. J. Prospective human leukocyte antigen, endomysium immunoglobulin A antibodies, and transglutaminase antibodies testing for celiac disease in children with Down syndrome. **Jornal de Pediatria**, v.154, n.2, p.239-242, 2009.

YAHIA, S.; EL-HADIDY, M.; EL-GILANY, A. H.; AMDEL-HADY, D.; WAHBA, Y.; AL-HAGGAR, M. Disruptive behavior in Down syndrome children: a cross-sectional comparative study. **Annals of Saudi Medicine**, v.34, n.6, p.517-521, 2014.

YANG, Q.; RASMUSSEN, S. A.; FRIEDMAN, J. M. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. **Lancet**, v.359, n.9311, p.1019-1025, 2002.

YERMACHENKO, A.; DVORNYK, V. Nongenetic determinants of age at menarche: a systematic review. **BioMed Research International**, v.2014, p.371583, 2014.

YI, H.; LANCTOT, K. L.; BONT, L.; BLOEMERS, B. L.; WEIJERMAN, M.; BROERS, C.; LI, A.; KISS, A.; MITCHELL, I.; PAES, B. Respiratory syncytial virus prophylaxis in Down syndrome: a prospective cohort study. **Pediatrics**, v.133, n.6, p.1031-1037, 2014.

YI, Z. S.; WU, H. P.; YU, X. Y.; CHEN, Y.; ZHONG, J. M. Efficacy and tolerability of high-dose prednisone in Chinese children with infantile spasms. **Brain & Development**, v.37, n.1, p.23-28, 2015.

ZAMPINI, L.; D'ODORICO, L. Vocabulary development in children with Down syndrome: longitudinal and cross-sectional data. **Journal of Intellectual & Developmental Disability**, v.38, n.4, p.310-317, 2013.

ZEMEL, B. S.; PIPAN, M.; STALLINGS, V. A.; HALL, W.; SCHADT, K.; FREEDMAN, D. S.; THORPE, P. Growth Charts for Children With Down Syndrome in the United States. **Pediatrics**, v.136, n.5, p.e1204-1211, 2015.

ZHU, J. L.; HASLE, H.; CORREA, A.; SCHENDEL, D.; FRIEDMAN, J. M.; OLSEN, J.; RASMUSSEN, S. A. Survival among people with Down syndrome: a nationwide population-based study in Denmark. **Genetics in Medicine**, v.15, n.1, p.64-69, 2013.

ZHU, J. L.; OBEL, C.; HASLE, H.; RASMUSSEN, S. A.; LI, J.; OLSEN, J. Social conditions for people with Down syndrome: a register-based cohort study in Denmark. **American Journal of Medical Genetics. Part A**, v.164a, n.1, p.36-41, 2014.

ZIGMAN, W. B. Atypical aging in Down syndrome. **Developmental Disabilities Research Reviews**, v.18, n.1, p.51-67, 2013.

ZIGMAN, W. B.; DEVENNY, D. A.; KRINSKY-MCHALE, S. J.; JENKINS, E. C.; URV, T. K.; WEGIEL, J.; SCHUPF, N.; SILVERMAN, W. Alzheimer's Disease in Adults with Down Syndrome. **International Review of Research in Mental Retardation**, v.36, p.103-145, 2008.

ZUCCOTTI, G. V.; MAMELI, C.; TRABATTONI, D.; BERETTA, S.; BIASIN, M.; GUAZZAROTTI, L.; CLERICI, M. Immunomodulating activity of Pidotimod in children with Down syndrome. **Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents**, v.27, n.1, p.253-258, 2013.

ANEXO 1

- *National Down Syndrome Congress* (www.ndsccenter.org) - O site apresenta informações e apoio sobre todos os aspectos da vida da pessoa com SD nos Estados Unidos.
- Plataforma Movimento Down (www.movimentodown.org.br) - Criado em 2013 no Brasil, o site é atualizado constantemente com amplo apoio às pessoas com SD, famílias e profissionais.
- *Programa Iberoamericano de Salud para Personas con Síndrome de Down.* Federação Iberoamericana de Síndrome de Down. (http://fiadown.org/sites/default/files/Programa%20Iberoamericano%20de%20Salud_0.PDF)
- Sociedade Nacional de SD (www.ndss.org) - Informações para as pessoas com SD nos Estados Unidos.
- Sociedade Canadense sobre SD (www.cdss.ca) - Recursos para a assistência e apoio a pessoas com SD que estão no Canadá.
- Associação Australiana sobre SD (www.downsyndrome.org.au/) - Recursos para as pessoas com SD que vivem na Austrália.
- Alzheimer e SD (http://alzheimers.gov/down_syndrome.html) - Recursos em relação ao diagnóstico e tratamento da demência de Alzheimer em pessoas com SD através do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos.
- *New and Expectant Parents* - disponibiliza materiais informativos para pais que estão no período pré-natal de uma criança com SD.
- *National Down Syndrome Society*. Funciona como uma defensoria para valorização, aceitação e inclusão de pessoas com SD.
- *Down Syndrome Consortium* - É um convênio público-privado que promove um fórum para promover intercâmbio de informações sobre pesquisas biomédicas e comportamentais sobre SD.
- DS-Connect® - é o registro sobre SD do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos para compartilhamento de informações e cuidados de saúde entre pessoas com SD e suas famílias, pesquisadores e grupos de apoio com segurança e bancos de dados virtuais confidencionais.

- *Association for Children with Down Syndrome* – associação de apoio para pais com filhos com SD.
- Brighter Tomorrows - fornece informações e apoio para as famílias com uma criança com diagnóstico de SD.
- *Down Syndrome Education International* - fornece informações baseadas em evidências e orientação sobre a educação para as pessoas com SD para as famílias, profissionais e organizações em todo o mundo.
- *Early Intervention Support* - fornece informações sobre a intervenção precoce para crianças com SD e ajuda famílias a encontrar programas locais.
- *Family Voices* - fornece informações sobre cuidados centrados na família para todas as crianças e jovens com deficiências específicas.
- *Global Down Syndrome Foundation (GDSF)* - trabalha para melhorar a vida dos pacientes com SD através de pesquisa, assistência médica, educação e defesa.
- *Kennedy Krieger Institute Down Syndrome Clinic and Research Center (DSCRC)* – conduz pesquisas e oferece serviços para pessoas com SD.
- *National Association for Down Syndrome* – disponibiliza recursos e informações para famílias sobre SD.
- Para-olimpíadas (The Special Olympics): mantêm eventos e premiações para pessoas com deficiência, incluindo a SD.
- Guias de orientações para pais:

- Skallerup, S. J. (2009). *Babies with Down syndrome: A new parents guide (3rd ed.)*. Bethesda, MD: Woodbine House. Edições em inglês e espanhol disponíveis em:http://www.woodbinehouse.com
- Pueschel, S. M. (2001). *A parent's guide to Down syndrome: Toward a brighter future*. Bethesda, MD: Brookes Publishing.
- Simmons, J. (2010). *The Down syndrome transition handbook: Charting your child's course to adulthood. Bethesda, MD: Woodbine House*. Available at: www.woodbinehouse.com/main.asp_Q_product_ id_E_978-1-890627-87-4_A_.asp

- *Canadian Down Syndrome Society* – disponibiliza informação, defesa e educação sobre SD.

- *March of Dimes* – a organização auxilia mães que tiveram crianças e pesquisas sobre o tratamento de seus problemas de saúde.
- *Down Syndrome Education International* - Esta organização dedica-se a aumentar o desempenho escolar entre as crianças com SD. Além disso, incentiva pesquisa e serviços baseados em evidências melhorar seu desenvolvimento e educação.
- *Down Syndrome Affiliates in Action* - apoia capacidade de crescimento e serviços de organizações de SD locais e regionais.
- *Down Syndrome Consortium* - É um convênio público-privado que promove um fórum para promover intercâmbio de informações sobre pesquisas biomédicas e comportamentais sobre SD.
- *NICHD Intellectual and Developmental Disabilities Branch (IDDB)* - apoia a investigação e pesquisa de treinamento focado em prevenir e diminuir o impacto da deficiência intelectual. Realiza pesquisas biomédicas, comportamentais e translacional em muitas áreas relacionadas com a deficiência intelectual e de desenvolvimento (PCIs).
- *Eunice Kennedy Shriver Intellectual and Developmental Disabilities Research Centers* - fornece infra-estrutura básica e apoiar a investigação com projetos financiados de forma independente para compreender as causas, bem como a sua prevenção, gestão e tratamento através de abordagens biomédicas e comportamentais.
- *National Institute of Dental and Craniofacial Research (NIDCR)* - A missão é melhorar a saúde oral, dental e craniofacial através da investigação, formação em investigação, bem como a divulgação de informações de saúde. Há um guia com orientação de higiene bucal para as pessoas com SD e links para informações sobre estratégias de cuidados relacionados com outras áreas da saúde.
- *National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)* - apoia e realiza pesquisas sobre a SD.
- *Brain and Tissue Bank for Developmental Disorders* - Instalado pela Universidade de Maryland, Baltimore, é um banco de tecido humano que recolhe sistematicamente, armazena e distribui cérebro e outros tecidos para a investigação. É dedicado à melhor compreensão, cuidado e tratamento de pessoas com transtornos do desenvolvimento.

- *Jackson Laboratory Cytogenetic and Down Syndrome Models Resource*- Este recurso mantém e distribui amostras de modelos de rato para o estudo da SD, bem como o estudo de aneuploidia cromossômica.
- *Knockout Mouse Project (KOMP)* - é uma iniciativa com objetivo gerar um recurso abrangente e público composto de células-tronco embrionárias do rato contendo uma mutação no seu genoma.
- *Down Syndrome Research and Treatment Foundation (DSRTF)* - fornece informações sobre os recursos de pesquisa, conferências, programas e prêmios. Trabalha para estimular a investigação, que vai acelerar o desenvolvimento de tratamento com objetivo de melhorar a cognição, incluindo a memória, a aprendizagem e fala para os indivíduos com SD.
- Associação de Centros Universitários sobre Deficiência (AUCD) - é uma rede nacional de centros interdisciplinares de universidades para atividades na formação acadêmica, como pesquisa básica e aplicada, avaliação de programas e divulgação das melhores práticas.
- *Linda Crnic Institute for Down Syndrome* - realiza invetigação clínica básica e t*ranslacional e presta assistência médica a pessoas com SD.*
- *American Association on Intellectual and Developmental Disabilities (AAIDD)* - promove a investigação e boas práticas para o desenvolvimento, além de defesa de direitos humanos universais para pessoas com deficiência intelectual.
- *Research Down Syndrome* - Esta organização apoia a investigação cognitiva relacionada com a SD.
- *Down Syndrome Medical Interest Group (DSMIG)* - hospeda uma reunião anual e simpósio clínico para profissionais que prestam assistência ao indivíduo com SD.
- *Global Down Syndrome Foundation (GDSF)* - trabalha para melhorar a vida dos pacientes com SD através de pesquisa, assistência médica, educação e defesa.
- *American College of Medical Genet*ics
- *American Academy of Pediatrics*

ANEXO 2

HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ - HCUFPR

COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERFIL DOS PACIENTES ACOMPANHADOS NO AMBULATÓRIO DA SÍNDROME DE DOWN DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

Pesquisador: Beatriz Elizabeth Bagatin Veleda Bermudez

Versão: 4

CAAE: 04542712.3.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 033554/2013

Patrocinador Principal: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Informamos que o projeto PERFIL DOS PACIENTES ACOMPANHADOS NO AMBULATÓRIO DA SÍNDROME DE DOWN DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ que tem como pesquisador responsável Beatriz Elizabeth Bagatin Veleda Bermudez, foi recebido para análise ética no CEP Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - HCUFPR em 17/05/2013 às 14:06.

ANEXO 3

HOSPITAL DE CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

Ambulatório da Síndrome de Down

ATENDIMENTO AMBULATORIAL - SÍNDROME DE DOWN

CADASTRO

Data da 1ª Consulta: ____/____/____ Registro: |_|_|_|_|_|_|_|_|

Cliente: _____

Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: _____

Nome do Pai: _____ Idade: _____

Profissão: _____ Escolaridade: _____ Estado Civil: _____

Nome da Mãe: _____ Idade: _____

Profissão: _____ Escolaridade: _____ Estado Civil: _____

Irmãos

	Nome	Idade	Observação
1			
2			
3			
4			

Endereço Residencial: _____

Endereço Comercial: _____

Telefone: _____

Encaminhado por: _____

1ª CONSULTA

Queixa Principal: _____

HMA: _____

HMP: _____

AGO: _____ Gesta: _____ Para: _____ Aborto: _____

Idade materna ao engravidar: _____

Intercorrências: _____

Uso de medicação: _____ RX: _____

Tipo de parto: _____ Parkin: _____

Peso ao nascer: _____ Peso de saída: _____

Talhe ao nascer: _____ PC: _____

APGAR: 1º minuto: _____ 5º minuto: _____

Intercorrências: _____ Quando chorou: _____

Teste do pézinho: _____

atendown.xls

HMF: _____

Antecedentes vacinais: _____

Medicação em uso: _____

Antecedentes alimentares: _____

?????????: _____

EXAME FÍSICO

Peso: _____ Percentil: _____

Estatura: _____ Percentil: _____

PC: _____ Percentil: _____

PA: _____ Pulso: _____ Temp: _____

- ☐ Fenda palpebral oblíqua
- ☐ Epicanto
- ☐ Catarata
- ☐ Implantação baixa orelha
- ☐ Má formação do pavilhão auricular
- ☐ Orelha pequena
- ☐ Braquicefalia
- ☐ Gordura cervical posterior
- ☐ Pescoço alado
- ☐ Pescoço curto
- ☐ Implantação baixa de cabelo
- ☐ Palato ogivóide
- ☐ Ponte achatada do nariz
- ☐ Implantação dentária irregular
- ☐ Língua geográfica
- ☐ Protusão de língua
- ☐ Hipotelorismo mamário
- ☐ Sopro cardíaco
- ☐ Diástese de retoabdominal
- ☐ Hérnia umbilical
- ☐ Braquidactilia
- ☐ Prega palmar única unilateral
- ☐ Prega palmar única bilateral
- ☐ Clinodactilia
- ☐ Sindactilia
- ☐ Prega plantar
- ☐ Abertura hálux
- ☐ Criptorquidia
- ☐ Pele seca
- ☐ Cabelo fino
- ☐ Conjuntivite
- ☐ Nistagmo
- ☐ Sinofris
- ☐ Outro: _____

PRODUÇÃO ACADÊMICA

BERMUDEZ, B.E.B.V.; CAVALHEIRO, N.S.; BERMUDEZ, M.B.; DE OLIVEIRA, N. de S.; MINETTO, M.F.J. Inclusão escolar e síndrome de Down. **Anais do VI Congresso Brasileiro sobre Síndrome de Down**, Olinda/Recife, PE, 2012.

BERMUDEZ, B.E.B.V.; CAVALHEIRO, N.S.; BERMUDEZ, M.B.; CARNEIRO, V.L.; SPERANDIO, A.C.; DE OLIVEIRA, N. de S.; NISIHARA, R. M. Rinite alérgica e asma na síndrome de Down.. **Anais do VI Congresso Brasileiro sobre Síndrome de Down**, Olinda/Recife, PE, 2012.

BERMUDEZ, B.E.B.V.; CAVALHEIRO, N.S. CARNEIRO, VL; SPERANDIO, AC. Síndrome de Down: placa palatina de memória e desenvolvimento bucal. **Anais do VI Congresso Brasileiro sobre Síndrome de Down**, Olinda/Recife, PE, 2012.

FARIA, P. F.; NICOLAU, J. A.; MELEK, M. Z.; DE OLIVEIRA, N. de S.; BERMUDEZ, B. E.; NISIHARA, R. M. Association between congenital heart defects and severe infections in children with Down syndrome. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v.33, n.1, p.15-18, 2014.

NOVADZKI, I.M.; CAVALHEIRO, N.S.; BERMUDEZ, B.E.B.V. Fatores Prevalentes Nos Primeiros Mil Dias De Vida Para O Excesso De Peso De Pessoas Com Síndrome De Down. **Anais do VII Congresso Brasileiro sobre Síndrome de Down**, Curitiba PR; p.230, 2015.

BERMUDEZ, B.E.B.V.; CAVALHEIRO, N.S.; DE OLIVEIRA, N.S.P.; NISIHARA, RM; MINETTO, M.F.J.; BARIL, N; GUIMARÃES, C.F.C.; CARNEIRO, V.L.; SPERANDIO, A.C.; NAUIACK, J.L. Ambulatório Especializado Na Assistência Integral À Saúde De Pessoas Com Síndrome De Down De Um Hospital Universitário Do Sul Do Brasil. **Anais do VII Congresso Brasileiro sobre Síndrome de Down**, Curitiba PR; p.231, 2015.

YOSHITOMI, D.M.M.; SANTANA, L.; GUERRER, M.I.; CAVALHEIRO, N.S.; NISIHARA, R.M. Sexualidade dos Jovens com Síndrome de Down. Qual a Visão dos Cuidadores? **Anais do VII Congresso Brasileiro sobre Síndrome de Down**, Curitiba PR; p.226, 2015.

BERMUDEZ, B.E.B.V.; NOVADZKI, I.M.; BERMUDEZ, M.B.; MEDEIROS, S.L. MAGDALENA, N.I.R. Down syndrome: Prevalence and distribution of congenital heart disease in Brazil. **São Paulo Med. J.**, São Paulo , v. 133, n. 6, p. 521-524, 2015.

FALCÃO, N.M.F.; CRIPPA, A.C.S.; ANTONIUK, S.A.; BRUCK, I.; BERMUDEZ, B.; WANG, A.M.P.; BAYER, D.L. Síndrome de West em Pacientes com Síndrome de Down. **Anais do 11º Congresso Brasileiro de Neurologia Infantil e 2º Encontro das Sociedades de Neurologia Infantil do Cone Sul.** Foz de Iguaçu, PR, 2016.

SILVEIRA, l.P.; NOVADZKI, I.M.; BERMUDEZ, B.E.B.V. Relato de Caso: Adolescência com Trissomia 18. **14º Congresso Brasileiro de Adolescência**. Campo Grande, MS, 2016.

CALEGARI, T.B.; NOVADZKI, I.M.; BERMUDEZ, B.E.B.V. É possível controlar o uso de internet na adolescência? Tema Livre. Apresentação Oral. **14º Congresso Brasileiro de Adolescência**. Campo Grande, MS, 2016.

BERMUDEZ, B.E.B.V.; CAVALHEIRO, N.S.; MINETTO, M.F.J.; Comunicação oral - Atendimento interdisciplinar no Ambulatório da Síndrome de Down do Hospital de Clínicas da UFPR. **V Congresso Brasileiro e IV Congressos Iberoamericano e Luso-Brasileiro de Psicologia da Saúde**.Florianópolis, SC, 2016.

AMARAL, H.T.; CUNHA, J.M.; BERMUDEZ, B.E.B.V.; SANTOS, D.F.S. Comunicação oral - Vitimização entre pares e pessoas com deficiência: uma perspectiva bioecológica. **V Congresso Brasileiro e IV Congressos Iberoamericano e Luso-Brasileiro de Psicologia da Saúde**.Florianópolis, SC, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Manual de Orientação. Departamento de Adolescência. Saúde de Crianças e Adolescentes na Era Digital, 2016.