

# BMJ Best Practice

## Síndrome de Down

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	6
<b>Prevenção</b>	<b>8</b>
Rastreamento	8
<b>Diagnóstico</b>	<b>9</b>
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	14
Anamnese e exame físico	15
Exames diagnóstico	17
Diagnóstico diferencial	19
<b>Tratamento</b>	<b>20</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	20
Visão geral do tratamento	24
Opções de tratamento	25
Novidades	29
<b>Acompanhamento</b>	<b>30</b>
Recomendações	30
Complicações	31
Prognóstico	35
<b>Diretrizes</b>	<b>37</b>
Diretrizes de diagnóstico	37
Diretrizes de tratamento	37
<b>Recursos online</b>	<b>38</b>
<b>Referências</b>	<b>39</b>
<b>Imagens</b>	<b>44</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>47</b>

## Resumo

- ◇ Causa genética mais comum de deficiência cognitiva ou intelectual, com uma prevalência de 1 a cada 691 nascimentos.
- ◇ As características físicas típicas incluem braquicefalia com occipício achatado; dobras epicânticas e fendas palpebrais oblíquas; manchas de Brushfield na íris; ponte nasal baixa; orelhas de implantação baixa; pescoço largo e mãos pequenas com prega transversal.
- ◇ Frequência mais alta de quadros clínicos congênitos e adquiridos, inclusive defeitos cardíacos congênitos, problemas auditivos, visuais, gastrointestinais, hematológicos e tireoidianos.
- ◇ Atraso no desenvolvimento global, quociente de inteligência (QI) variável oscilando entre deficiência intelectual leve e moderada e padrão de fenótipo neurocomportamental relacionado à idade.
- ◇ Terapias de intervenção precoce (por exemplo, fonoterapia, fisioterapia e terapia ocupacional) e programas/recursos educativos individualizados são essenciais para maximizar o potencial de uma pessoa com síndrome de Down.

## Definição

A síndrome de Down (SD), ou trissomia do cromossomo 21, é a forma genética mais comum de deficiência intelectual, ocorrendo em 1 a cada 691 nascimentos.[1] Além de terem características físicas típicas, baixa estatura e hipotonia, os indivíduos com SD têm um perfil cognitivo e comportamental distinto. Eles também têm uma frequência mais alta de quadros clínicos associados, inclusive defeitos cardíacos congênitos, defeitos gastrointestinais e anormalidades tireoidianas, hematológicas, auditivas e visuais.

## Epidemiologia

A síndrome de Down (SD) é a causa genética mais comum de deficiência intelectual, com uma incidência de 1 a cada 691 bebês nascidos vivos, ou cerca de 6000 dos 4 milhões de bebês que nascem por ano nos EUA.[6] A SD ocorre em todos os grupos étnicos, níveis socioeconômicos e regiões geográficas. A trissomia do cromossomo 21 padrão (presença de um cromossomo 21 extra) é causada pela não disjunção do cromossomo e ocorre em 95% dos casos. Em aproximadamente 4% a 5% dos indivíduos com SD, a trissomia resulta de uma translocação cromossômica, e o 1% restante dos casos de SD é do tipo mosaico com uma combinação de células típicas e trissômicas.[7]

## Etiologia

Em meados do século 19, vários médicos descreveram um grupo de pacientes com características semelhantes consistindo em deficiência intelectual e traços faciais específicos, inclusive hipoplasia facial, bochechas arredondadas, dobras epicânticas e língua protrusa.[8] [9] O Dr. J. Langdon Down enfatizou que os indivíduos afetados com síndrome de Down (SD) podem ser diferenciados do grupo heterogêneo de pessoas com deficiência intelectual com base em suas características físicas distintas e a condição passou a ser chamada de síndrome de Down, em alusão a ele.

Técnicas citogenéticas só foram disponibilizadas a partir de 1959 e, então, constatou-se que a SD é causada por um cromossomo 21 extra, ou trissomia do cromossomo 21.[10] Além disso, com a introdução da coloração cromossômica e da cariotipagem, foi possível identificar os tipos subjacentes de achados cromossômicos em SD: trissomia do cromossomo 21 padrão, translocações cromossômicas e mosaicismo.

Em meados da década de 1960, Penrose sugeriu que o fator de risco mais importante é a idade materna avançada como causa de não disjunção meiótica.[11] Estudos mais recentes de base populacional também mostraram que mais de 90% dos erros de não disjunção que resultam em trissomia do cromossomo 21 ocorrem no ócito, principalmente na meiose I.[3] [4] [7] No entanto, o número total de gestações é muito maior entre mulheres com <35 anos que em mulheres com mais de 35 anos e, assim, a maioria dos neonatos com SD nasce de mulheres com <35 anos, apesar de terem uma chance menor de SD.

O risco de recorrência para pais com um filho com trissomia do cromossomo 21 padrão é 1%, ou 1 a cada 100, até que o risco relacionado à idade materna (de ter outro filho com variação cromossômica) seja maior.[2] Para mães com menos de 30 anos, o risco é cerca de 1.4%, e, para aquelas com idade materna avançada, o risco de recorrência equivale ao risco relacionado à idade da mãe na época. O motivo para esse aumento do risco em mulheres com <30 anos de idade continua incerto, mas pode ter relação com uma chance elevada, independentemente da idade, de não disjunção ou de menor probabilidade de aborto espontâneo de fetos trissômicos. No caso de uma criança com translocação, a chance de recorrência para os pais varia dependendo do tipo de translocação. A cariotipagem cromossômica parental é obtida antes de

se determinar a estimativa de recorrência. Os pais de uma criança com translocação de novo (esporádica) têm o mesmo risco de recorrência daqueles com trissomia do cromossomo 21 padrão.[2] [7] Um pai com translocação equilibrada tem um risco de 3% a 5% e uma mãe com translocação equilibrada tem um risco de 10% a 15% de ter um filho com SD em gestações futuras. Se um dos pais for portador da translocação 21q21q, o risco de recorrência será de 100%.[2] [7]

## Fisiopatologia

Humanos geralmente têm 23 pares de cromossomos (46 cromossomos no total). Os primeiros 22 pares são chamados de autossomos e são semelhantes em homens e mulheres. Os cromossomos do 23º par são chamados de cromossomos sexuais porque determinam o sexo. A nomenclatura dos cromossomos humanos para homens é 46,XY e para mulheres é 46,XX.[2]

Achados cromossômicos na síndrome de Down (SD):

- Trissomia do cromossomo 21 padrão
  - Um cromossomo 21 extra devido à não disjunção meiótica ou à falha na separação dos pares de cromossomos durante a formação dos gametas está presente em cerca de 95% dos indivíduos com SD.[2] Estudos de base populacional mostram que mais de 90% dos erros de não disjunção que causam trissomia do cromossomo 21 ocorrem no ócito e, principalmente, na meiose I materna.[3] [4]
  - O cariótipo cromossômico da trissomia do cromossomo 21 padrão é indicado como 47,XY,+21 em homens e 47,XX,+21 em mulheres.
- Translocação robertsoniana
  - Aproximadamente 4% das pessoas com SD têm 46 cromossomos, um dos quais é uma translocação robertsoniana entre 21q e o braço longo de um dos outros cromossomos acrocêntricos (habitualmente o cromossomo 14 ou 21).[2] O cromossomo da translocação substitui um dos acrocêntricos normais. O cariótipo de uma pessoa com SD e com translocação robertsoniana entre os cromossomos 14 e 21 é indicado como 46,XX ou XY, der(14;21)(q10;q10),+21.
  - A SD com translocação tem uma chance relativamente alta de recorrência em famílias nas quais um dos pais é portador da translocação. Por esses motivos, a cariotipagem cromossômica dos pais é essencial antes de determinar a estimativa potencial de recorrência em futuras gestações.
  - Uma translocação robertsoniana 21q21q é um cromossomo que consiste em dois braços longos do cromossomo 21. É rara. Nesse caso, todos os gametas de um cromossomo portador contêm o cromossomo 21q21q, com uma dose dupla do cromossomo 21q e falta de algum material genético do cromossomo 21p. Um portador da translocação 21q21q tem 100% de risco de recorrência de ter um filho com translocação 21q21q.[2]
- Mosaico
  - Aproximadamente 1% dos indivíduos com SD são do tipo mosaico, com uma população celular que contém cariótipo típico e de trissomia do cromossomo 21. Acredita-se que o fenótipo

geralmente é mais leve que o de trissomia do cromossomo 21, mas os perfis cognitivos e comportamentais variam.

Praticamente todos os indivíduos com SD apresentam algumas características faciais, um nível de deficiência intelectual e hipotonia, mas a gravidade dessas características varia. A expressão de outras complicações clínicas também varia. Avanços na genética associados ao uso de modelos com camundongos são importantes para entender a relação entre genótipo e fenótipo. Os estudos estão se concentrando em como os genes da parte trissômica do cromossomo 21 (HSA21) causam SD. Modelos animais, principalmente o camundongo trissômico, são importantes para entender o mecanismo básico dos efeitos da dosagem gênica em SD. Camundongos Ts65Dn são os modelos mais usados, pois eles são trissômicos para praticamente metade dos genes HSA21 equivalentes aos dos camundongos.[12] Estudos desses modelos de camundongos estão examinando os processos fisiológicos e de desenvolvimento, com potencial para transformar esses achados em relevância clínica. Três hipóteses foram postuladas:[13]

- O efeito da dosagem gênica postula que a expressão elevada de genes específicos em HSA21 pode estar relacionada a aspectos específicos do fenótipo.
- O modelo de sensibilização revela que um fenótipo específico ocorre em um ou um pequeno grupo de genes triplicados.
- A hipótese de instabilidade no desenvolvimento declara que fenótipos inespecíficos surgem em decorrência de desequilíbrios genéticos devidos à trissomia.

## Classificação

### Classificação cromossômica

Humanos geralmente têm 23 pares de cromossomos (46 cromossomos no total). Os primeiros 22 pares são chamados de autossomos e são semelhantes em homens e mulheres. Os cromossomos do 23º par são chamados de cromossomos sexuais porque determinam o sexo. A nomenclatura dos cromossomos humanos para homens é 46,XY e para mulheres é 46,XX.[2]

Achados cromossômicos na síndrome de Down (SD):

- Trissomia do cromossomo 21 padrão
  - Um cromossomo 21 extra devido à não disjunção meiótica ou à falha na separação dos pares de cromossomos durante a formação dos gametas está presente em cerca de 95% dos indivíduos com SD.[2] Estudos de base populacional mostram que mais de 90% dos erros de não disjunção que causam trissomia do cromossomo 21 ocorrem no ócito e, principalmente, na meiose I materna.[3] [4]
  - O cariótipo cromossômico da trissomia do cromossomo 21 padrão é indicado como 47,XY,+21 em homens e 47,XX,+21 em mulheres.
- Translocação robertsoniana
  - Aproximadamente 4% das pessoas com SD têm 46 cromossomos, um dos quais é uma translocação robertsoniana entre 21q e o braço longo de um dos outros cromossomos acrocêntricos (habitualmente o cromossomo 14 ou 21).[2] O cromossomo da translocação substitui um dos acrocêntricos normais. O cariótipo de uma pessoa com SD e com

translocação robertsoniana entre os cromossomos 14 e 21 é indicado como 46,XX ou XY, der(14;21)(q10;q10),+21.

- A SD com translocação tem uma chance relativamente alta de recorrência em famílias nas quais um dos pais é portador da translocação. Por esses motivos, a cariotipagem cromossômica dos pais é essencial antes de determinar a estimativa potencial de recorrência em futuras gestações.
  - Uma translocação robertsoniana 21q21q é um cromossomo que consiste em dois braços longos do cromossomo 21. É rara. Nesse caso, todos os gametas de um cromossomo portador contêm o cromossomo 21q21q, com uma dose dupla do cromossomo 21q e falta de algum material genético do cromossomo 21p. Um portador da translocação 21q21q tem 100% de risco de recorrência de ter um filho com translocação 21q21q.[2]
- Mosaico
    - Aproximadamente 1% dos indivíduos com SD são do tipo mosaico, com uma população celular que contém cariótipo típico e de trissomia do cromossomo 21. Acredita-se que o fenótipo geralmente é mais leve que o de trissomia do cromossomo 21, mas os perfis cognitivos e comportamentais variam.



# Rastreamento

## Rastreamento pré-natal de condições cromossômicas fetais

O American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recomenda que todas as gestantes, independentemente da idade, façam rastreamento pré-natal e exames diagnósticos invasivos para detectar aneuploidia.[33] Importante: as diretrizes do ACOG incentivam aconselhamento pré- e pós-exame. As mulheres devem ser informadas sobre as diferenças entre rastreamento e exames diagnósticos invasivos.

O rastreamento no primeiro trimestre da gestação, uma combinação de medição de translucência nuchal, marcadores séricos (proteína plasmática A associada à gestação e gonadotropina coriônica humana subunidade beta [beta-hCG] livre ou total) e idade materna, tem sensibilidade de 79% a 90% na detecção de síndrome de Down (SD).[34] [35] [36] Se for constatado que uma mulher tem aumento do risco de aneuploidia fetal, aconselhamento genético e biópsia da vilosidade coriônica (BVC) serão oferecidos, ou ela poderá optar por fazer uma amniocentese no segundo trimestre (exame diagnóstico invasivo).[33]

Além disso, nos EUA, o rastreamento pré-natal não invasivo (NIPT) é parte do rastreamento de cuidados pré-natais em pacientes com risco elevado de aneuploidia fetal. O uso clínico do NIPS tornou-se cada vez mais comum, já que ele fornece às mulheres uma opção de rastreamento mais sensível e não invasiva, com relatos de taxas de detecção de até 99%.[37] [38] Outras modalidades de rastreamento clínico não invasivo para a síndrome de Down (SD) incluem: rastreamento no primeiro trimestre, com uma taxa de detecção de 75% a 80%; e o rastreamento sérico materno, como uma taxa de detecção de 80%. O rastreamento pré-natal não invasivo (NIPT) avalia o DNA fora da célula que circula no sangue da mãe e pode ser realizado até a semana 9 de gestação. Apesar de inúmeros estudos terem demonstrado que o NIPT é altamente sensível e específico, a amniocentese e a BVC são os únicos testes diagnósticos oferecidos no período pré-natal para a SD e outras aneuploidias.[37] [39] No entanto, o NIPT não deve ser considerado sem informações sobre os achados clínicos e outros resultados de testes. Também deve-se oferecer a pacientes que obtêm o NIPT rastreamento com alfafetoproteína e avaliação por ultrassonografia para determinar o risco. Os médicos devem discutir os riscos, benefícios e limitações do rastreamento pré-natal e teste diagnóstico com suas pacientes.[40]

A abordagem de rastreamento integrada usa marcadores do primeiro e do segundo trimestres para ajustar o risco, relacionado à idade, de uma mulher ter um filho com SD. A abordagem integrada é mais sensível, com taxas de falso-positivo menores que as do rastreamento isolado no primeiro trimestre. Fornece uma taxa de detecção de 94% a 96%.[41]

Um segundo método é a abordagem de rastreamento sequencial, na qual a paciente recebe os resultados do rastreamento do primeiro trimestre e tem a opção de fazer novos exames diagnósticos no segundo trimestre.

Marcadores ultrassonográficos do primeiro trimestre, como osso nasal não visualizado, regurgitação tricúspide, comprimento craniocaudal, comprimento do fêmur e do úmero, volumes da cabeça e do tronco e diâmetro do cordão umbilical, precisam de investigações adicionais sobre utilidade para protocolos de rastreamento. Marcadores ultrassonográficos do segundo trimestre, como intestino ecogênico, foco ecogênico intracardíaco e pelve renal dilatada, têm sensibilidade e especificidade baixas para SD.[42]

## Rastreamento pós-parto

As crianças assintomáticas não são rastreadas para SD no período pós-parto.



## Caso clínico

### Caso clínico #1

Uma menina nasce a termo depois de gestação e parto normais. Durante o exame físico, observa-se que ela é hipotônica com articulações hiperextensíveis, orelhas pequenas e boca pequena. Ela tem a língua protrusa, pescoço largo, olhos oblíquos para cima com dobras epicânticas e prega palmar única.

### Caso clínico #2

O resultado de uma amniocentese em uma mulher grávida de 39 anos de idade revela um cariótipo de 47,XX,+21.

## Outras apresentações

A síndrome de Down (SD) costuma ser diagnosticada durante o período neonatal com base nas manifestações físicas características. No entanto, o diagnóstico pode ser desafiador em alguns grupos étnicos/raciais ou em indivíduos com mosaïcismo. Por exemplo, crianças negras com SD geralmente podem não apresentar manchas de Brushfield, língua protrusa ou excesso de pele na nuca.<sup>[5]</sup> Crianças com SD diagnosticadas após o período neonatal podem apresentar atraso no desenvolvimento, hipotonia com articulações hiperextensíveis ou quadros clínicos associados à SD (por exemplo, defeitos do septo atrioventricular, perda auditiva ou doença de Hirschsprung).

[Fig-1]

[Fig-2]

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

A grande maioria dos casos de síndrome de Down (SD) é diagnosticada no momento do nascimento ou logo após com base nos achados do exame físico do neonato. Estudos cromossômicos são indicados para confirmar a suspeita clínica e determinar se o cariótipo é uma trissomia do cromossomo 21 padrão, uma translocação cromossômica ou mosaïcismo.

### Características físicas

As 10 características seguintes de SD normalmente estão presentes no período neonatal:<sup>[16]</sup>

- Hipotonia (80% dos pacientes)
- Reflexo de Moro anormal (85% dos pacientes)
- Hiperflexibilidade das articulações (80% dos pacientes)
- Excesso de pele na parte traseira do pescoço (80% dos pacientes)
- Perfil facial achatado (90% dos pacientes)
- Fendas palpebrais oblíquas (80% dos pacientes)
- Anomalias auriculares (60% dos pacientes)
- Hipoplasia das asas ilíacas (70% dos pacientes)
- Falange central curta do quinto dedo (60% dos pacientes)

- Prega transversal (45% dos pacientes).

O exame físico geral em um bebê ou uma criança mais velha pode revelar outros achados, embora nem todas as características precisem estar presentes para se suspeitar do diagnóstico.[7] [16]

[Fig-3]

[Fig-1]

[Fig-2]

- Crânio: braquicefalia com occipício achatado
- Olhos: dobras epicânticas em associação com fendas palpebrais oblíquas, manchas de Brushfield da íris
- Nariz: curto, ponte nasal baixa, narinas pequenas
- Orelhas: pequenas, podem ser de implantação baixa
- Língua: protrusa
- Boca: voltada para baixo, cavidade oral pequena
- Membros: mãos curtas, em associação com possíveis pregas transversais palmares únicas, dermatóglifos digitais e clinodactilia do quinto dedo. Espaço grande entre primeiro e segundo pododáctilos, com pregas plantares verticais.

## Diagnóstico feito no período pós-natal

Foram sugeridas recomendações específicas para fornecer à família o diagnóstico pós-parto de SD:[17] [18]

- A pessoa que fornece o diagnóstico deve ser um médico, de preferência obstetra e/ou pediatra (ou subespecialista em pediatria). Os pais preferem receber o diagnóstico juntos em uma reunião conjunta com o obstetra e o pediatra.
- Como a SD pode ser identificada logo após o parto, os médicos devem informar a suspeita aos pais imediatamente, mesmo que o diagnóstico não tenha sido confirmado por cariótipo.
- Os médicos devem informar o diagnóstico com ambos os pais presentes em uma sala privada do hospital. O bebê com SD deve estar presente durante a conversa e ser mencionado pelo nome, caso um tenha sido escolhido.
- O médico deve primeiro parabenizar os pais pelo nascimento do filho e fornecer informações sobre os aspectos positivos da SD. As informações sobre a SD devem ser atualizadas e equilibradas.
- Os médicos também devem fornecer aos pais material impresso e recursos atualizados e podem encaminhá-los a grupos de apoio. Os pais devem receber informações de contato de grupos locais de apoio, recursos da comunidade e outras famílias com filhos com SD. Uma lista de grupos locais de apoio pode ser encontrada por meio de recursos online da associação de grupos de apoio. Entre eles estão a Down's Syndrome Association, [Down's Syndrome Association] a National Down Syndrome Society [National Down Syndrome Society] e o National Down Syndrome Congress. [National Down Syndrome Congress] [17]

## Diagnóstico feito no período pré-natal

Foram sugeridas recomendações específicas de fornecer aos futuros pais um diagnóstico pré-natal de SD:[19] [20]

- Um profissional da saúde com conhecimento sobre SD e treinamento específico para transmitir diagnósticos delicados deve participar da primeira conversa. Um diagnóstico pré-natal de SD deve ser transmitido pessoalmente ou em hora previamente combinada por telefone.
- Os médicos devem falar sobre todos os motivos para investigações pré-natais: tranquilização quanto à ausência de risco, conscientização prévia antes de fornecer o diagnóstico de um bebê com SD e o potencial de adoção, bem como interrupção da gestação.
- Os resultados do rastreamento pré-natal devem ser claramente explicados como uma avaliação de risco, não um resultado "positivo" ou "negativo". Além disso, as mães devem primeiro receber explicações sobre a SD após o exame de rastreamento em vez de esperar pelos resultados de uma amniocentese ou de uma amostragem de vilosidade coriônica. Deve-se informar as mães sobre os benefícios e riscos associados aos subsequentes procedimentos de teste.
- Os resultados dos testes devem ser fornecidos pessoalmente, com ambos os pais presentes, usando uma mensagem exata e consistente, porém com tato.
- Os médicos também devem fornecer aos pais material impresso e recursos atualizados e podem encaminhá-los a grupos de apoio. [\[Down's Syndrome Association\]](#) [\[NHS Choices: Down's syndrome\]](#) [\[National Down Syndrome Society\]](#) [\[National Down Syndrome Congress\]](#) [\[Down syndrome: health issues: news and information for parents and professionals\]](#)

## Atraso do desenvolvimento na infância

Muitas crianças com SD têm atraso no desenvolvimento global. Elas têm hipotonia, frouxidão ligamentar, força reduzida e braços e pernas curtos em relação ao comprimento do tronco. Os marcos motores incluem rolar entre 5.0 e 6.4 meses, sentar sozinho entre 8.5 e 11.7 meses, engatinhar entre 12.2 e 17.3 meses e andar sozinho entre 15 e 74 meses.[\[21\]](#) [\[22\]](#) Esses marcos também podem ser impactados por condições clínicas como defeito cardíaco congênito ou perda auditiva.

Em geral, há atraso na linguagem que ainda pode ser mais comprometido pelo tônus muscular baixo, pela boca pequena com língua protrusa e pela postura de boca aberta. Dificuldades no planejamento motor e coordenação de movimentos rápidos da língua, dos lábios, da mandíbula e do palato afetam a inteligibilidade da fala. A linguagem expressiva é mais tardia que a linguagem receptiva. Outros deficits de linguagem incluem desenvolvimento da variabilidade do número de palavras diferentes, inteligibilidade e duração média da expressão vocal. Em geral, a linguagem expressiva é mais tardia que a linguagem receptiva.[\[23\]](#)

As habilidades cognitivas de uma pessoa com SD variam muito, com dificuldades no domínio da linguagem expressiva e facilidade em tarefas visuoespaciais. O quociente de inteligência (QI) pode variar de deficiência intelectual leve a moderada, entre 40 e 72, e pode diminuir com o aumento da idade. O declínio do QI pode ser explicado por uma lentidão do ciclo de desenvolvimento ao longo da infância.[\[24\]](#)

Sabe-se que os indivíduos com SD são sociáveis e carinhosos, mas não estão totalmente livres de problemas em comparação com os pares com desenvolvimento típico. Alguns estudos afirmam que 20% a 40% das pessoas com SD têm problemas comportamentais desadaptativos. Um padrão de problemas comportamentais relacionado à idade pode estar presente: problemas comportamentais de externalização (oposição, hiperatividade, impulsividade, desatenção) são mais comuns durante a infância, e sintomas de internalização (timidez, isolamento, ansiedade) são observados em adolescentes mais velhos.[\[24\]](#)

## Análise cromossômica

Estudos cromossômicos são indicados para confirmar a suspeita clínica e determinar se o cariótipo é uma trissomia do cromossomo 21 padrão, uma translocação cromossômica ou mosaicismo. Os resultados de translocação exigem testes nos pais para determinar futuros riscos de recorrência.

Humanos geralmente têm 23 pares de cromossomos (46 cromossomos no total). Os primeiros 22 pares são chamados de autossomos e são semelhantes em homens e mulheres. Os cromossomos do 23º par são chamados de cromossomos sexuais porque determinam o gênero. A nomenclatura dos cromossomos humanos para homens é 46,XY e para mulheres é 46,XX.[2] As variações cromossômicas na SD incluem:

- Trissomia do cromossomo 21 padrão
  - Um cromossomo 21 extra devido à não disjunção meiótica ou à falha na separação dos pares de cromossomos durante a formação dos gametas está presente em cerca de 95% dos indivíduos com SD.[2] Estudos de base populacional mostram que mais de 90% dos erros de não disjunção que causam trissomia do cromossomo 21 ocorrem no ócito e, principalmente, na meiose I materna.[3] [4]
  - O cariótipo cromossômico da trissomia do cromossomo 21 padrão é indicado como 47,XY,+21 em homens e 47,XX,+21 em mulheres.
- Translocação robertsoniana
  - Aproximadamente 4% das pessoas com SD têm 46 cromossomos, um dos quais é uma translocação robertsoniana entre 21q e o braço longo de um dos outros cromossomos acrocêntricos (habitualmente o cromossomo 14 ou 21).[2] O cromossomo da translocação substitui um dos acrocêntricos normais. O cariótipo de uma pessoa com SD e com translocação robertsoniana entre os cromossomos 14 e 21 é indicado como 46,XX ou XY, der(14;21)(q10;q10),+21.
  - A SD com translocação tem uma chance relativamente alta de recorrência em famílias nas quais um dos pais é portador da translocação. Por esses motivos, a cariotipagem cromossômica dos pais é essencial antes de determinar os riscos de recorrência em futuras gestações.
  - Uma translocação robertsoniana 21q21q é um cromossomo que consiste em dois braços longos do cromossomo 21. É rara. Nesse caso, todos os gametas de um cromossomo portador contêm o cromossomo 21q21q, com uma dose dupla do cromossomo 21q e falta de algum material genético do cromossomo 21p. Um portador da translocação 21q21q tem 100% de risco de recorrência de ter um filho com translocação 21q21q.[2]
- Mosaico
  - Aproximadamente 1% dos indivíduos com SD são do tipo mosaico, com uma população celular que contém cariótipo típico e de trissomia do cromossomo 21. Acredita-se que o fenótipo geralmente é mais leve que o de trissomia do cromossomo 21, mas os perfis cognitivos e comportamentais variam.

## Investigações subsequentes imediatamente após o nascimento

É importante observar as afecções clínicas específicas que aumentam a suspeita de SD.[25] [26] Alguns bebês com SD ou SD do tipo mosaico podem não ter a constelação de características físicas, mas podem apresentar as afecções clínicas associadas.

- Recomenda-se uma avaliação por cardiologista pediátrico, incluindo ecocardiografia, para todos os neonatos com SD (mesmo na ausência de sopro). Cerca de 50% dos pacientes têm cardiopatia congênita.
- Uma radiografia abdominal é indicada em bebês com SD, pois eles podem nascer com um defeito gastrointestinal, como estenose duodenal ou anal, ou atresia duodenal ou anal (30%).
- Rastreamento da audição e exames de tireoide são necessários em todos os neonatos em geral.
- A visão deve ser examinada no período neonatal porque alguns bebês com SD nascem com problemas oftalmológicos.

## Avaliação contínua e investigações das complicações na infância

O Down Syndrome Medical Interest Group e o Committee on Genetics of the American Academy of Pediatrics desenvolveram diretrizes de supervisão de saúde para o cuidado de crianças com síndrome de Down (SD) nos EUA.[26]

- As avaliações de audição devem ser repetidas aos 6 meses, aos 12 meses e, depois, uma vez ao ano. O encaminhamento para um otorrinolaringologista pediátrico será recomendado se a membrana timpânica não for visualizada e/ou se ocorrer otite média com frequência. Tubos de timpanostomia podem ser indicados em casos de otite média crônica e/ou efusão. Exames otoscópicos periódicos devem ser realizados pelo otorrinolaringologista a cada 3 a 6 meses até que a membrana timpânica possa ser visualizada pelo pediatra e uma timpanometria possa ser realizada de modo confiável.
- Se o rastreamento do neonato está normal, recomenda-se fazer o acompanhamento da função tireoidiana (T4 e hormônio estimulante da tireoide [TSH]) aos 6 meses e, depois, anualmente.
- As crianças com SD devem passar por uma avaliação oftalmológica feita por um oftalmologista pediátrico nos primeiros 6 meses de vida e, aos 12 meses de vida, depois, anualmente até os 5 anos de idade. Se não houver problemas de visão, os exames oftalmológicos poderão ser feitos a cada 2 anos dos 5 aos 13 anos e a cada 3 anos dos 13 aos 21 anos. Se houver obstrução do ducto lacrimal, encaminhar para avaliação de reparo cirúrgico do sistema de drenagem caso o problema não remita até 9 a 12 meses de idade.
- A concentração de hemoglobina deve ser obtida a partir de 1 ano de idade e, depois, anualmente. Foi observado que as crianças com SD têm ingestão alimentar de ferro significativamente menor que seus colegas com desenvolvimento típico.
- Exames odontológicos devem ser feitos aos 2 anos de idade e continuar sendo feitos a cada 6 meses.
- A doença celíaca, causada por intolerância ao glúten (uma proteína presente no trigo, no centeio, na cevada e, possivelmente, na aveia), danifica o intestino delgado e impede a absorção dos nutrientes dos alimentos. O rastreamento é recomendado após 1 ano de idade se ocorrerem sintomas e inclui os anticorpos imunoglobulina A (IgA) total e os anticorpos antitransglutaminase tecidual (tTGA).
- Como as crianças pequenas com SD têm uma alta incidência de síndrome da apneia obstrutiva do sono, e estudos mostraram uma baixa correlação entre as impressões parentais de distúrbios

do sono e os resultados da polissonografia noturna, sugere-se fazer uma polissonografia basal em crianças com SD aos 4 anos ou antes, se ocorrerem sintomas. Os médicos das unidades básicas são encorajados a discutir sintomas de apneia obstrutiva do sono que podem estar associados a má qualidade do sono, incluindo respiração pesada, sono agitado, posições incomuns de dormir, despertar noturno frequente, sonolência durante o dia, pausas apneicas e problemas comportamentais a cada consulta de rotina.[27]

- Crianças com SD apresentam aumento do risco de instabilidade atlantoaxial. Os médicos devem pedir aos pais para observar a ocorrência de sintomas de mielopatia, que incluem dor cervical, alterações na posição da cabeça ou torcicolo, espasticidade ou alteração no tônus, radiculopatia, incontinência, mudanças na marcha ou hiper-reflexia. Se algum desses sintomas estiver presente, uma radiografia simples da coluna cervical deverá ser realizada na posição neutra. Se nenhuma anormalidade for observada na radiografia, deverão ser feitas radiografias em flexão e extensão, e a criança deverá ser encaminhada para um neurocirurgião pediátrico ou cirurgião ortopédico pediátrico. Se forem observadas anormalidades na radiografia inicial (posição neutra), a criança deverá ser encaminhada com urgência. Se a criança estiver assintomática, não se recomenda realizar radiografias da coluna cervical. História e exame físico cuidadosos são importantes em todas as consultas pediátricas de rotina.
- Crianças com SD têm atraso no desenvolvimento global e precisam de avaliação desenvolvimental contínua (por exemplo, física, ocupacional, social e de linguagem) para determinar seus pontos fortes e fracos e planejar terapias de intervenção apropriadas.
- Assim que uma criança com SD entra na escola, recomenda-se uma avaliação psicoeducacional abrangente (por exemplo, cognitiva, adaptativa e de realização) para determinar os pontos fortes e fracos da criança e fornecer terapias e recursos educativos apropriados para maximizar o seu potencial.
- Todas as crianças com SD devem ser monitoradas com o uso dos gráficos de crescimento regular padrão, incluindo o uso de peso/altura e índice de massa corporal (IMC). Os gráficos de crescimento da síndrome de Down foram revisados e publicados em 2015.[28]

## Fatores de risco

### Fortes

#### idade materna avançada

- O fator mais significativo que causa não disjunção do cromossomo 21. A idade materna mais avançada na concepção influencia a segregação dos cromossomos nos óvulos.[14]
- A incidência de síndrome de Down (SD) cresce com o aumento da idade materna da seguinte maneira: menos de 1 em 1000 (<30 anos de idade), 1 em 900 (30 anos), 1 em 400 (35 anos), 1 em 300 (36 anos), 1 em 230 (37 anos), 1 em 180 (38 anos), 1 em 135 (39 anos), 1 em 105 (40 anos), 1 em 60 (42 anos), 1 em 35 (44 anos), 1 em 20 (46 anos), 1 em 16 (48 anos) e 1 em 12 (49 anos).[15]
- O número total de gestações é muito maior entre mulheres com <35 anos que entre mulheres com >35 anos. Assim, a maioria dos neonatos com SD nasce de mulheres com <35 anos, apesar de terem uma chance menor de SD.

#### filho anterior com SD

- O risco de recorrência para pais com um filho com trissomia do cromossomo 21 padrão é 1%, ou 1 a cada 100, até que o risco relacionado à idade materna (de ter outro filho com variação cromossômica) seja maior.[2] Para mães com <30 anos, o risco é de aproximadamente 1.4%. Para



idade materna mais avançada, o risco de recorrência equivale ao risco relacionado à idade da mãe na época. Por exemplo, aos 42 anos, a chance de uma gestante ter um bebê com SD é 1 em 60.[15] O motivo para esse aumento do risco em mulheres com <30 anos de idade continua incerto, mas pode ter relação com uma chance elevada, independentemente da idade, de não disjunção ou de menor probabilidade de aborto espontâneo de fetos trissômicos.[7] O risco de recorrência para pais de um filho com translocação varia dependendo do tipo de translocação hereditária. O cariótipo cromossômico parental é obtido antes de se determinar o risco de recorrência. Os pais de uma criança com translocações de novo (eventos esporádicos) têm o mesmo risco de recorrência daqueles com trissomia do cromossomo 21 padrão.[2] [7]

### **cariótipo parental com uma translocação**

- Um pai com translocação equilibrada tem um risco de 3% a 5% e uma mãe tem um risco de 10% a 15% de ter um filho com SD em gestações futuras. Se um dos pais for portador da translocação 21q21q, o risco de recorrência será de 100%.[2] [7]

## **Anamnese e exame físico**

### **Principais fatores de diagnóstico**

#### **presença de fatores de risco (comum)**

- Fatores de risco fortes incluem idade materna avançada, outro irmão com síndrome de Down (SD) e cariótipo parental anormal com translocação.

#### **características comuns no exame físico (comum)**

- Normalmente incluem braquicefalia com occipício achatado; dobras epicânticas, fendas palpebrais oblíquas e manchas de Brushfield na íris; nariz curto com ponte nasal baixa e narinas pequenas; orelhas pequenas que podem ser de implantação baixa; língua protrusa; boca voltada para baixo com cavidade oral pequena; excesso de pele na parte traseira do pescoço; mãos pequenas com uma possível prega transversal palmar única; dermatoglyphos digitais; clinodactilia do quinto quirodactilo; espaço amplo entre o primeiro e o segundo pododactilos com pregas plantares verticais e hipoplasia das asas ilíacas.

[Fig-3]

[Fig-1]

[Fig-2]

#### **hipotonia (comum)**

- Hipotonia, hiperflexibilidade das articulações e reflexo de Moro anormal no período neonatal.

#### **cardiopatias congênitas (comum)**

- Cerca de 50% de todos os indivíduos com SD têm cardiopatia congênita (CC).[25] [26] Defeito do septo atrioventricular é a forma mais comum de CC na síndrome de Down (SD) (31% a 61% em estudos de base populacional de subtipos de CC na SD), com uma prevalência muito maior que na população em geral.[29]

#### **atraso motor grosso (comum)**



- As crianças com SD normalmente apresentam hipotonia, hiperfrouxidão nas articulações e atraso nas capacidades motoras grossas. Os marcos motores incluem rolar entre 5.0 e 6.4 meses, sentar sozinho entre 8.5 e 11.7 meses, engatinhar entre 12.2 e 17.3 meses e andar sozinho entre 15 e 74 meses.[21] [22]
- Esses marcos também podem ser impactados por condições clínicas como defeito cardíaco congênito ou perda auditiva.

### **atraso na linguagem (comum)**

- Atraso na linguagem expressiva é comum e pode ser complicado por características faciais, perda auditiva e otite média recorrente. Outros deficits de linguagem incluem desenvolvimento da variabilidade do número de palavras diferentes, inteligibilidade e duração média da expressão vocal. Em geral, a linguagem expressiva é mais tardia que a linguagem receptiva.[23]

### **deficiência cognitiva (comum)**

- As habilidades cognitivas variam muito, com dificuldades no domínio da linguagem expressiva e facilidade em tarefas visuoespaciais. O quociente de inteligência (QI) pode variar de deficiência intelectual leve a moderada, entre 40 e 72, e pode diminuir com o aumento da idade. O declínio do QI pode ser explicado por uma lentidão do ciclo de desenvolvimento ao longo da infância.[24]

### **perda auditiva (comum)**

- Infecções otológicas crônicas e possível perda auditiva são problemas comuns em crianças com SD. Por esses motivos, sugere-se que a intervenção agressiva do pediatra e do otorrinolaringologista comece logo após o nascimento, com limpeza meticulosa do ouvido, exame e tratamento agressivo, tanto clínica quanto cirurgicamente.[30]

### **transtorno do espectro autista (comum)**

- Grandes estudos de base populacional de SD têm relatado transtorno autístico em cerca de 1% a 2% dos casos, e 3.3% a 11% em menores amostras clínicas ou de conveniência avaliadas usando critérios de diagnóstico clínico de transtorno autístico. Em crianças com SD entre 2 e 11 anos de idade, a prevalência estimada de transtorno do espectro autista é 18% e a de transtorno autístico é 6%.[31]

## **Outros fatores de diagnóstico**

### **distúrbio gastrointestinal congênito (comum)**

- Incluindo estenose duodenal ou anal e atresia duodenal ou anal (30%).

### **constipação (comum)**

- Hipotonia e atraso motor grosso podem contribuir para uma taxa maior de constipação.
- História de constipação crônica que não responde a mudança alimentar nem a laxativos pode indicar doença de Hirschsprung.

### **dificuldade para se alimentar (comum)**

- Problemas alimentares precoces (por exemplo, dificuldade de sucção ou coordenação para se alimentar) podem resultar de hipotonia, cavidade oral pequena e narinas estreitas. A falta de coordenação motora oral pode atrasar a introdução de alimentos sólidos.

### **dificuldades comportamentais (comum)**

- Sabe-se que os indivíduos com SD são sociáveis e carinhosos, mas não estão totalmente livres de problemas em comparação com os pares com desenvolvimento típico. Cerca de 20% a 40% dos indivíduos com SD têm problemas comportamentais desadaptativos. Padrões de problemas comportamentais relacionados à idade: problemas comportamentais de externalização (oposição, hiperatividade, impulsividade, desatenção) são mais comuns durante a infância, e sintomas de internalização (timidez, isolamento, ansiedade) são mais comuns em adolescentes mais velhos.[24]

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>cariótipo cromossômico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicado quando há suspeita de síndrome de Down (SD). Os resultados de translocação exigem testes nos pais para determinar futuros riscos de recorrência.</li> <li>• A trissomia do cromossomo 21 padrão (cromossomo 21 extra) é causada pela não disjunção do cromossomo e ocorre em 95% dos casos. Em aproximadamente 4% a 5% dos casos, a trissomia resulta de uma translocação cromossômica, e o 1% restante é do tipo mosaico com uma combinação de células normais e trissômicas.[7]</li> </ul>	<b>trissomia do cromossomo 21, translocação robertsoniana ou mosaicismo</b>

### Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>ecocardiograma</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomenda-se uma avaliação por cardiologista pediátrico, incluindo ecocardiografia, para todos os neonatos com SD (mesmo na ausência de sopro). Cerca de 50% têm cardiopatia congênita, e estudos de base populacional de subtipos de SD encontram defeitos do septo atrioventricular em 31% a 61% dos casos, defeitos do septo ventricular em 11% a 44%, defeitos do septo atrial em 11% a 42% e tetralogia de Fallot em 3% a 7%.</li> </ul>	<b>normal ou defeitos cardíacos congênitos</b>
<b>radiografia abdominal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bebês com SD podem nascer com um defeito gastrointestinal, como estenose duodenal ou anal, ou atresia duodenal ou anal (30%).</li> </ul>	<b>normal ou anomalias gastrointestinais congênitas</b>
<b>audiometria</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• O rastreamento da audição é necessário em todos os neonatos em geral. As avaliações de audição devem ser repetidas aos 6 meses, aos 12 meses e, depois, uma vez ao ano. O encaminhamento para um otorrinolaringologista pediátrico será recomendado se a membrana timpânica não for visualizada e/ou se ocorrer otite média com frequência na infância. Exames otoscópicos periódicos devem ser realizados pelo otorrinolaringologista a cada 3 a 6 meses até que a membrana timpânica possa ser visualizada pelo pediatra e uma timpanometria possa ser realizada de modo confiável.</li> </ul>	<b>normal ou perda auditiva leve a profunda</b>

Exame	Resultado
<b>testes da função tireoidiana (TFTs)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Todos os neonatos precisam passar pelo rastreamento, inclusive por exames de tireoide. Se o rastreamento do neonato estiver normal, recomenda-se fazer o acompanhamento da função tireoidiana (T4 e TSH) aos 6 meses e, depois, anualmente.</li> </ul>	<b>normais; ou T4 baixo com hormônio estimulante da tireoide (TSH) elevado</b>
<b>hemoglobina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A concentração de hemoglobina deve ser obtida a partir de 1 ano de idade e, depois, anualmente. Foi observado que as crianças com SD têm ingestão alimentar de ferro significativamente menor que seus colegas com desenvolvimento típico.</li> </ul>	<b>pode revelar anemia</b>
<b>exame oftalmológico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deve ser realizado no período neonatal porque 4% das crianças com SD nascem com catarata congênita.[7] O duto nasolacrimal pode estar obstruído como complicação de uma hipoplasia da porção média da face, mas melhora com a idade.</li> <li>Se houver obstrução ductal lacrimal, encaminhar para avaliação de reparo cirúrgico do sistema de drenagem caso não remita até 9 a 12 meses de idade.</li> <li>Crianças com SD devem passar por uma avaliação oftalmológica feita por um oftalmologista pediátrico nos primeiros 6 meses de vida, aos 12 meses e, depois, anualmente até os 5 anos de idade. O exame oftalmológico deve ser feito a cada 2 anos dos 5 aos 13 anos e a cada 3 anos dos 13 aos 21 anos. Outras anormalidades incluem estrabismo (23% a 44%), esotropia acomodativa, miopia, hiperopia e blefarite.[32]</li> </ul>	<b>anormalidades variáveis ou normal</b>
<b>exame odontológico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deve ser feito aos 2 anos de idade e continuar sendo feito a cada 6 meses.</li> </ul>	<b>pode revelar cáries e anomalias odontológicas</b>
<b>avaliação do desenvolvimento</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Crianças com SD têm atraso no desenvolvimento global nas áreas de coordenação motora grossa, coordenação motora fina e linguagem. Avaliação desenvolvimental contínua (por exemplo, física, ocupacional, social e de linguagem) é necessária para determinar os pontos fortes e fracos da criança.</li> <li>Rastreamento e observação clínica de sintomas sugestivos de transtorno do espectro autista são necessários.</li> </ul>	<b>pode revelar atraso no desenvolvimento global</b>
<b>avaliação psicoeducacional</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Assim que uma criança com SD entra na escola, recomenda-se uma avaliação psicoeducacional abrangente (por exemplo, cognitiva, adaptativa e de realização) para determinar os pontos fortes e fracos da criança e fornecer terapias e recursos educativos apropriados para maximizar o seu potencial.</li> </ul>	<b>pode revelar deficiência intelectual (geralmente leve-moderada)</b>
<b>anticorpos total imunoglobulina A (IgA) e anticorpos antitransglutaminase tecidual (tTGA)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A doença celíaca, causada por intolerância ao glúten (uma proteína presente no trigo, no centeio, na cevada e, possivelmente, na aveia), danifica o intestino delgado e impede a absorção dos nutrientes dos alimentos. Se houver suspeita de doença celíaca, deve-se obter a IgA de transglutaminase tecidual e a IgA quantitativa.</li> </ul>	<b>podem revelar doença celíaca</b>

Exame	Resultado
<b>polissonografia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A incidência de síndrome da apneia obstrutiva do sono é alta em crianças pequenas e adultos com SD. Estudos têm mostrado uma correlação insatisfatória entre as impressões parentais de distúrbios do sono e os resultados da polissonografia noturna. Sugere-se fazer uma polissonografia basal em crianças com 3 a 4 anos.<sup>[27]</sup> Os sintomas de apneia obstrutiva do sono que podem estar associados à má qualidade do sono, como respiração barulhenta, ronco, sono agitado, despertar noturno frequente e sonolência durante o dia, devem ser discutidos a cada consulta de rotina. Encaminhar para um médico com experiência em sono pediátrico qualquer criança com sinais ou sintomas de apneia obstrutiva do sono ou resultado anormal no estudo do sono. Falar sobre obesidade como fator de risco para apneia do sono.</li> </ul>	<b>pode revelar apneia obstrutiva do sono</b>
<b>radiografias cervicais</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Em termos de subluxação atlantoaxial, observar a ocorrência de sintomas de mielopatia, que incluem dor cervical, alterações no posicionamento da cabeça ou torcicolo, espasticidade ou alteração no tônus, radiculopatia, incontinência, mudanças na marcha ou hiper-reflexia. A radiografia cervical é indicada na presença de sintomas. História e exame físico cuidadosos são importantes em todos os exames de manutenção da saúde.</li> </ul>	<b>podem ter instabilidade atlantoaxial</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Hipotonia isolada</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipotonia durante a primeira infância, mas sem características dismórficas nem defeitos congênitos associados.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cariótipo normal.</li> </ul>
<b>Síndrome de Zellweger</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Transtorno peroxissomal com hipotonia, rosto e occipício achatados, dobras epicânticas, manchas de Brushfield, cataratas, prega palmar única, convulsões.</li> <li>Difícil de distinguir por meios clínicos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ácidos graxos de cadeia muito longa elevados no plasma.</li> <li>Cariótipo normal.</li> </ul>
<b>Hipotireoidismo congênito</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Baixa aceitação alimentar, baixo crescimento, hipotonia, constipação, pele seca, fadiga.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cariótipo normal.</li> </ul>

## Abordagem passo a passo do tratamento

O Down Syndrome Medical Interest Group e o Committee on Genetics of the American Academy of Pediatrics desenvolveram diretrizes de supervisão de saúde para o cuidado de crianças com síndrome de Down (SD) nos EUA.[26] O objetivo do tratamento é maximizar a independência e permitir a participação na vida comunitária com familiares e amigos.

Crianças com SD devem receber os mesmos cuidados preventivos de qualquer criança. As famílias podem ter muitas dúvidas e preocupações; por isso, é importante que os médicos forneçam informações atualizadas e exatas.

A colocação educacional apropriada com terapias intervencionistas contínuas é essencial para maximizar o seu potencial. Indivíduos com SD devem ser incentivados a participar de todos os aspectos da vida comunitária com envolvimento em atividades recreativas para fortalecer suas habilidades sociais.

O médico de atenção primária tem um papel valioso no cuidado de pacientes com SD e suas famílias servindo como seu defensor e fornecendo orientação antecipada sobre cuidados médicos preventivos, desenvolvimento, educação e transição para a fase adulta.

### Avaliação de quadros clínicos com risco de vida no período neonatal

É importante observar afecções clínicas específicas que estejam associadas à SD.[25] [26] Alguns bebês com SD podem não ter a constelação de características físicas, no entanto podem apresentar as afecções clínicas associadas.

Cerca de 50% dos pacientes têm cardiopatia congênita (CC).[25] [26] Defeito do septo atrioventricular é a forma mais comum de CC na síndrome de Down (SD) (31% a 61% em estudos de base populacional de subtipos de CC na SD), com uma prevalência muito maior que na população em geral.[29] Recomenda-se uma avaliação por cardiologista pediátrico, incluindo ecocardiografia, para todos os neonatos com SD (mesmo na ausência de sopro), com terapia de emergência instituída conforme necessário.

Uma radiografia abdominal é indicada em bebês com SD caso haja suspeita de defeito gastrointestinal. Aproximadamente 30% dos bebês com SD correm risco de estenose duodenal ou anal ou atresia duodenal ou anal. Em caso de suspeita, o neonato deve ser encaminhado para um especialista.

### Aconselhamento genético parental

Assim que a SD é diagnosticada, é fundamental que os pais recebam aconselhamento genético e informações atualizadas e equilibradas sobre SD. O geneticista e/ou conselheiro genético revisa os resultados cromossômicos e explica o risco de recorrência e a disponibilidade de opções de teste em futuras gestações.

O risco de recorrência para pais com um filho com trissomia do cromossomo 21 padrão é 1%, ou 1 a cada 100, até que o risco relacionado à idade materna (de ter outro filho com variação cromossômica) seja maior.[2] [15] Para mães com menos de 30 anos, o risco é cerca de 1.4%, e, para aquelas com idade materna avançada, o risco de recorrência equivale ao risco relacionado à idade da mãe na época. O motivo para esse aumento do risco em mulheres com <30 anos continua incerto, mas pode ter relação com uma chance elevada, independentemente da idade, de não disjunção ou de menor probabilidade de aborto espontâneo de fetos trissômicos. No caso de uma criança com translocação, a chance de

recorrência para os pais varia dependendo do tipo de translocação. A cariotipagem cromossômica parental é obtida antes de se determinar a estimativa de recorrência. Os pais de uma criança com translocação de novo (esporádica) têm o mesmo risco de recorrência daqueles com trissomia do cromossomo 21 padrão.[2] [7] Um pai com translocação equilibrada tem um risco de 3% a 5% e uma mãe com translocação equilibrada tem um risco de 10% a 15% de ter um filho com SD em gestações futuras. Se um dos pais for portador da translocação 21q21q, o risco de recorrência será de 100%.[2] [7]

As famílias de uma criança com um novo diagnóstico de SD devem receber informações de contato de grupos locais de apoio aos pais e ser encaminhadas a uma clínica local de SD. Os médicos também devem fornecer aos pais material impresso e recursos atualizados e podem encaminhá-los a grupos de apoio. Os pais devem receber informações de contato de grupos locais de apoio, recursos da comunidade e outras famílias com filhos com SD. Uma lista de grupos locais de apoio pode ser encontrada por meio de recursos online da associação de grupos de apoio. Entre eles estão a Down's Syndrome Association, [Down's Syndrome Association] a National Down Syndrome Society [National Down Syndrome Society] e o National Down Syndrome Congress. [National Down Syndrome Congress] [17]

## Terapias de intervenção precoce na infância

Programas de intervenção precoces para bebês e crianças pequenas com atraso no desenvolvimento devem ser iniciados imediatamente com foco em desenvolvimento motor grosso, motor fino, social e de linguagem.[26]

- Fisioterapia: o objetivo da fisioterapia não é acelerar a velocidade em que a criança com SD atinge suas etapas de coordenação motora grossa. A meta é garantir que a criança evite desenvolver movimentos anormais de compensação das limitações físicas (por exemplo, hipotonia, frouxidão ligamentar, força reduzida e braços e pernas curtos em relação ao comprimento do tronco).[43]
- Terapia ocupacional: facilita o desenvolvimento de habilidades motoras finas e o domínio de habilidades de autoajuda para obter independência. Essas habilidades incluem alimentar-se, vestir-se, escrever e brincar. Além disso, os bebês com SD que têm hipotonia e problemas alimentares podem fazer terapia ocupacional com foco em exercícios motores orais.
- Tratamento de fala e linguagem: todas as crianças com SD têm um atraso na linguagem que é ainda mais comprometido por tônus muscular baixo, boca pequena com língua protrusa e postura de boca aberta. Dificuldades no planejamento motor e na coordenação de movimentos rápidos da língua, dos lábios, da mandíbula e do palato afetam a inteligibilidade da fala. A linguagem expressiva é mais tardia que a linguagem receptiva. A intervenção na linguagem deve começar cedo e envolver a família, e o estilo de aprendizagem da criança deve ser considerado ao desenvolver um programa de intervenção na linguagem. As habilidades desenvolvidas antes da linguagem e da fala podem ser abordadas mesmo que a criança ainda não esteja preparada para se comunicar verbalmente.[44] Crianças com SD podem usar habilidades de reconhecimento fonético para aprender a ler e se beneficiar de instruções de leitura baseadas em fonética.[45]

## Recursos educacionais

Crianças com deficiência têm o direito de receber educação livre, igual e apropriada no ambiente o menos restritivo possível, dos 3 aos 22 anos de idade. Elas devem continuar recebendo terapias intervencionistas específicas às suas necessidades, como fonoterapia, fisioterapia e terapia ocupacional na escola. Além disso, um plano educacional individualizado é desenvolvido para satisfazer as necessidades da criança com apoio educacional e terapêutico apropriado. Uma avaliação



psicoeducacional abrangente das habilidades cognitivas, adaptativas e de realização da criança pode ser realizada para determinar os pontos fortes e fracos da criança.

Uma transição bem-sucedida da infância para a fase adulta requer uma programação funcional em um ambiente natural e integrado com serviços apropriados no local o menos restritivo possível. Um processo de planejamento individualizado da transição e a colocação em um programa de emprego também devem ser incluídos, com coordenação entre o ambiente educacional, as agências de emprego, os pais e o adulto jovem.[46]

Após o ensino médio, os indivíduos com síndrome de Down (SD) podem seguir a educação superior em programas acadêmicos, programas vocacionais ou de treinamento, ou programas com uma combinação de treinamento acadêmico e vocacional. A transição da infância para a fase adulta deve ser planejada quando a criança com SD tem por volta de 14 anos de idade. As metas de transição mais comuns incluem educação superior, emprego e função ideal no ambiente o menos restritivo possível.[32]

## Identificação de complicações contínuas na infância

O Down Syndrome Medical Interest Group e o Committee on Genetics of the American Academy of Pediatrics desenvolveram diretrizes de supervisão de saúde para o cuidado de crianças com síndrome de Down (SD) nos EUA.[26] Recursos do Reino Unido também estão disponíveis.[47] [48] [49] Crianças com SD devem receber os mesmos cuidados preventivos de qualquer criança, com monitoramento adicional conforme indicado. Os médicos também devem continuar monitorando o funcionamento educacional, comportamental, social e de desenvolvimento da criança. O monitoramento deve incluir o seguinte:

- As avaliações de audição devem ser repetidas aos 6 meses, aos 12 meses e, depois, uma vez ao ano. O encaminhamento para um otorrinolaringologista pediátrico será recomendado se a membrana timpânica não for visualizada e/ou se ocorrer otite média com frequência. Em geral, a inserção de tubos de equalização de pressão (TEPs) é considerada quando ocorrem de 3 a 5 infecções otológicas em 1 ano ou fluido persistente no ouvido médio por 2-3 meses.[30] Além disso, como as crianças com síndrome de Down (SD) são propensas a doença otológica crônica, será importante avaliar os efeitos dos vários conjuntos de TEPs que serão necessários.
- Se o rastreamento do neonato está normal, recomenda-se fazer o acompanhamento da função tireoidiana (T4 e hormônio estimulante da tireoide [TSH]) aos 6 meses e, depois, anualmente para identificar hipotireoidismo. O hipertireoidismo também ocorre, mas com menor frequência.[25] [32]
- Crianças com SD devem passar por avaliação oftalmológica feita por um oftalmologista pediátrico nos primeiros 6 meses de vida e, depois, anualmente até os 5 anos, a partir de quando a avaliação ocorrerá a cada 2 anos. Catarata congênita é observada em 4% das crianças com SD.[7] O duto nasolacrimal pode estar obstruído como complicação de uma hipoplasia da porção média da face, mas melhora com a idade. Outras anormalidades incluem estrabismo (23% a 44%), esotropia acomodativa, miopia, hiperopia e blefarite.[32]
- Exames odontológicos devem ser feitos aos 2 anos de idade e continuar sendo feitos a cada 6 meses. As anomalias odontológicas incluem atraso na primeira e segunda dentições, dentes ausentes, dentes pequenos ou em formato inadequado, ou aglomeração grave decorrente de uma cavidade oral pequena.[32]
- A doença celíaca, causada por intolerância ao glúten (uma proteína presente no trigo, no centeio, na cevada e, possivelmente, na aveia), danifica o intestino delgado e impede a absorção dos nutrientes dos alimentos. O rastreamento de doença celíaca deve ser feito caso ocorram sintomas (por exemplo, dor abdominal ou distensão abdominal, diarreia, retardo do crescimento



pôndero-estatural ou crescimento comprometido, constipação crônica, anemia ou problemas comportamentais ou de desenvolvimento).

- Como as crianças pequenas com SD têm alta incidência de obesidade e/ou de síndrome da apneia obstrutiva do sono e estudos têm mostrado uma correlação insatisfatória entre as impressões parentais de distúrbios do sono e os resultados da polissonografia noturna, sugere-se fazer uma polissonografia basal em crianças com SD aos 3 ou 4 anos ou antes, se ocorrerem sintomas.[27] Encaminhar para um médico com experiência em sono pediátrico qualquer criança com sinais ou sintomas de apneia obstrutiva do sono ou resultado anormal no estudo do sono. Falar sobre obesidade como fator de risco para apneia do sono e possíveis sintomas de problemas do sono. Monitoramento regular do peso e aconselhamento nutricional também são importantes para evitar problemas clínicos relacionados à obesidade, como hipertensão e diabetes.
- Em termos de subluxação atlantoaxial, observar a ocorrência de sintomas de mielopatia, que incluem dor cervical, alterações no posicionamento da cabeça ou torcicolo, espasticidade ou alteração no tônus, radiculopatia, incontinência, mudanças na marcha ou hiper-reflexia. A radiografia cervical é indicada na presença de sintomas. História e exame físico cuidadosos são importantes em todos os exames de manutenção da saúde. Os participantes das Paraolimpíadas devem fazer avaliações periódicas.
- Todas as crianças com SD devem ser monitoradas usando os gráficos de crescimento atualizados da síndrome de Down.[28]
- Pacientes com problemas comportamentais, inclusive desatenção, hiperatividade ou isolamento, devem ser avaliados quanto aos problemas clínicos mencionados acima. Se a avaliação clínica não mostrar nada digno de nota, o indivíduo deverá fazer uma avaliação comportamental e receber intervenção comportamental personalizada. Em alguns casos, a intervenção psicofarmacológica talvez seja necessária e deve ser explorada com o médico de atenção primária e/ou psiquiatra da criança.
- Crianças com SD e transtorno do espectro autista devem receber serviços intervencionistas apropriados, inclusive análise comportamental aplicada e fonoterapia.
- Adultos com SD devem continuar recebendo monitoramento de saúde geral com ênfase em preocupações clínicas específicas a pacientes com SD, além de imunizações e exames físicos regulares.

## Tratamentos complementares e alternativos

Poucos estudos foram publicados sobre tratamentos de medicina complementar e alternativa específicas à SD. Nenhuma revisão sistemática baseada em evidências encontrou um efeito positivo de suplementos alimentares terapêuticos e medicamentos em funções cognitivas na SD.[50] [51] Não existem evidências científicas de que o tratamento com piracetam ou suplementos de aminoácidos possa melhorar a função cognitiva dos pacientes com SD.[52]

A National Down Syndrome Society concluiu que terapias relacionadas a vitaminas (por exemplo, a combinação vitamina/mineral/aminoácido/hormônio/enzima) não foram benéficas em um ensaio clínico controlado, que a justificativa para essas terapias não tem embasamento e que o uso prévio dessas terapias não produziu nenhum resultado significativo com validação científica. Além disso, são desconhecidos os efeitos em longo prazo do uso crônico de muitos dos ingredientes dessas preparações.[53]

## Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. ( ver [Aviso legal](#) )

Agudo ( resumo )		
neonatos		
	1a	avaliação ± consulta com especialista para quadros clínicos associados à síndrome de Down
	mais	aconselhamento genético parental

Em curso ( resumo )		
crianças		
	1a	terapias de intervenção precoce
	mais	plano educacional individualizado
	mais	identificação de complicações contínuas ± consulta com especialista

# Opções de tratamento

## Agudo

### neonatos

#### 1a **avaliação ± consulta com especialista para quadros clínicos associados à síndrome de Down**

» É importante observar as afecções clínicas específicas que estão associadas à síndrome de Down (SD).<sup>[25] [26]</sup> Alguns bebês com SD ou SD do tipo mosaico podem não ter a constelação de características físicas, no entanto podem apresentar as afecções clínicas associadas.

» Cerca de 50% dos pacientes têm cardiopatia congênita (CC).<sup>[25] [26]</sup> Defeito do septo atrioventricular é a forma mais comum de CC na síndrome de Down (SD) (31% a 61% em estudos de base populacional de subtipos de CC na SD), com uma prevalência muito maior que na população em geral.<sup>[29]</sup> Recomenda-se uma avaliação por cardiologista pediátrico, incluindo ecocardiografia, para todos os neonatos com SD (mesmo na ausência de sopro).

» A radiografia abdominal é indicada em bebês com SD quando há suspeita de defeito gastrointestinal, inclusive estenose duodenal ou anal ou atresia duodenal ou anal (30%). Um especialista em gastroenterologia e um cirurgião devem ser consultados.

#### mais **aconselhamento genético parental**

» Assim que a síndrome de Down (SD) é diagnosticada, é fundamental que os pais recebam aconselhamento genético e informações atualizadas relacionadas à SD. O geneticista e/ou conselheiro genético revisa os resultados cromossômicos e explica o risco de recorrência e a disponibilidade de opções de teste em futuras gestações. As famílias de uma criança com um novo diagnóstico de SD devem receber informações de contato de grupos locais de apoio aos pais e ser encaminhados a uma clínica local de SD. Os médicos também devem fornecer aos pais material impresso e recursos atualizados. Uma lista de grupos locais de apoio pode ser encontrada por meio de recursos online da associação de grupos de apoio. Entre eles estão a Down's Syndrome Association, [\[Down's Syndrome Association\]](#) Escolhas do NHS, [\[NHS Choices: Down's syndrome\]](#) a National Down Syndrome Society [\[National](#)

## Agudo

[Down Syndrome Society] e o National Down Syndrome Congress. [National Down Syndrome Congress] [17]

## Em curso

### crianças

#### 1a terapias de intervenção precoce

» Bebês e crianças pequenas com atraso no desenvolvimento devem começar essas terapias imediatamente com foco em desenvolvimento motor grosso, motor fino, social e de linguagem.[26]

» O objetivo da fisioterapia é garantir que a criança evite desenvolver movimentos anormais de compensação das limitações físicas (por exemplo, hipotonia, frouxidão ligamentar, força reduzida e braços e pernas curtos em relação ao comprimento do tronco).[43]

» A terapia ocupacional facilita o desenvolvimento de habilidades motoras finas e o domínio de habilidades de autoajuda para obter independência, inclusive alimentar-se, vestir-se, escrever e brincar. Os bebês com síndrome de Down (SD) que têm hipotonia e problemas alimentares podem fazer terapia ocupacional com foco em exercícios motores orais.

» A intervenção na fala e na linguagem deve começar cedo e envolver a família. O estilo de aprendizagem da criança deve ser considerado ao desenvolver um programa de intervenção na linguagem. As habilidades desenvolvidas antes da linguagem e da fala podem ser abordadas mesmo que a criança ainda não esteja preparada para se comunicar verbalmente.[44]

#### mais plano educacional individualizado

» Desenvolvido para satisfazer as necessidades da criança com apoio educacional e terapêutico apropriado. Uma avaliação psicoeducacional abrangente das habilidades cognitivas, adaptativas e de realização da criança pode ser realizada para determinar os pontos fortes e fracos.

» Uma transição bem-sucedida da infância para a fase adulta requer uma programação funcional em um ambiente natural e integrado com serviços apropriados no local o menos restritivo possível. Deve incluir um processo de

## Em curso

planejamento individualizado da transição e a colocação em um programa de emprego, com coordenação entre o ambiente educacional, as agências de emprego, os pais e o adulto jovem.[46]

» Após o ensino médio, os indivíduos com síndrome de Down (SD) podem seguir a educação superior em programas acadêmicos, programas vocacionais ou de treinamento, ou programas com uma combinação de treinamento acadêmico e vocacional. Dependendo das habilidades, as opções de emprego incluem emprego competitivo, emprego com apoio e emprego supervisionado.[32]

**mais**

**identificação de complicações contínuas ± consulta com especialista**

» As avaliações de audição devem ser repetidas aos 6 meses, aos 12 meses e, depois, uma vez ao ano. O encaminhamento para um otorrinolaringologista pediátrico será recomendado se a membrana timpânica não for visualizada e/ou se ocorrer otite média com frequência. Em geral, a inserção de tubos de equalização de pressão (TEPs) é considerada quando ocorrem de 3 a 5 infecções otológicas em 1 ano ou fluido persistente no ouvido médio por 2-3 meses.[30] Além disso, como as crianças com síndrome de Down (SD) são propensas a doença otológica crônica, será importante avaliar os efeitos dos vários conjuntos de TEPs que serão necessários.

» Exames otoscópicos periódicos devem ser realizados pelo otorrinolaringologista a cada 3 a 6 meses até que a membrana timpânica possa ser visualizada pelo pediatra e uma timpanometria possa ser realizada de modo confiável.

» Recomenda-se fazer o acompanhamento da função tireoidiana aos 6 meses e, depois, anualmente para identificar hipotireoidismo. O hipertireoidismo ocorre com menor frequência.[25] [32]

» Uma avaliação oftalmológica deve ser feita aos 6 meses de vida e, depois, anualmente até os 5 anos. O exame oftalmológico deve ser feito a cada 2 anos dos 5 aos 13 anos e a cada 3 anos dos 13 aos 21 anos. Catarata congênita é observada em 4% das crianças com SD.[7] O duto nasolacrimal pode estar obstruído como complicação de uma hipoplasia da porção média da face, mas melhora com a idade. Outras

## Em curso

anormalidades incluem estrabismo (23% a 44%), esotropia acomodativa, miopia, hiperopia e blefarite.[32]

» Exames odontológicos devem ser feitos aos 2 anos de idade e continuar sendo feitos a cada 6 meses. As anomalias incluem atraso na primeira e segunda dentições, dentes ausentes, dentes pequenos ou em formato inadequado, ou aglomeração grave decorrente de uma cavidade oral pequena.[32]

» A doença celíaca, causada por intolerância ao glúten, danifica o intestino delgado e impede a absorção dos nutrientes dos alimentos. O rastreamento de doença celíaca é recomendado caso ocorram sintomas (por exemplo, dor abdominal ou distensão abdominal, diarreia, retardo do crescimento pômbero-estatural ou crescimento comprometido, constipação crônica, anemia ou problemas comportamentais ou de desenvolvimento).

» Como as crianças pequenas com SD têm alta incidência de obesidade e/ou síndrome da apneia obstrutiva do sono, sugere-se fazer uma polissonografia basal aos 3-4 anos.[27] Deve-se discutir a obesidade como fator de risco para apneia do sono e possíveis sintomas de problemas do sono. O monitoramento regular do peso em adolescentes e adultos com SD também é essencial. Uma rotina de exercícios regulares e uma dieta equilibrada devem ser incentivadas.

» Em termos de subluxação atlantoaxial, observar a ocorrência de sintomas de mielopatia, que incluem dor cervical, alterações no posicionamento da cabeça ou torcicolo, espasticidade ou alteração no tônus, radiculopatia, incontinência, mudanças na marcha ou hiper-reflexia. A radiografia cervical é indicada na presença de sintomas. História e exame físico cuidadosos são importantes em todos os exames de manutenção da saúde.

» Todas as crianças com SD devem ser monitoradas usando os gráficos de crescimento típicos.

» Adultos devem continuar recebendo monitoramento de saúde geral com ênfase em preocupações clínicas específicas a indivíduos com SD, além de imunizações e exames físicos regulares.

## Novidades

### **Antagonista de ácido gama-aminobutírico (GABA)**

Modelos animais, principalmente o camundongo trissômico, são uma ferramenta importante para pesquisar o mecanismo básico dos efeitos da dosagem gênica na síndrome de Down (SD). Camundongos Ts65Dn são o modelo mais usado para SD, pois são trissômicos para praticamente metade dos genes HSA21 equivalentes dos camundongos; outros modelos contêm somente um subgrupo.[12] Estudos desses modelos de camundongo estão examinando os processos fisiológicos e de desenvolvimento na SD, o que pode lançar luz sobre a prática clínica. Os pesquisadores têm estudado os efeitos de um antagonista GABA no camundongo Ts65Dn. O camundongo Ts65Dn que tomou um medicamento antagonista GABA desenvolveu um comportamento de aprendizagem normal após 17 dias. Os pesquisadores disseram que, se os neurônios de crianças com SD forem semelhantes aos dos camundongos Ts65Dn, talvez seja possível usar um medicamento bloqueador de GABA para melhorar a aprendizagem em crianças com SD.[54] Os antagonistas do receptor de GABA podem trabalhar junto com outras terapias, como reposição de noradrenalina, para promover a formação da memória no hipocampo.[55] Um estudo de fase II está sendo realizado em adultos e adolescentes com síndrome de Down para avaliar a segurança e a eficácia dessas moléculas. Vale ressaltar que qualquer terapia medicamentosa é provavelmente mais efetiva quando administrada junto com terapias educacionais e intervencionistas personalizadas.



# Recomendações

## Monitoramento

O Down Syndrome Medical Interest Group e o Committee on Genetics of the American Academy of Pediatrics desenvolveram diretrizes de supervisão de saúde para o cuidado de crianças com síndrome de Down (SD) nos EUA.[26] Elas incluem:

- As avaliações de audição devem ser repetidas aos 6 meses, aos 12 meses e, depois, uma vez ao ano. O encaminhamento para um otorrinolaringologista pediátrico será recomendado se a membrana timpânica não for visualizada e/ou se ocorrer otite média com frequência. Em geral, a inserção de tubos de equalização de pressão (TEPs) é considerada quando ocorrem de 3 a 5 infecções otológicas em 1 ano ou fluido persistente no ouvido médio por 2-3 meses.[30] Além disso, como as crianças com síndrome de Down (SD) são propensas a doença otológica crônica, será importante avaliar os efeitos dos vários conjuntos de TEPs que serão necessários. Exames otoscópicos periódicos devem ser realizados pelo otorrinolaringologista a cada 3 a 6 meses até que a membrana timpânica possa ser visualizada pelo pediatra e uma timpanometria possa ser realizada de modo confiável.
- Se o rastreamento do neonato está normal, recomenda-se fazer o acompanhamento da função tireoidiana (T4 e hormônio estimulante da tireoide [TSH]) aos 6 meses e, depois, anualmente.
- Crianças com SD devem passar por avaliação oftalmológica feita por um oftalmologista pediátrico aos 6 meses de vida e, depois, anualmente até os 5 anos.
- Exames odontológicos devem ser feitos aos 2 anos de idade e continuar sendo feitos a cada 6 meses.
- A doença celíaca, causada por intolerância ao glúten (uma proteína presente no trigo, no centeio, na cevada e, possivelmente, na aveia), danifica o intestino delgado e impede a absorção dos nutrientes dos alimentos. O rastreamento é recomendado caso ocorram sintomas (por exemplo, dor abdominal ou distensão abdominal, diarreia, retardo do crescimento pôndero-estatural ou crescimento comprometido, constipação crônica, anemia ou problemas comportamentais ou de desenvolvimento).
- Como a incidência de síndrome da apneia obstrutiva do sono é alta em crianças pequenas com SD e estudos têm mostrado uma correlação insatisfatória entre as impressões parentais de distúrbios do sono e os resultados da polissonografia noturna, sugere-se fazer uma polissonografia basal em todas as crianças com SD aos 3 ou 4 anos ou antes, se ocorrerem sintomas. Os médicos das unidades básicas de saúde também são encorajados a discutir os sintomas de problemas do sono a cada consulta de rotina.[27]
- Indivíduos com SD têm a tendência de ter sobrepeso, o que pode aumentar a probabilidade de hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia, apneia do sono e outras complicações de saúde. Por esses motivos, é importante recomendar exercícios diários e dieta equilibrada.
- Em termos de subluxação atlantoaxial, deve ser observada a ocorrência de sintomas de mielopatia, inclusive dor cervical, alterações no posicionamento da cabeça ou torcicolo, espasticidade ou alteração no tônus, radiculopatia, incontinência, mudanças na marcha ou hiper-reflexia. A radiografia cervical é indicada na presença de sintomas. História e exame físico cuidadosos são importantes em todos os exames de manutenção da saúde. Os participantes das Paraolimpíadas devem fazer avaliações periódicas.
- Não há medidas conhecidas que possam ser tomadas para evitar leucemia. Uma vez que crianças com SD correm risco de ter leucemia, pais e pediatras devem estar atentos e ficar alertas a sinais e sintomas.
- Assim que uma criança com SD entra na escola, recomenda-se uma avaliação psicoeducacional abrangente (por exemplo, cognitiva, adaptativa e de realização) para determinar os pontos fortes e fracos da criança e fornecer terapias e recursos educativos apropriados para maximizar o

seu potencial. Crianças com SD têm atraso no desenvolvimento global e precisam de avaliação desenvolvimental contínua (por exemplo, física, ocupacional, social e de linguagem) para determinar seus pontos fortes e fracos.

- Todas as crianças com SD devem ser monitoradas usando os gráficos de crescimento específicos e atualizados da síndrome de Down.[28]

## Instruções ao paciente

Assim que a SD é diagnosticada, os pais da criança devem receber material impresso e recursos atualizados. O encaminhamento para grupos de apoio aos pais e uma clínica local de SD é extremamente recomendado. Uma lista de grupos locais de apoio pode ser encontrada por meio de recursos online da associação de grupos de apoio. Entre eles estão a Down's Syndrome Association, [Down's Syndrome Association] a National Down Syndrome Society [National Down Syndrome Society] e o National Down Syndrome Congress. [National Down Syndrome Congress] [17]

Exercícios rigorosos, dieta equilibrada e polivitamínicos são recomendados.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>cardiopatia congênita</b>	<b>curto prazo</b>	<b>alta</b>
<p>Cerca de 50% dos pacientes têm cardiopatia congênita (CC).[25] [26] Defeito do septo atrioventricular é a forma mais comum de CC na síndrome de Down (SD) (31% a 61% em estudos de base populacional de subtipos de CC na SD), com uma prevalência muito maior que na população em geral.[29]</p> <p>Recomenda-se uma avaliação por cardiologista pediátrico, incluindo ecocardiografia, para todos os neonatos com SD (mesmo na ausência de sopro).</p>		
<b>atresia duodenal</b>	<b>curto prazo</b>	<b>alta</b>
<p>Bebês com SD podem nascer com um defeito gastrointestinal, inclusive estenose duodenal ou anal e atresia duodenal ou anal (30%).</p>		
<b>baixa estatura</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
<p>Crianças com SD podem ter braços e pernas mais curtos que seu colegas de mesma idade sem SD. Sua taxa de crescimento e altura pode ser reduzida. A probabilidade de obesidade pode ser maior, possivelmente causada por inatividade e baixo tônus muscular.</p>		
<b>leucemia mieloide aguda</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
<p>Crianças com SD têm risco maior de leucemia mieloide aguda (LMA) que a população geral, com um início mediano de 2 anos em comparação com 8 anos na população em geral. A maioria dos casos de LMA em crianças com SD ocorre entre 1 e 5 anos de idade, com uma idade média de 2 anos. Depois dos 3 anos, a leucemia linfocítica aguda (LLA) ocorre com maior frequência, com a maioria dos casos ocorrendo aos 6 anos. Crianças com SD têm mais resposta clínica à quimioterapia, e a resistência e a recorrência da doença são incomuns.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>leucemia linfocítica aguda</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
Depois dos 3 anos, a leucemia linfocítica aguda (LLA) ocorre com maior frequência que a leucemia mieloide aguda (LMA), com a maioria dos casos ocorrendo aos 6 anos. Crianças com SD têm mais resposta clínica à quimioterapia, e a resistência e a recorrência da doença são incomuns.		
<b>demência/doença de Alzheimer</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
Alterações neuropatológicas da doença de Alzheimer são observadas entre 35 e 45 anos. Apesar de alterações precoces, a idade média de início da demência clínica é entre 51 e 54 anos, e nem todos os pacientes com SD manifestarão sinais de demência. Adultos com SD e com suspeita ou possibilidade de demência do tipo Alzheimer também podem mostrar um declínio significativo nas habilidades cognitivas.[65]		
<b>doença mieloproliferativa</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
Desenvolve-se em cerca de 10% dos bebês com SD. Tipicamente apresenta remissão espontânea em 3 meses. Apesar de a maioria dos bebês com leucemia transitória se recuperar sozinha, 20% a 30% desses casos serão diagnosticados mais tarde com uma doença mais grave, a leucemia megacariocítica aguda (LMCA), que é um subtipo de leucemia mieloide aguda (LMA).[67]		
<b>epilepsia</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
A taxa é de aproximadamente 8%. Os tipos de transtorno convulsivo variam: 47% de crises parciais, 32% de espasmo infantil, 21% a 69% de convulsões tônico-clônicas.[68]		
<b>depressão na idade adulta</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
Os adultos com SD têm uma taxa menor de transtorno psiquiátrico que adultos com outras deficiências cognitivas. No entanto, estima-se que a depressão ocorre em cerca de 11% dos adultos com SD e pode ser atribuída a muitos fatores: dificuldades na transição da infância para a idade adulta, aumento da consciência de que eles são diferentes e podem mudar, perda de relacionamentos pessoais com os colegas, obesidade que ocasiona um estilo de vida sedentário, dieta inadequada, exercícios e/ou atividades sociais limitados e complicações clínicas como hipotireoidismo e apneia obstrutiva do sono.[66]		
<b>deficiência intelectual</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
Muitas crianças com SD têm atraso no desenvolvimento global. As habilidades cognitivas variam muito, com dificuldades no domínio da linguagem expressiva em comparação com a linguagem receptiva. O quociente de inteligência (QI) pode variar de deficiência intelectual leve a moderada, entre 40 e 72.  Doença otológica crônica e perda auditiva podem afetar ainda mais o desenvolvimento da linguagem.[62]  Recomenda-se avaliação desenvolvimental e psicoeducacional contínua.		
<b>apneia obstrutiva do sono</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Estima-se que 30% a 60% das crianças com SD têm apneia obstrutiva do sono. Os fatores predisponentes incluem vias aéreas superiores pequenas, hipoplasia mandibular e na porção média da face, adenoides grandes, língua protrusa, hipotonia e obesidade.[62]</p> <p>Além disso, crianças com SD são mais suscetíveis a infecções do trato respiratório, doença reativa das vias aéreas e obstrução aguda e crônica das vias aéreas.</p> <p>O encaminhamento para um estudo do sono ou polissonograma é recomendado para todas as crianças com SD entre 3 e 4 anos de idade. Terapias apropriadas podem incluir tonsilectomia/adenoidectomia ou oxigênio suplementar durante o sono.[27] Os médicos são encorajados a discutir os sintomas de problemas do sono a cada consulta de rotina.</p> <p>Adultos com SD têm mais fatores predisponentes para apneia obstrutiva do sono que crianças com SD, pois eles terão anomalias craniofaciais e também maior probabilidade de desenvolver obesidade ou hipotireoidismo. Adultos com SD que têm apneia obstrutiva do sono também podem ter sinais de hipoxemia, hipoventilação e fragmentação do sono, o que pode aumentar o risco de complicações cardiovasculares e neurológicas.[63]</p>		
<b>perda auditiva</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
<p>A maior frequência de perda auditiva (principalmente condutiva) em crianças com SD deve-se às anomalias anatômicas, inclusive hipoplasia da porção média da face, tuba auditiva sujeita a colapso, meato acústico externo estenótico e canal externo pequeno.</p> <p>O rastreamento da audição é necessário em todos os neonatos em geral. As avaliações de audição devem ser repetidas aos 6 meses, aos 12 meses e, depois, uma vez ao ano.</p> <p>O encaminhamento para um otorrinolaringologista pediátrico será recomendado se a membrana timpânica não for visualizada e/ou se ocorrer otite média com frequência.</p> <p>Intervenções agressivas, tanto clínicas quanto cirúrgicas, têm diminuído a incidência de perda auditiva, provocado bom controle de rinite crônica e permitido o diagnóstico oportuno de distúrbios respiratórios do sono em indivíduos com SD.[62]</p> <p>Em geral, a inserção de tubos de equalização de pressão (TEPs) é considerada quando ocorrem de 3 a 5 infecções otológicas em 1 ano ou fluido persistente no ouvido médio por 2-3 meses.[30] Além disso, como as crianças com síndrome de Down (SD) são propensas a doença otológica crônica, será importante avaliar os efeitos dos vários conjuntos de TEPs que serão necessários.</p> <p>Exames otoscópicos periódicos devem ser realizados pelo otorrinolaringologista a cada 3 a 6 meses até que a membrana timpânica possa ser visualizada pelo pediatra e uma timpanometria possa ser realizada de modo confiável.</p>		
<b>infecções respiratórias</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
<p>O sistema imunológico em crianças com SD se desenvolve mais lentamente, predispondo as crianças a uma incidência maior de infecções do trato respiratório superior, efusões crônicas do ouvido médio e otite média crônica.</p>		
<b>distúrbios da tireoide</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>O hipotireoidismo é particularmente comum na SD (16% a 20%) e pode ser detectado pelo rastreamento neonatal ou durante o rastreamento anual de rotina.</p> <p>O hipertireoidismo ocorre com menor frequência que o hipotireoidismo.[25] [32]</p> <p>Todos os neonatos devem passar por rastreamento neonatal, inclusive testes de tireoide. Se o rastreamento estiver normal, recomenda-se fazer o acompanhamento da função tireoidiana (T4 e hormônio estimulante da tireoide [TSH]) aos 6 meses e, depois, anualmente.</p>		
<b>obesidade</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Devido a baixas taxas metabólicas em repouso, cerca de metade das meninas com SD tem sobrepeso aos três anos e metade dos meninos com SD tem sobrepeso na primeira infância (3-8 anos de idade).[64]</p> <p>Encaminhar para um médico com experiência em sono pediátrico qualquer criança com sinais ou sintomas de apneia obstrutiva do sono ou resultado anormal no estudo do sono. Falar sobre obesidade como fator de risco para apneia do sono.</p> <p>Exercícios adequados e dieta equilibrada são recomendados. O rastreamento de rotina para obesidade e apneia do sono é importante.</p>		
<b>anormalidades visuais</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Catarata congênita é observada em 4% das crianças com SD.[7] O duto nasolacrimal pode estar obstruído como complicação de uma hipoplasia da porção média da face, mas melhora com a idade.</p> <p>Outras anormalidades incluem estrabismo (23% a 44%), esotropia acomodativa, miopia, hiperopia e blefarite.[32]</p>		
<b>anomalias odontológicas</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Incluem atraso na primeira e segunda dentições, dentes ausentes, dentes pequenos ou em formato inadequado, ou aglomeração grave decorrente de uma cavidade oral pequena.[32] A idade média de surgimento do primeiro dente é entre 12 e 20 meses, em comparação com 6 meses em crianças com desenvolvimento típico.</p>		
<b>distúrbios cutâneos</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>O cabelo pode ser fino e hipopigmentado. Dermatite seborreica pode ocorrer em 30% dos casos. A pele pode ser seca e áspera, predispondo a prurido, eczema e infecção.[7]</p>		
<b>problemas comportamentais</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Pacientes com problemas comportamentais, inclusive desatenção, hiperatividade ou isolamento, devem fazer uma avaliação comportamental e receber intervenção comportamental personalizada. Em alguns casos, a intervenção psicofarmacológica talvez seja necessária e deve ser explorada com o médico de atenção primária e/ou psiquiatra da criança ou pediatra especializado em desenvolvimento/comportamento.</p>		
<b>Doença de Hirschsprung</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>

Complicações	Período de execução	Probabilidade
Pode ser indicada por história de constipação crônica que não responde a mudança alimentar nem a laxativos.		
<b>doença celíaca</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Causada por intolerância ao glúten (uma proteína presente em trigo, centeio, cevada e, possivelmente, aveia). Danifica o intestino delgado e impede a absorção dos nutrientes dos alimentos.</p> <p>Ocorre em 7% a 16% dos casos e pode se manifestar com diarreia, distensão abdominal ou déficit de crescimento. Cerca de um terço dos indivíduos com SD que têm doença celíaca podem não manifestar sinais e sintomas gastrointestinais.<a href="#">[25]</a> <a href="#">[32]</a></p> <p>O rastreamento é recomendado quando são observados sintomas associados à doença celíaca.</p>		
<b>transtorno do espectro autista</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
Presente em 1% a 13% das crianças com SD, embora a maioria dos estudos seja limitada pelo tamanho de amostra e pelo viés de averiguação. <a href="#">[31]</a> <a href="#">[66]</a> Recomendam-se o rastreamento e a observação clínica de sintomas sugestivos de transtorno do espectro autista.		
<b>instabilidade atlantoaxial</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Aproximadamente 15% dos pacientes têm articulação atlantoaxial frouxa (intervalo atlantoaxial &gt;4.5 mm na incidência lateral da radiografia da coluna total em flexão, extensão e posição neutra). Pode resultar em compressão da medula espinhal em 1% a 2% dos casos.</p> <p>Em termos de subluxação atlantoaxial, deve ser observada a ocorrência de sintomas de mielopatia, inclusive dor cervical, alterações no posicionamento da cabeça ou torcicolo, espasticidade ou alteração no tônus, radiculopatia, incontinência, mudanças na marcha ou hiper-reflexia. A radiografia cervical é indicada na presença de sintomas. História e exame físico cuidadosos são importantes em todos os exames de manutenção da saúde. Os participantes das Paraolimpíadas devem fazer avaliações periódicas.</p>		
<b>luxação das articulações</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
Distúrbios musculoesqueléticos, como frouxidão ligamentar e baixo tônus muscular, podem contribuir para problemas no joelho e no quadril, e aumentar a suscetibilidade a luxações e subluxações. <a href="#">[32]</a>		

## Prognóstico

Síndrome de Down (SD) é a forma genética mais comum de deficiência intelectual e tem uma rica história de pesquisas realizadas ao longo de muitas décadas. Pesquisas continuam em andamento, e novos conhecimentos continuam surgindo para melhorar a qualidade de vida de indivíduos com SD. Para maximizar o potencial de uma pessoa com SD, é fundamental fornecer terapias de intervenção precoce,

recursos educacionais e envolvimento ideal com a comunidade, além de rastreamento clínico e tratamento contínuos quando apropriado.

A expectativa de vida média é de aproximadamente 50 a 60 anos e continua aumentando em decorrência dos avanços em tratamento clínico e recursos educacionais e comunitários.[56] [57] Fatores como defeitos cardíacos, prematuridade, baixo peso ao nascer, complicações respiratórias, doença arterial coronariana, leucemia, histórico racial/étnico e demência do tipo Alzheimer influenciam o risco de mortalidade.[58] [59] [60] [61]

Características sexuais secundárias em meninas com SD se desenvolvem na mesma sequência que em crianças típicas, com a idade da menarca sendo por volta de 12.5 anos. Mulheres com SD podem engravidar, e sua descendência tem 50% de chance de ter SD. Relatórios sobre fertilidade em indivíduos com SD são limitados, e o conhecimento sobre essa questão continua sendo questionável.[7] [32]

O Congresso dos EUA autorizou os National Institutes of Health (NIH) a estabelecerem uma força tarefa entre os vários setores do NIH para criar um plano de pesquisa a fim de identificar, criar e implementar programas para maximizar e manter a função cognitiva durante toda a vida dos indivíduos com SD. Isso resultou no plano de pesquisa Down Syndrome Working Group dos NIH, de 2007, que destaca a necessidade de mais pesquisas voltadas para identificar o fenótipo cognitivo de SD ao longo da vida, principalmente quaisquer ligações possíveis entre cognição e afecções clínicas associadas à SD. O National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, uma divisão dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), desenvolveu um programa de pesquisa prioritário para entender a disparidade racial em indivíduos com SD, bem como os desfechos associados a comorbidades clínicas.



## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Basic medical surveillance essentials for people with Down's syndrome: ophthalmic problems

**Publicado por:** Down Syndrome Medical Interest Group (UK)

**Última publicação em:**  
2012

#### Basic medical surveillance essentials for people with Down's syndrome: cardiac disease - congenital and acquired

**Publicado por:** Down Syndrome Medical Interest Group (UK)

**Última publicação em:**  
2007

#### Basic medical surveillance essentials for people with Down's syndrome: hearing impairment

**Publicado por:** Down Syndrome Medical Interest Group (UK)

**Última publicação em:**  
2007

### América do Norte

#### Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton pregnancies

**Publicado por:** Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada

**Última publicação em:**  
2011

#### Prenatal screening for and diagnosis of aneuploidy in twin pregnancies

**Publicado por:** Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada

**Última publicação em:**  
2011

#### Screening for fetal chromosomal abnormalities

**Publicado por:** American Congress of Obstetricians and Gynecologists

**Última publicação em:**  
2007

## Diretrizes de tratamento

### América do Norte

#### Health supervision for children with Down syndrome

**Publicado por:** American Academy of Pediatrics

**Última publicação em:**  
2011, reaffirmed 2016

## Recursos online

1. [Down's Syndrome Association](#) (*external link*)
2. [National Down Syndrome Society](#) (*external link*)
3. [National Down Syndrome Congress](#) (*external link*)
4. [NHS Choices: Down's syndrome](#) (*external link*)
5. [Down syndrome: health issues: news and information for parents and professionals](#) (*external link*)

## Artigos principais

- Canfield MA, Honein MA, Yuskiv N, et al. National estimates and race/ethnic-specific variation of selected birth defects in the United States, 1999-2001. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2006;76:747-756. [Resumo](#)
- Dykens EM, Hodapp RM, Evans DW. Profiles and development of adaptive behavior in children with Down syndrome. *Am J Ment Retard*. 1994;98:580-587. [Resumo](#)
- Bull MJ; Committee on Genetics, American Academy of Pediatrics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics*. 2011;128:393-406. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG practice bulletin no. 77: screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol*. 2007;109:217-227. [Resumo](#)
- Cronk C, Crocker AC, Pueschel SM, et al. Growth charts for children with Down syndrome: 1 month to 18 years of age. *Pediatrics*. 1988;81:102-110. [Resumo](#)
- Capone G, Goyal P, Ares W, et al. Neurobehavioral disorders in children, adolescents, and young adults with Down syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006;142C:158-172. [Resumo](#)

## Referências

1. Parker SE, Mai CT, Canfield MA, et al. Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010;88:1008-1016. [Resumo](#)
2. Nussbaum R, McInnes R, Willard H, et al. *Thompson & Thompson genetics in medicine*, 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2004:157-179.
3. Gomez D, Solsona E, Guitart M, et al. Origin of trisomy 21 in Down syndrome cases from a Spanish population registry. *Ann Genet*. 2000;43:23-28. [Resumo](#)
4. Freeman SB, Allen EG, Oxford-Wright CL, et al. The National Down Syndrome Project: design and implementation. *Public Health Rep*. 2007;122:62-72. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. Christianson AL, Kromberg JG, Viljoen E. Clinical features of Black African neonates with Down's syndrome. *East Afr Med J*. 1995;72:306-310. [Resumo](#)
6. Canfield MA, Honein MA, Yuskiv N, et al. National estimates and race/ethnic-specific variation of selected birth defects in the United States, 1999-2001. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2006;76:747-756. [Resumo](#)
7. Hunter AGW. Down syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE, eds. *Management of genetic syndromes*, 2nd ed. Hoboken, NJ: Wiley-Liss; 2005:191-210.

8. Roubertoux PL, Kerdelhue B. Trisomy 21: from chromosomes to mental retardation. Behav Genet. 2006;36:346-354. [Resumo](#)
9. Dunn PM. Dr Langdon Down (1828-1896) and 'mongolism'. Arch Dis Child. 1991;66:827-828. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Book JA, Fraccaro M, Lindsten J. Cytogenetical observations in mongolism. Acta Paediatr. 1959;48:453-468. [Resumo](#)
11. Penrose LS. Genetical aspects of mental deficiency. Proceedings of the International Copenhagen Congress on the Scientific Study of Mental Retardation. Copenhagen, 7-14 August, 1964:165-172.
12. Reeves RH, Garner CC. A year of unprecedented progress in Down syndrome basic research. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2007;13:215-220. [Resumo](#)
13. Salehi A, Faizi M, Belichenko PV, et al. Using mouse models to explore genotype-phenotype relationship in Down syndrome. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2007;13:207-214. [Resumo](#)
14. Sherman SL, Freeman SB, Allen EG, et al. Risk factors for nondisjunction of trisomy 21. Cytogenet Genome Res. 2005;111:273-280. [Resumo](#)
15. Hook EB, Fabia JJ. Frequency of Down syndrome in livebirths by single-year maternal age interval: results of a Massachusetts study. Teratology. 1978;17:223-228. [Resumo](#)
16. Jones KL. Smith's recognizable patterns of human malformation, 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2006:7-11.
17. Skotko B. Mothers of children with Down syndrome reflect on their postnatal support. Pediatrics. 2005;115:64-77. [Resumo](#)
18. Skotko BG, Capone GT, Kishnani PS; Down Syndrome Diagnosis Study Group. Postnatal diagnosis of Down syndrome: synthesis of the evidence on how best to deliver the news. Pediatrics. 2009;124:e751-e758. [Resumo](#)
19. Skotko BG. Prenatally diagnosed Down syndrome: mothers who continued their pregnancies evaluate their health care providers. Am J Obstet Gynecol. 2005;192:670-677. [Resumo](#)
20. Skotko BG, Kishnani PS, Capone GT; Down Syndrome Diagnosis Study Group. Prenatal diagnosis of Down syndrome: how best to deliver the news. Am J Med Genet A. 2009;149A:2361-2367. [Resumo](#)
21. Melyn MA, White DT. Mental and developmental milestones of noninstitutionalized Down's syndrome children. Pediatrics. 1973;52:542-545. [Resumo](#)
22. Vicari S. Motor development and neuropsychological patterns in persons with Down syndrome. Behav Genet. 2006;36:355-364. [Resumo](#)
23. Dykens EM, Hodapp RM, Evans DW. Profiles and development of adaptive behavior in children with Down syndrome. Am J Ment Retard. 1994;98:580-587. [Resumo](#)

24. Nicham R, Weitzdorfer R, Hauser E, et al. Spectrum of cognitive, behavioural and emotional problems in children and young adults with Down syndrome. *J Neural Transm Suppl.* 2003;:173-191. [Resumo](#)
25. Van Cleve SN, Cohen WI. Part I: clinical practice guidelines for children with Down syndrome from birth to 12 years. *J Pediatr Health Care.* 2006;20:47-54. [Resumo](#)
26. Bull MJ; Committee on Genetics, American Academy of Pediatrics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics.* 2011;128:393-406. [Texto completo](#) [Resumo](#)
27. Shott SR, Amin R, Chini B, et al. Obstructive sleep apnea: should all children with Down syndrome be tested? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132:432-436. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Zemel BS, Pipan M, Stallings VA, et al. Growth charts for children with Down Syndrome in the United States. *Pediatrics.* 2015;136:e1204-e1211. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Loffredo CA, Hirata J, Wilson PD, et al. Atrioventricular septal defects: possible etiologic differences between complete and partial defects. *Teratology.* 2001;63:87-93. [Resumo](#)
30. Shott SR, Joseph A, Heithaus D. Hearing loss in children with Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001;61:199-205. [Resumo](#)
31. DiGuseppi C, Hepburn S, Davis JM, et al. Screening for autism spectrum disorders in children with Down syndrome: population prevalence and screening test characteristics. *J Dev Behav Pediatr.* 2010;31:181-191. [Resumo](#)
32. Van Cleve SN, Cannon S, Cohen WI. Part II: clinical practice guidelines for adolescents and young adults with Down syndrome: 12 to 21 years. *J Pediatr Health Care.* 2006;20:198-205. [Resumo](#)
33. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG practice bulletin no. 77: screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol.* 2007;109:217-227. [Resumo](#)
34. Wapner R, Thom E, Simpson JL, et al. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med.* 2003;349:1405-1413. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. Spencer K, Spencer CE, Power M, et al. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years prospective experience. *BJOG.* 2003;110:281-286. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, et al. First trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(11):CD011975. [Texto completo](#) [Resumo](#)
37. Smith M, Visootsak J. Noninvasive screening tools for Down syndrome: a review. *Int J Womens Health.* 2013;5:125-131. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Porreco RP, Garite TJ, Maurel K, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal trisomies 21, 18, 13 and the common sex chromosome aneuploidies from maternal blood using massively parallel genomic sequencing of DNA. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211:365. [Texto completo](#) [Resumo](#)

39. Badeau M, Lindsay C, Blais J et al. Genomics-based non-invasive prenatal testing for detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 10;11:CD011767. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. American Congress of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion no. 640: cell-free DNA screening for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol*. 2015;126:e31-e37. [Resumo](#)
41. Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med*. 2005;353:2001-2011. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, et al. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis. *JAMA*. 2001;285:1044-1055. [Resumo](#)
43. Winders PC. Gross motor skills in children with Down syndrome: a guide for parents and professionals. Bethesda, MD: Woodbine House; 1997:1-4.
44. Kumin L. Speech and language skills in children with Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil*. 1996;2:109-115.
45. Lemons CJ, Fuchs D. Phonological awareness of children with Down syndrome: its role in learning to read and the effectiveness of related interventions. *Res Dev Disabil*. 2010;31:316-330. [Resumo](#)
46. Wehman P, Hill M, Hill JW, et al. Competitive employment for persons with mental retardation: a follow-up six years later. *Ment Retard*. 1985;23:274-281. [Resumo](#)
47. Down Syndrome Medical Interest Group. Basic medical surveillance essentials for people with Down Syndrome: ophthalmic problems. March 2012. <http://www.dsmig.org.uk/> (last accessed 24 July 2017). [Texto completo](#)
48. Down's Syndrome Medical Interest Group. Basic medical surveillance essentials for people with Down's Syndrome: hearing impairment. November 2007. <http://www.dsmig.org.uk/> (last accessed 24 July 2017). [Texto completo](#)
49. Down's Syndrome Medical Interest Group. Basic medical surveillance essentials for people with Down's Syndrome: cardiac disease - congenital and acquired. December 2007. <http://www.dsmig.org.uk> (last accessed 24 July 2017). [Texto completo](#)
50. Salman M. Systematic review of the effect of therapeutic dietary supplements and drugs on cognitive function in subjects with Down syndrome. *Eur J Paediatr Neurol*. 2002;6:213-219. [Resumo](#)
51. Livingstone N, Hanratty J, McShane R, et al. Pharmacological interventions for cognitive decline in people with Down syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10):CD011546. [Texto completo](#) [Resumo](#)
52. American College of Medical Genetics. Statement on nutritional supplements and piracetam for children with Down syndrome. 1996. <http://www.acmg.net> (last accessed 24 July 2017). [Texto completo](#)

53. National Down Syndrome Society. Vitamin therapy position statement. <http://www.ndss.org> (last accessed 24 July 2017). [Texto completo](#)
54. Fernandez F, Morishita W, Zuniga E, et al. Pharmacotherapy for cognitive impairment in a mouse model of Down syndrome. *Nat Neurosci.* 2007;10:411-413. [Resumo](#)
55. Wiseman FK. Cognitive enhancement therapy for a model of Down syndrome. *Sci Transl Med.* 2009;18;1:7ps9. [Resumo](#)
56. Baird PA, Sadovnick AD. Life expectancy in Down syndrome adults. *Lancet.* 1988;2:1354-1356. [Resumo](#)
57. Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet.* 2002;359:1019-1025. [Resumo](#)
58. Rasmussen SA, Wong LY, Correa A, et al. Survival in infants with Down syndrome, Metropolitan Atlanta, 1979-1998. *J Pediatr.* 2006;148:806-812. [Resumo](#)
59. Bittles AH, Bower C, Hussain R, et al. The four ages of Down syndrome. *Eur J Public Health.* 2007;17:221-225. [Resumo](#)
60. Glasson EJ, Jacques A, Wong K, et al. Improved survival in Down syndrome over the last 60 years and the impact of perinatal factors in recent decades. *J Pediatr.* 2016;169:214-220. [Texto completo](#) [Resumo](#)
61. Wang Y, Liu G, Canfield MA, et al. Racial/ethnic differences in survival of United States children with birth defects: a population-based study. *J Pediatr.* 2015;166:819-826. [Texto completo](#) [Resumo](#)
62. Shott SR. Down syndrome: common otolaryngologic manifestations. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006;142C:131-140. [Resumo](#)
63. Trois MS, Capone GT, Lutz JA, et al. Obstructive sleep apnea in adults with Down syndrome. *J Clin Sleep Med.* 2009;5:317-323. [Texto completo](#) [Resumo](#)
64. Zigman WB, Lott IT. Alzheimer's disease in Down syndrome: neurobiology and risk. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2007;13:237-246. [Resumo](#)
65. Cronk C, Crocker AC, Pueschel SM, et al. Growth charts for children with Down syndrome: 1 month to 18 years of age. *Pediatrics.* 1988;81:102-110. [Resumo](#)
66. Capone G, Goyal P, Ares W, et al. Neurobehavioral disorders in children, adolescents, and young adults with Down syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006;142C:158-172. [Resumo](#)
67. Hitzler JK, Zipursky A. Origins of leukaemia in children with Down syndrome. *Nat Rev Cancer.* 2005;5:11-20. [Resumo](#)
68. Goldberg-Stern H, Strawsburg RH, Patterson B, et al. Seizure frequency and characteristics in children with Down syndrome. *Brain Dev.* 2001;23:375-378. [Resumo](#)



## Imagens



*Figura 1: Menina com síndrome de Down*

*Do acervo pessoal da Dra. Jeannie Visootsak; foto usada com consentimento dos pais*



*Figura 2: Menino com síndrome de Down do tipo mosaico, diagnosticado aos 18 meses*

*Do acervo pessoal da Dra. Jeannie Visootsak; foto usada com consentimento dos pais*



*Figura 3: Menino de 5 anos com síndrome de Down*

*Do acervo pessoal da Dra. Jeannie Visootsak; foto usada com consentimento dos pais*

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
	Numerais de 5 dígitos
	Numerais de 4 dígitos
	Numerais < 1

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Kishore Vellody, MD**

---

Associate Professor of Pediatrics

Medical Director, Down Syndrome Center of Western Pennsylvania, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, PA

DIVULGAÇÕES: KV declares that he has no competing interests.

### // Reconhecimentos:

Dr Kishore Vellody would like to gratefully acknowledge Dr Jeannie Visootsak, the previous contributor to this monograph. JV declares that she has no competing interests.

### // Colegas revisores:

#### **Nirupama S. Madduri, MD**

---

Assistant Professor

Developmental-Behavioral Pediatrics, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN

DIVULGAÇÕES: Not disclosed.

#### **W. Carl Cooley, MD**

---

Medical Director

Crotched Mountain Foundation, Medical Director, Center for Medical Home Improvement, Adjunct Professor of Pediatrics, Dartmouth Medical School, Greenfield, NH

DIVULGAÇÕES: WCC declares that he has no competing interests.