UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Pós-Graduação em Farmácia
Área de Análises Clínicas

INCIDÊNCIA DE COLECISTOLITÍASE EM SÍNDROME DE DOWN
ASPECTOS ESPECÍFICOS DE DIAGNÓSTICO:
GENÉTICO, CLÍNICO E LABORATORIAL.

ZAN MUSTACCHI

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientadora:
Profa. Dra. RITA DE CASSIA STOCCO DOS SANTOS

SÃO PAULO
1996

ZAN MUSTACCHI

INCIDÊNCIA DE COLECISTOLITÍASE EM SÍNDROME DE DOWN
ASPECTOS ESPECÍFICOS DE DIAGNÓSTICO :
GENÉTICO, CLÍNICO E LABORATORIAL .

COMISSÃO JULGADORA

Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Profa. Dra. *Rita de Cássia Stocco dos Santos*
Presidente e Orientadora

Prof. Livre Doc. *Antonio Richieri Costa*
1º. Examinador

Prof. Assoc. *Dulcinéia Saes Parra Abdalla*
2º. Examinador

São Paulo, 17 de janeiro de 1997.

*Dedico esse trabalho ao menor dos cromossomos
autossomos humanos, que na sua expressão aumentada,
oportunizou nosso envolvimento clínico, ensinando-nos a
compreender critérios e modelos de vida que os livros são
incapazes de transmitir, determinando e valorizando a
credibilidade e a oportunidade que tanto marcaram a
vida de quem muito acreditava nela, nosso*

Professor Jerome Lejeune.

Zan Mustacchi

AGRADECIMENTOS

- Prof.Dra. Rita de Cassia Stocco dos Santos (Pesquisador Científico V do Instituto Butantan) , orientadora , amiga exigente, professora capaz de entender e dirigir seu aluno na metodologia do trabalho científico , pela confiança e sinceridade.
- Dra. Rosalba Carvalho Mustacchi, médica pediátrica da equipe de Genética do Hospital Infantil Darcy Vargas, pelo incentivo e ajuda profissional e pessoal em todos os momentos .
- Dr. Roberto Nishimura e Dr. José Carlos Piccina , médicos especializados em diagnóstico por imagem ultrassonográfica do Hospital Infantil Darcy Vargas (UGA III), pela colaboração na revisão dos exames ultrassonográficos .
- Dr. José Luiz Dias e Dr. José Osório de Oliveira Lira , cirurgiões pediátricos do Hospital Infantil Darcy Vargas (UGA III), pelo auxílio na conduta terapêutica.
- Dra. Olga Maria Garcia Ferreira , médica cirurgiã pediátrica, assistente de direção do Hospital Infantil Darcy Vargas (UGA III) , pelo auxílio na conduta terapêutica.
- Dr. Olavo Hourneaux de Moura, ex-Diretor do Hospital Infantil Darcy Vargas (UGA III), pelo apoio oportunizando o trabalho da equipe de Genética do Hospital.
- Dr. Albany S. Braz , ex-cirurgião pediátrico do Hospital Infantil Darcy Vargas (UGA III) , pelo apoio e suporte terapêutico.
- Ao Laboratório Smithkline Beecham, que oportunizou o acesso ético de nossa revisão bibliográfica .
- Ao Laboratório Fleury , pelo auxílio na realização de exames subsidiários.
- Prof.Dr. Adagmar Andriollo, responsável pelo Departamento de Bioquímica Urinária do Laboratório Fleury, pela análise físico-química dos cálculos de vesícula biliar.
- Aos pacientes, por acreditar no amigo e possibilitarem a realização deste trabalho,
- Aos pais e responsáveis dos pacientes, por compreenderem a importância e colaborarem no trabalho da equipe de Genética do Hospital Infantil Darcy Vargas (UGA III),

- À equipe médica do Centro de Estudos e Pesquisas Clínicas de São Paulo (CEPEC-SP) : Dr. Êlcio Matos Bahia (Buco-maxilo Facial) , Prof.Dra. Suelly Cecília Oliven Limongi (Fonoaudióloga) , Dr. Eduardo Klein (Otorrinolaringologista) , e às audiólogas Maria Paula Roberto e Monica Chapchap.
- Às minhas secretárias Ameli Richster Venturoli, Ana Lúcia de Moura , Fátima Aventurato de Aguiar , Maria Marluce de Carvalho Martins, Simone Saraiva , pelo auxílio e compreensão n0s difíceis momentos,
- Dr. Sérgio Weschler , professor do Instituto de Matemática e Estatística da Universidade de São Paulo , pela valiosa análise estatística realizada,
- Luiz A. Tadeu Dias , pelo trabalho fotográfico,
- Tadeu Mancini, pela rigorosidade e qualidade do nosso material didático,
- Mayer Goldsveig, pelo rigoroso trabalho gráfico,
- Aos profissionais de apoio ao diagnóstico do Hospital Infantil Darcy Vargas (UGA III) pela imensa colaboração no carinho e atenção dada aos nossos pequenos pacientes ,
- À equipe de Enfermagem do Hospital Infantil Darcy Vargas (UGA III) , pelos especiais cuidados com os nossos pacientes ,
- Aos meus pais , Raquel Lina Mustacchi e Edouard J.Mustacchi , por acreditarem e apoiarem entusiasticamente nesse trabalho vivido,
- Às minhas filhas Fernanda de Carvalho Mustacchi e Roberta de Carvalho Mustacchi, por compreenderem minhas falhas e minhas ausências ,
- E à minha esposa e amiga Rosalba de Carvalho Mustacchi, pelo envolvimento, incentivo, apoio profissional e por me substituir tão bem em todos os momentos de minha ausência profissional e familiar.

ÍNDICE

Abreviaturas	1
I - Introdução	1
I.1 - Síndrome de Down	1
I.1.1 - Caracterização Geral	1
I.1.2 - Epidemiologia	10
I.1.3 - Diagnóstico Clínico	12
- Pré-natal	12
- Em recém-nascidos	16
- Aspectos clínicos da Síndrome de Down	20
- Aspectos específicos em Síndrome de Down	21
I.1.1 - Colelitíase	34
I.1.1.1 - Caracterização	34
I.1.1.2 - Procedimentos terapêuticos	36
I.1.1.3 - Embriologia das vias biliares	39
I.1.1.4 - Fisiopatologia da formação do cálculo de vesícula biliar	41
I.1.1.1 - Colelitíase em Down	45
II - Objetivo	49
III - Material e método	50
III.1 - Triagem amostral	50
III.2 - Caracterização da amostra	52
III.3 - Metodologia Ultrassonográfica	53
III.4 - Análise Citogenética com Bandamento	54
III.5 - Análise dos cálculos biliares (segundo Henry, 1974)	56
III.6 - Análise Estatística	60
IV - Resultados	61
IV.1 - Caracterização da amostra	61
IV.2 - Caracterização da amostra de pacientes portadores de Síndrome de Down afetados por Colelitíase	64
IV.3 - Análise Estatística	65
IV.4 - Análise Físicas dos Cálculos Biliares Analisados	66
IV.5 - Análise Química	66
IV.6 - Imagem ultrassonográfica dos cálculos de vesícula biliar em paciente portador de Síndrome de Down	66
V - Discussão	67
VI - Abordagem Bioética	79
VII - Conclusão	80
VIII - Sumário	81
IX - Summary	82
X - Tabelas	83
XI - Figuras	93
XII - Apêndices	114
XIII - Referências Bibliográficas	134

ABREVIATURAS

AFP - alfa1- feto- proteína

APP - proteína precursora Beta-amilóide

CBS - cistationabetasintetase

CCK - colecistocinina

CDCA - ácido quenodeoxicólico

CIA - comunicação inter-atrial

CIV - comunicação inter-ventricular

CPCg - cardiopatia congênita

CVB - cálculo de vesícula biliar ou colecistolitíase

DA - Doença de Alzheimer

DHEAS - sulfato de deidroepiandrosterona

DP - desvio padrão

EEG - eletroencefalograma

HbS - hemoglobina S

HCG - hormônio gonadotrófico humano

HCl - ácido clorídrico

HIDV - Hospital Infantil Darcy Vargas

mRNA - RNA mensageiro

NP - nutrição parenteral

OAVC - "ostium - atrio - ventricularis - comunis "

PCA - persistência de canal arterial

PHA - fitohemaglutinina

RN - recém-nascido

SD - Síndrome de Down

SOD1 - enzima superoxidodesmutase cobre-zinco

TSH - hormônio tireotrófico (hormônio estimulante da tireóide)

UDCA - ácido ursodeoxicólico

uE3 - estradiol livre

UGA III - unidade de gestão assistencial III

UTI - unidade de tratamento intensivo

VB - vesícula biliar

VN - valores normais

I - INTRODUÇÃO

I.1 - SÍNDROME DE DOWN

I.1.1 - CARACTERIZAÇÃO GERAL

Comprometimento mental é a consequência mais deletéria da Síndrome de Down (SD). Em 1985 a Organização Mundial de Saúde (OMS) relatou a ocorrência de cerca de 10% de deficientes na população brasileira, sendo 50% portadores de deficiência mental, 20% portadores de deficiência física, 13% portadores de deficiência auditiva, 7% portadores de deficiência visual e 10% portadores de deficiência múltipla (Mustacchi,1990).

Inúmeras são as variantes que comprometem a aptidão da aprendizagem, que está certamente ligada a dois aspectos de Saúde Pública : um de caráter constitucional e o outro ambiental. O aspecto constitucional pode ser genético ou hereditário. O aspecto ambiental, por sua vez, tem importância especial pois pode ser modificado pela educação, sanitarismo (higiene e saúde), nutrição e fatores sócio-econômicos. Por outro aspecto, fatores ambientais, em diferentes níveis e em momentos indeterminados, podem ser questionados como sendo indutores do que chamamos de acidente genético, como por exemplo : além dos clássicos fatores ambientais como infecções virais (rubéola, citomegalovírus, toxoplasmose),

radiação ionizante, hormônios e drogas medicamentosas, outras inúmeras situações, isoladamente ou em conjunto podem acarretar distúrbios do desenvolvimento embriológico levando a anomalias na maturação neuropsicomotora.

Transcorreram-se quase quatro décadas desde que Jerome Lejeune correlacionou o fenótipo da Síndrome de Down com a sua expressão cariotípica mais frequente, a trissomia do cromossomo 21, em homenagem ao médico inglês John Langdon Down, que há 140 anos na Inglaterra havia descrito um grupo distinto de portadores de um comprometimento intelectual, registrando o fato ao caracterizar detalhes fenotípicos clássicos de uma então considerada doença da Idiotia Mongólica, como a síndrome que veio a ser conhecida como Síndrome de Down (Down, 1866) :

"Those who have given any attention to congenital mental lesions, must have been frequently puzzled how to arrange, in any satisfactory way, the different classes of this defect which may have come under their observation. Nor will the difficulty be lessened by an appeal to what has been written on the subjects. The systems of classification are generally so vague and artificial, that, not only do they assist but feebly, in any mental arrangement of the phenomena which are presented, but they completely fail in exerting any practical influence on the subject.

The medical practitioner who may be consulted in any given case, has, perhaps in a very early condition of the child's life, to give an opinion on points of vital importance as to the present condition and probable future of the little one. Moreover, he may be pressed as to the question, whether the supposed defect dates from any cause subsequent to the birth or not. Has the nurse dosed the child with opium? Has the little one met with any accident? Has the instrumental interference which maternal safety demanded, been the cause of what seems to the anxious parents, a vacant future? Can it be that when away from the family attendant the calomel powders were judiciously prescribed? Can, in fact, the strange anomalies which the child presents, be attributed to the numerous causes which maternal solicitude conjures to the imagination, in order to account for a condition, for which any cause is sought, rather than hereditary taint or parental influences? Will the systems of classification, either all together, or any one of them, assist the medical adviser in the opinion he is to present, or the suggestions which he is to tender to the anxious parent? I think that they will entirely fail him in the matter, and that he will have in many cases to make cases to make a **guarded** diagnoses and prognosis, so guarded, in fact, as to be almost value-less, or to venture an authoritative assertion which the future may **perhaps** confirm.

I have for some time had my attention directed to the possibility of making a classification of the feeble-minded, by arranging them around various ethnic standards, _in other words, framing a natural system to

supplement the information to be derived by an enquiry into the history of the case.

I have been able to find among the large number of idiots and imbeciles which come under my observation, both at Earlswood and the out-patient department of the Hospital, that a considerable portion can be fairly referred to one of the great divisions of the human family other than the class from which they have sprung. Of course, there are numerous representatives of the great Caucasian family. Several well-marked examples of the Ethiopian variety have come under my notice, presenting the characteristic malar bones, the prominent eyes, the puffy lips, and retreating chin. The woolly hair has also been present, although not always black, nor has the skin acquired pigmentary deposit. They have been specimens of white negroes, although of European descent.

Some arrange themselves around the Malay variety, and present in their soft, black, curly hair, their prominent upper jaws and capacious mouths, types of the family which people the South Sea Islands. Nor have there been wanting the analogues of the people who with shortened foreheads, prominent cheeks, deep-set eyes, and slightly apish nose, originally inhabited the American Continent.

The great Mongolian family has numerous representatives, and it is to this division, I wish, in this paper, to call special attention. A very large number of congenital idiots are typical Mongols. So marked is this, that when placed side by side, it is difficult to believe that the specimens compared are not children of the same parents. The

number of idiots who arrange themselves around the Mongolian type is so great, and they present such a close resemblance to one another in mental power, that I shall describe an idiot member of this racial division, selected from the large number that have fallen under my observation.

The hair is not black, as in the real Mongol, but of a brownish colour, straight and scanty. The face flat and broad, and destitute of prominence. The cheeks are roundish, and extended laterally. The eyes are obliquely placed, and the internal canthi more than normally distant from one another. The palpebral fissure is very narrow. The forehead is wrinkled transversely from the constant assistance which the levatores palpebrarum derive from the occipito-frontalis muscle in the opening of the eyes. The lips are large and thick with transverse fissures. The tongue is long, thick, and is much roughened. The nose is small. The skin has a slight dirty yellowish tinge, and is deficient in elasticity, giving the appearance of being too large for the body.

The boy's aspect is such that it is difficult to realize that he is the child of Europeans, but so frequently are these characters presented, that there can be no doubt that these ethnic features are the ethnic features are the result of degeneration.

The Mongolian type of idiocy occurs in more than ten per cent. of the cases which are presented to me. They are always congenital idiots, and never result from accidents after uterine life. They are, for the most part, instances of degeneracy arising from tuberculosis in the parents. They are cases which very much repay judicious treatment. They require highly azotised food with a considerable amount of oleaginous

material. They have considerable power of imitation, even bordering on being mimics. They are humorous, and a lively sense of the ridiculous often colours their mimicry. This faculty of imitation given to the results obtained. They are usually able to speak; the speech is thick and indistinct, but may be improved very greatly by a well-directed scheme of tongue gymnastics. The co-ordinating faculty is abnormal, but not so defective that it cannot be greatly strengthened. By systematic training, considerable manipulative power may be obtained.

The circulation is feeble, and whatever advance is made intellectually in the summer, some amount of retrogression may be expected in the winter. Their mental and physical capabilities are, in fact, **directly** as the temperature.

The improvement which training effects in them is greatly in excess of what would be predicated if one did not know the characteristics of the type. The life expectancy, however, is far below the average, and the tendency is to the tuberculosis, which I believe to be the hereditary origin of the degeneracy.

Apart from the practical bearing of this attempt at an ethnic classification, considerable philosophical interest attaches to it. The tendency in the present day is to reject the opinion that the various races are merely varieties of the human family having a common origin, and to insist that climatic, or other influences, are insufficient to account for the different types of man. Here, however, we have examples of retrogression, or at all events, of departure from one type and the assumption of the characteristics of another. If these great

racial divisions are fixed and definite, how comes it that disease is able to break down the barrier, and to simulate so closely the features of the members of another division. I cannot but think that the observations which I have recorded, are indications that the differences in the races are not specific but variable.

These examples of the result of degeneracy among mankind, appear to me to furnish some arguments in favour of the unity of the human species."

Antes mesmo de J.L. Down, Juan Esquirol em 1838 (apud Pueschel,1991), descreveu um presumível caso de SD. Em 1866, Seguin relata uma criança provavelmente portadora de SD, definindo-a como portadora de Idiotia Furfurária. Em 1866, Duncan (apud Pueschel,1991) descreve uma menina com "cabeça pequena e redonda, olhos lembrando os dos chineses, língua ampla e protusa e que conhecia algumas palavras" .

A descrição de J.L. Down foi muito mais clara e até hoje caracteriza os pontos cardinais da SD. Antes mesmo de publicações de relatos, há sugestões na literatura de prováveis casos, por exemplo, no quadro de Sir Joshua Reynolds (pintado em 1773 e intitulado "Lady Cockburn y sus hijos"), que mostra o menino com traços faciais geralmente observados nos portadores de SD (Pueschel, 1991A). Apesar disto, não há nenhum documento descrito do relato de portadores de SD, antes do século passado.

Após a caracterização física oferecendo uma adequada condição de distinção da síndrome por observações eminentemente clínicas, a descrição da expressão fenotípica vem sendo ampliada.

A determinação etiológica da SD foi realizada a partir da padronização do estudo em citogenética humana (Tjio e Levan, apud Nora ,1991) que possibilitou por sua vez Jerome Lejeune (apud Mustacchi, 1990) a perceber que os portadores do até então conhecido como mongolismo, ao invés de possuírem 46 cromossomos agrupados em 23 pares, tinham 47 cromossomos, identificando o cromossomo extra como cromossomo do par 21.

O cromossomo 21 representa 1.5% do genoma humano, mede aproximadamente 50 Mb, podendo conter de 500 a 2000 loci gênicos, dos quais menos de 50 são conhecidos. O mapeamento do cromossomo 21 tem sido comparado à estrutura do cromossomo 16 no camundongo MMU16(Davisson,1993). Esta linhagem que apresenta trissomia do cromossomo 16 tem expressões fenotípicas comparáveis aos dos indivíduos portadores de SD (Figura 1 e 2) (Davisson,1993).

Segundo Koremberg (1991) o cromossomo 21 é o menor dos cromossomos humanos e tem sido sujeito de interesse pela sua cópia extra existente nos portadores de SD, considerando-se também que há importantes genes identificados em indivíduos com anomalias de regiões deste cromossomo (Figura 3), facilitando

a correlação genótipo/fenótipo, como por exemplo, comprometimento intelectual, risco de cardiopatias congênitas, leucemias e doença de Alzheimer (Figura 4).

1.1.2 EPIDEMIOLOGIA

A SD é a mais frequente das cromossomopatias que sobrevivem ao período gestacional. Provavelmente 50% dos fetos portadores de cromossomopatias são abortados espontaneamente, sendo 25% certamente portadores de trissomias ((A)Muller e Young,1995).

A SD ainda permanece como a mais frequente patologia cromossômica, juntamente com a Síndrome do Sítio Frágil do cromossomo X (FRAXA) (Mustacchi,1990). A SD ocorre em cerca de 1 em cada 600 a 800 nascimentos vivos, havendo referências de 1/350 ((A)Mustacchi e Rozzone,1990). A maior incidência de SD ocorre na prole de pais cuja faixa etária está acima da 3ª década (Tabela I). No entanto há também um aumento em sua frequência na população mais jovem, já que mães jovens são mais prolíficas (A)Selikowitz,1990).

Uma das dificuldades de estudo epidemiológico em SD está vinculada à imprecisa determinação do diagnóstico ao nascimento. Por exemplo : no período de 1965 a 1974 em Minesota (USA) somente 48% das crianças portadoras da SD foram confirmadas ao nascimento (Thuline , 1987 e Venters,1976).

Estudando-se as cromossomopatias humanas, principalmente quando são abordadas aquelas relacionadas a "não-disjunção"(fenômeno em que não ocorre a segregação dos cromossomos homólogos na 1ª divisão meiótica, ou das 2 cromátides irmãs na 2ª divisão meiótica ou mitose) ((B)Mustacchi e Rozzone,

1990), observa-se íntima relação do aumento da frequência dos nascimentos dos indivíduos portadores de SD com um progressivo aumento da faixa etária materna, elevando o risco de uma gestação para SD progressivamente à faixa etária materna crescente (tabela I).

Existe uma correlação entre idade materna e frequência de trissomia do cromossomo 21 ao nascimento (tabela I), e nos diagnósticos por amniocentese realizados nas mesmas faixas etárias maternas (Nyberg et.al.,1990).

I.1.3 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

PRÉ-NATAL

A Síndrome de Down tem sido a patologia genética que mais tem contribuído para o desenvolvimento do diagnóstico pré-natal utilizando-se da análise da bioquímica sérica, da análise do líquido amniótico, de estudo citogenético, da genética molecular e do diagnóstico por imagem.

Suas principais indicações são :

- idade dos genitores avançada
- alterações estruturais cromossômicas equilibradas nos genitores, irmandade com aberrações cromossômicas numéricas ou estruturais
- reconhecimento de comprometimentos gênicos com manifestações laboratoriais e/ou ultrassonográficas
- condições diagnosticadas por DNA recombinante
- determinação e avaliação de dismorfologias

As principais técnicas utilizadas são :

- **ULTRASSOM MORFOLÓGICO FETAL** - trata-se de uma condição de triagem diagnóstica que avalia principalmente a integridade dos sistemas nervoso, cardíaco, urinário, digestivo e osteo-articular (Mustacchi e Rozzone,1990); podendo ter os seguintes sinais sugestivos de feto com SD :

- membros curtos
- pescoço curto e largo (higroma cístico, pele redundante no pescoço e translucência transnucal)
- braquicefalia
- ponte nasal baixa
- cardiopatia
- atresia duodenal
- dedos grossos e curtos (prega simiesca, hipoplasia da 2ª falange do 5º dedo)
- encurtamento femural
- espaço aumentado entre halux e artelhos

• **TESTE TRIPLO DE RISCO FETAL** - Avaliação bioquímica baseada na idade materna, relacionando-a com dosagem sérica materna de hormônio gonadotrófico (HCG), estradiol livre (uE3), e alfa1fetoproteína (AFP) . Pode-se evidenciar em gestações com feto portador de SD a redução em cerca de 70% da concentração sérica materna de AFP assim como no líquido amniótico, em relação a gestações de fetos normais. Provavelmente a causa dessa redução é induzida por uma molécula de AFP alterada, ou modificações da sua propriedade de transporte, ou mesmo redução de sua própria síntese a nível da transcrição do RNA mensageiro da AFP hepática, comparados entre feto abortados com SD e normais (Oury,1995, Kronquist et.al.,1990, Wald,1988).

O HCG é um importante marcador sérico da SD resultando de distintas subunidades alfa e beta produzidas por diferentes células placentárias. Durante o segundo trimestre gestacional o betaHCG diminui e a fração alfaHCG aumenta, considerando-se a subunidade livre de betaHCG a mais específica para SD.

O estradiol é derivado do sulfato deidroepiandrosterona (DHEAS), que é produzido nas adrenais fetais e convertido em 16 alfa hidróxi-DHEAS no fígado fetal e metabolizado na placenta. O estradiol sérico materno total é o menor dos marcadores por ter também produção fetal.

Esta análise chega a propor risco de gestação portadora de SD quando existe uma baixa concentração de AFP + elevada concentração de HCG + baixa concentração de uE3 (Wald,1988 e 1996, Knight,1992, Cuckle,1992).

- **QUANTIFICAÇÃO DA SUPEROXIDODESMUTASE (SOD1)** por imuno-ensaio-enzimático em eritrócitos de fetos com risco de SD. Esta análise pode ser realizada por punção da via umbilical fetal (cordocentese), revelando-se elevada nesses pacientes. Tal dosagem é eficiente para confirmar feto portador de SD com margem de acerto entre 70 a 90% (Porstmann et.al.,1991), caracterizando no cromossomo 21 o efeito da dosagem extra deste gene alocado (Darnule,1990). A determinação desta e de outras enzimas em células fetais circulantes em sangue materno, pode ser a forma mais precoce e de melhor resolubilidade diagnóstica de feto portador de SD (Wald,1996, Oury,1995).

- **BIÓPSIA DE VILOCORIAL** - descrito em 1968 na Escandinávia por Mohr (apud Oury,1995), podendo ser realizada por via transabdominal ou transcervical via vaginal entre a 7ª e a 9ª semana . A principal vantagem deste método é a possibilidade do estudo citogenético, havendo porém dificuldade de interpretação na definição de erros inatos do metabolismo (Oury,1995). Tal procedimento pode levar a sangramentos imediatamente após o exame, entre 15 e 40% dos casos, lesões cervicais, raramente abortos, câimbras abdominais, hematomas, podendo ocorrer risco de infecção fetal e uterina levando ao aborto espontâneo. O risco de aborto espontâneo após este exame sem infecção varia entre 1 e 3% (Oury,1995).
- **CORDOCENTESE** - além da já referida dosagem da SOD1 considerada eficiente para confirmar feto portador de SD (Porstmann et.al.,1991), pode ser realizado o exame citogenético, dosagens séricas fetais de eventuais substratos bioquímicos (como por exemplo 21 hidroxilase e metabólitos estrogênicos) (Boué e Muller,1995). Sua principal desvantagem implica na necessidade de excelente experiência na micro-punção do cordão umbilical fetal e no momento tardio da realização deste (Oury,1995).
- **Dosagem da Beta-glico-proteína específica da gravidez (SP1)** que é uma proteína sinciotrofoblástica, detectada no sangue materno e no líquido amniótico até a 34ª semana gestacional. Esta proteína pode ser detectada no líquido

amniótico a partir da 10ª semana, sendo demonstrada a baixa concentração de SP1 em fetos com SD antes da 19ª semana (Kelly et.al.,1994).

- **AMNIOCENTESE** : descrita na sua forma clássica em 1960 e progressivamente aprimorada. Pode ser colhida prematuramente, a partir da 12ª semana, que oferece adequadas condições para análises citogenéticas atingindo melhor sucesso técnico na 16ª semana. Tal técnica possibilita diagnóstico de erros metabólicos por alteração da biossíntese enzimática principalmente da 21 hidroxilase, acidemia metil-malônica, argino-succinúria, acidemia propiônica, mucopolissacaridose, citrulinemia e outros ((A) Mustacchi e Rozone,1990). Sua melhor indicação é na 16ª semana, e o maior risco é a isoimunização materno-fetal que pode ocorrer de 3% a 12% (Oury,1995).
- **FETOSCOPIA** - exame realizado principalmente para avaliar parâmetros dismórficos que podem passar despercebidos no ultrassom morfológico-fetal tais como alterações tegumentares (Oury,1995).

EM RECÉM-NASCIDOS

O reconhecimento clínico da SD no neonato é difícil em certas circunstâncias, quando um edema periorbitário bilateral, uma bossa sero-sanguinolenta ou o aspecto pletórico (ou edemaciado) podem desviar a atenção

do médico. A hipotonia muscular e a diminuição do reflexo de Moro encontram-se em 80% a 85% dos casos, tais sinais são indicativos de imaturidade do sistema nervoso central, podendo ocorrer em prematuros sem SD ((A)Mustacchi e Rozzone,1990).

Para dirimir essas dificuldades, vários autores analisaram grupos de portadores da SD e designaram os sinais mais importantes para o diagnóstico no recém-nato. Hall, em 1966/64 (apud (A) Mustacchi e Rozzone,1990) aponta dez sinais de fácil verificação como cardinais por ocorrerem em mais de 40% dos afetados. São os seguintes, com suas respectivas incidências:

• ausência do reflexo de Moro	85%
• hipotonia muscular generalizada	80%
• face achatada	90%
• fenda palpebral oblíqua	80%
• orelhas displásicas: (pequenas, com rotação, implantação ou forma anômala)	60%
• pele abundante no pescoço	80%
• prega palmar transversa única	45%
• hiperelasticidade articular	80%
• pelve displásica	70%
• displasia da falange média do quinto dedo	60%

Na amostra estudada desse autor, 87 % dos pacientes apresentaram 6 ou mais dentre esses 10 sinais clínicos, o que permitiu que se alcançasse 6 sinais cardinais associados a sinais secundários.

Entre outros autores, Mello da Silva (apud (A)Mustacchi e Rozzone), após um estudo prospectivo de 19 recém-natos portadores de SD, escolheu 7 sinais como cardinais. São eles, com suas respectivas frequências:

• hipotonia muscular	90,9%
• prega palmar transversa única (uni ou bilateral)	59%
• prega única no quinto dedo (uni ou bilateral)	18,1%
• sulco entre o hálux e o segundo artelho (uni ou bilateral)	77,2%
• pele abundante no pescoço	82%
• fenda palpebral oblíqua	100%
• face achatada	86,3%

Cada um desses sinais (exceto a prega única do quinto dedo) ocorre em mais de 45% dos afetados. Conclui o autor que a existência de 3 ou mais sinais desses 7 sinais cardinais em um recém-nato indica necessariamente uma investigação mais cuidadosa, para a qual ele selecionou 5 outros sinais auxiliares, que são os seguintes, com suas frequências:

• epicanto	68%
• micrognatia	90%

• nariz pequeno e/ou ponte nasal achatada	86%
• hiperelasticidade articular	81%
• orelhas displásicas	81%

A frequência de sinais clínicos em diferentes faixas etárias, a saber, de 15 dias a 1 ano, de 1 a 5 anos e acima de 5 anos foram estudadas e observou-se que os seguintes sinais se atenuaram ou tenderam a desaparecer : hipotonia muscular, língua protuída, pele abundante no pescoço e diástase dos músculos retos do abdome ((A)Mustacchi e Rozzone,1990). Outros sinais tornam-se mais frequentes com a idade, como língua fissurada, braquidactilia (mais evidente), fronte enrugada e pés pequenos ((A)Mustacchi e Rozzone,1990) (Turkel apud (A) Pueschel,1992).

Os sinais que permanecem estáveis são os seguintes : fenda palpebral oblíqua, palato ogival, manchas de Brushfield (alterações multifocais de pigmentação na íris), orelhas displásicas, pênis pequeno, criptorquidia e hipotonia, além dos sinais dermatoglíficos, (palmares, plantares, digitais , além da prega palmar transversa única e sulco entre o hálux e o 2º artelho) que são determinados pelo índice de Walker (Walker apud (A)Mustacchi e Rozzone,1990). Observa-se também alterações específicas como indicadores em 95% dos pacientes com suspeita de SD, com 99% de confiabilidade (Rex et.al.,1982).

ASPECTOS CLÍNICOS DA SÍNDROME DE DOWN

A) Atraso do desenvolvimento pré e pós natal, com peso e estatura geralmente baixos ao nascer. Em relação ao desenvolvimento pós-natal, o atraso é mais evidente a partir do sexto mês de vida (Mustacchi,1995, (A)Selikowitz,1990, Pueschel,1995).

B) Baixa estatura; a altura média dos adultos afetados é de 154 cm para homens e 144 cm para mulheres, chegando a atingir estatura de 1,75 m .

C) Frouxidão ligamentar.

D) Hipotonia muscular : classicamente é descrita na literatura, a hipotonia dos músculos esqueléticos estriados no grupo Down, relacionada ao retardo no desenvolvimento motor e às hérnias umbilicais e inguinais, além das diástases dos músculos retos abdominais. O mesmo tipo de repercussão ocorre nos aparelhos que representam musculatura lisa, como na árvore tráqueo brônquica em que a hipotonia da musculatura lisa diminui o potencial bronco-espástico, determinando a menor frequência de asma brônquica na SD. É nessa musculatura que se apóia o epitélio pseudo-estratificado cilíndrico ciliado, que vibra, produzindo o movimento do muco gerado pelas células caliciformes. O muco tem funções de umidificação, filtro, aquecimento e defesa imunológica. Uma provável diminuição das vibrações ciliares pode decorrer da hipotonia da musculatura lisa, caracterizando uma alteração na inter-relação do conjunto

epitélio respiratório e sua musculatura, favorecendo um acúmulo de secreção, e produzindo meio adequado, por estase, para a proliferação bacteriana

(Mustacchi e Rozzone,1990).

Há evidências de casos de hipoplasia pulmonar, hipertensão pulmonar, com ou sem CPCg e apnéia de sono; esta última podendo estar vinculada a um maciso-facial hipoplásico (Fischer-Brandies,1988) incluindo estenose de coana, hipoplasia mandibular, alterações das dimensões da cavidade oral e pseudomacroglossia com hiperplasia do sistema linfóide e a hipotonia laringo-faríngea, comumente contribui para este tipo de comprometimento. Estes fatores quando associados a infecções sofrem repercussões das alterações imunitárias (Lockitch,1989), tais como deficiência tímica, diminuição de células T (Levin,1975), disfunções de células "Killer", deficiência dos subclones de IgG (Avanzini,1988), diminuição de células fagocíticas quimioluminescentes com um comprometimento envolvendo o zinco (Lockitch,1989), baixa resposta à antígenos polissacarídicos (Nurmi,1982), diminuição da produção da interleucina 2 e alteração das moléculas de adesão (O'Sullivan,1994).

ASPECTOS ESPECÍFICOS EM SÍNDROME DE DOWN

- **SISTEMA CARDÍACO** - Em 1894 Garrod (apud Marino,1992) fez a primeira descrição de CPCg em um indivíduo portador de SD. Uma em cada vinte crianças

que nascem com defeito cardíaco tem trissomia do cromossomo 21, comparado com 0,3 % do evento em crianças sem cromossomopatia.

A mal formação cardiovascular encontra-se presente em cerca de 40% das crianças afetadas com esta síndrome. O defeito do canal atrioventricular comparece com 43%; a comunicação interventricular, com 32%, 10 % tem comunicação interatrial tipo fossa oval, 6 % com tetralogia de Fallot, 5% com persistência do canal arterial, cabendo 4 % a outros tipos de malformações menos frequentes (Marino,1992).

Há uma forte associação entre defeito septal ventricular e trissomia do 21, o que não é observado nas outras anormalidades cromossômicas. Este fato leva à especulação de que alguma importante função, no crescimento ou na aderência no coxim endocárdio, é determinada pelos genes do cromossomo 21 (Marino,1992, Silva,1990).

- **SISTEMA OSTEOARTICULAR** - Os ângulos acetabular e ilíaco apresentam-se diminuídos ao exame radiológico em pacientes portadores de SD. Displasia acetabular é encontrada em 60% a 70% dos casos; instabilidade rótulo-femural em 12% dos casos, dos quais cerca de 50% têm manifestações de deslocamentos gerando quadros de luxações que têm indicação cirúrgica. Em uma amostra de 16 pacientes a correção clínica com adequada evolução ambulatorial ocorreu em 86% dos casos (Mendez, 1988).

Em 1963, Spitzer e colaboradores relataram o deslocamento anterior da 1ª vértebra cervical (atlas) sobre a 2ª (áxis) em portadores de aberrações cromossômicas do 21 (Spitzer apud (A)Mustacchi e Rozzone,1990).

• SISTEMA ENDÓCRINO-METABÓLICO - No sistema endócrino a tireóide é o órgão que vem sendo alvo de melhores estudos. Willians em 1971 discutia provável etiologia auto-imune com encontro de anticorpos específicos tireoidianos nos portadores de SD e em suas mães (Willians apud (B)Mustacchi e Rozzone,1990 e Nalin,1975).

Lejeune (1988) propõe a correlação do metabolismo dos monocarbonos ao comprometimento mental e fenômenos vinculados a hipotireoidismo em SD, além de definir alterações de sensibilidade deste mesmo grupo ao metotrexate e à atropina. (Wark ,1983 , Peeters et.al.,1987, Garré et.al.,1987).

A alteração da função tireoidiana poderia estar vinculada ao desenvolvimento anômalo da glândula, resultando em infiltrado linfocitário, inflamatório, quadro sugestivo de atividade de desordem auto-imune correlacionado com deficiência do sistema dos linfócitos T (McCulloh, Murdoch, e Jarilla, apud (B)Mustacchi e Rozzone,1990).

Em 40 casos de crianças entre 2 meses e 14 anos avaliados endocrinologicamente, 25 apresentaram quadro laboratorial compatível com hipotireoidismo (62,5%) (Mustacchi et.al.,1989) ; enquanto Friedman e

colaboradores evidenciam a frequência de disfunções tireoidianas entre 2% a 63% nos indivíduos portadores de SD (Friedman apud Pueschel e Bier, 1992).

Por existir evidências de que o timo em SD tem uma involução vinculada ao zinco, Napolitano tentou correlacionar o hipotireoidismo à deficiência de zinco que foi encontrada na população com SD por Milunsky, Hackley e Astet (Napolitano apud Pueschel e Bier, 1992) e esta hipótese pode ter um embasamento devido à normalização do eixo hipofisário-tireoidiano se restabelecer com complementação de zinco nesta população de SD com hipotireoidismo.

Outras manifestações endocrinológicas estão vinculadas a manifestações do comprometimento da glândula pituitária apresentando alteração da secreção do hormônio de crescimento, deficiência adrenal em cerca de 50%, alterações vinculadas aos hormônios gonadais em 27% com criptorquidia e por apresentarem um eixo pituitário-gonadal aparentemente normal, muito provavelmente devem ter suas funções gonadais preservadas. As mulheres apresentam ciclo menstrual regular, variando entre 22 e 33 dias com período menstrual por volta de 4 dias, havendo várias referências de fertilidade (Pueschel e Bier, 1992).

As evidências de manifestações de "diabetes mellitus" tipo 1, doença de Graves, doença celíaca, falência adrenal, hipoparatireoidismo, hepatite crônica ativa, tireoidite de Hashimoto, tireoidite linfocítica crônica, "alopecia areata" e vitiligo convergem na fundamentação do componente auto-imune significativo na

relação do gene HLA e de SD, gene esse que está localizado no braço curto do cromossomo 6 ((A) Mustacchi e Rozzone, 1990).

Hábitos nutricionais definidos por erros dietéticos são o principal fator do desenvolvimento de obesidade nesta população (Chad et.al., 1990). A concentração do colesterol foi significativamente baixa e a da Beta-lipoproteína significativamente alta na população com SD, achado este associado a alto risco de arteriosclerose prematura, que estranhamente não são evidenciados em SD (Dorner et.al., 1984). Provavelmente a falta deste comprometimento possa ser explicado devido a estes pacientes falecerem antes de que se possa detectar a arteriosclerose. Zamorano et.al. (1991) descrevem "locus" na região 21q11 - qter que codifica informação para receptores de lipoproteínas de baixa densidade provavelmente atuando como controlador do metabolismo lipídico.

Estudos "pós-mortem" enfatizam a ausência de ateromas e menor incidência de arteriosclerose em pacientes com SD em relação a população normal (Pueschel e Bier, 1992).

O encontro de baixa concentração de selênio em pacientes portadores de SD (Neve et.al., 1983) foi descrito como relacionado a alterações da atividade glutathione-peroxidase eritrocitária podendo portanto existir um vínculo com as propriedades nutricionais e antioxidantes eventualmente relacionados ao envelhecimento prematuro e quadros específicos de demência, motivo pelo qual Annerén (1989) sugere suplementação de selênio nesses indivíduos. Além

disso, Storm (1990) descreve hipercarotenemia, correlacionada com proteção à agressão oxidativa as células em SD.

Os indivíduos portadores de SD habitualmente já apresentam uma deficiência ponderoestatural pré-natal que continua até por volta dos 5 anos (Cronk,1978), permanecendo no 2º DP com relação aos não-portadores de SD. Por apresentarem a massa corporal pequena e crescimento menor do que as crianças "normais ", os pacientes de SD requerem menos calorias e nutrientes para o seu metabolismo energético, ocorrendo obesidade em adolescentes quando consomem similar quantidade energética que uma criança "normal" na mesma faixa etária (Held e Mahan, 1978).

A velocidade de ganho ponderal é deficiente entre 6º e 18º mês de idade, resultando em desníveis de 22% da expectativa da população "normal". O ganho estatural é melhorado após correção cirúrgica da eventual cardiopatia, e com adequada orientação e nutrição (Hamill et.al.,1979).

• SISTEMA HEMATOLÓGICO - Os portadores de SD podem apresentar qualquer tipo de comprometimento dos componentes hematopoiéticos, no entanto, quatro são as anormalidades mais específicas deste grupo. A primeira delas é a mielo-displasia transitória na infância (Weinberg e Weinstein apud Lubin,1992). A segunda é a macrocitose eritrocítica (Akin apud Lubin,1992 e Eastman e Jancar apud Lubin,1992). A terceira é o aumento da suscetibilidade à leucemia (Kalwinsky et.al. ; Mitelman et.al. ; Robinson et.al. apud Lubin,1992). A quarta

é o aumento da suscetibilidade à leucemia megacariocítica aguda (Suda e Zipusky apud Lubin,1992).

A policitemia ocorre com relativa frequência principalmente pela cardiopatia ou por problemas respiratórios acarretando hipoxemia quando o estímulo da eritropoiese é estabelecido (Miller et.al.,1983).

É comum o encontro de macrocitose que acontece em cerca de 65% dos portadores de SD , quando deve ser feito o diagnóstico diferencial com : doença hepática crônica, hipotireodismo, deficiência de ácido fólico, deficiência de vitamina B12, anemias hemolíticas, displasias medulares, toxicidade por anticonvulsivantes e hiperhidratação celular (Roizen e Amarose, Wachtel e Pueschel apud Lubin,1992).

Podem ocorrer transformações malignas em células progenitoras plaquetárias (megacariocíticas) sendo que a trombocitopenia pode ser encontrada nos recém-nascidos com SD devendo ser diferenciada da mesma situação em CPCg ou coagulação intravascular disseminada, e necessariamente excluída a possibilidade de mielo displasia ou leucemia congênita. (Pochedly e Ente apud Lubin,1992). A situação oposta, definida como trombocitose, é frequentemente associada à uma desordem transitória mieloproliferativa (Miller apud Lubin ,1992).

As anormalidades dos granulócitos se caracterizam pela evidente suscetibilidade a agentes infecciosos virais e bacterianos que decrescem com a idade e aparentemente está envolvida com defeitos de fagocitose e atividade

bactericida (Melmann apud Lubin,1992). Uma das principais enzimas conversoras intraeritrocitária é a SOD1, que tem sua concentração intraeritrocitária aumentada em 50% em portadores de SD em relação aos eritrócitos de indivíduos normais (Crosti et.al. apud Lubin,1992, McCord e Fridovich 1969, e Pantelakis et.al.,1970).

O excesso da atividade da SOD1 tem sido implicado como um dos principais fatores da alteração bactericida dos granulócitos em SD (Annerén e Bjorksten apud Lubin,1992). A SOD1 é uma enzima que tem um importante papel na resposta da ingestão bacteriana pelos granulócitos. Seria de se esperar que o excesso de produção da SOD1 fosse benéfico, no entanto, o excesso da atividade da superoxidodesmutase decresce a concentração intracelular do ânion superóxido e esse desequilíbrio pode influir com fatores de defesa intracelular à determinados patógenos (Scott et.al.apud Lubin,1992). Estudos avaliando a função granulocítica em pessoas com SD revelaram algumas similaridades com a função granulocíticas de Doença Granulomatosa Crônica (Curnute et.al. apud Lubin,1992). Incluindo baixos níveis de ânion superóxido comprometendo a ingestão bacteriana. Desta forma pode ser desenvolvido maior potencial de infecções por "*Staphylococcus aureus*" e "*Candida albicans*".

Assim como a SOD1, a atividade da glutational peroxidase também está significativamente elevada nesta população, bem como nos pacientes com doença de Alzheimer (Annerén et.al.,1986). Como ambas as enzimas eritrocitárias estão

intimamente envolvidas com radicais superóxidos e peróxidos de hidrogênio, sua alteração pode gerar danos e envelhecimento celular além de doenças degenerativas (Warner,1994, Wisniewski et.al.,1985). Estas alterações são relacionadas a significativa elevação dos processos de consumo de oxigênio vinculados a SD e doença de Alzheimer (DA) (Percy et.al.,1990); além da elevação da peroxidação lipídica descrita em cérebros de fetos portadores de trissomia do cromossomo 21 (similar ao caracterizado no modelo animal de camundongo com trissomia do 16) (Annerén et.al.,1987).

- SISTEMA NEUROLÓGICO - Apesar de se saber que o peso da massa encefálica de portadores de SD ao nascimento é praticamente normal, durante a infância ele somente atinge $\frac{3}{4}$ do seu peso esperado (Schapiro et.al.,1989), indicando plasticidade ou velocidade de maturação neuronal reduzida e limitadas. É observada também uma configuração caracterizada por lobos frontais pequenos, lobos occipitais encurtados, redução secundária dos sulcos e cerebelo pequeno (Benda,1971 e Crome,1966 apud Florez,1992).

Tanto o desenvolvimento neuronal como o dos dendritos chegam a atingir uma importante redução quanto ao número e quanto ao volume, o que aparentemente sugere uma parada da plasticidade deste sistema com degeneração e progressiva formação de placas senis. O principal componente destas placas proteicas é um aminoácido peptídeo amiloidogênico Beta/A4. Este

elemento é derivado da proteína precursora beta amilóide (APP) encontrada na Doença de Alzheimer (Neve et.al.,1990).; porém com a atividade normal dos marcadores enzimáticos colinérgicos, acetilcolintransferase e acetilcolinesterase, que são neuro-transmissores sinápticos (Pearlson et.al.,1990).

Com o progredir da idade ocorrem alterações específicas com decréscimo dos marcadores colinérgicos e nor-adrenérgicos que são vistos tanto em SD como na Doença de Alzheimer (Yates et.al.,1983, Sacks et.al.,1989). Uma vez que os neurônios colinérgicos da parte anterior da base do cérebro parecem estar ligados ao aprendizado e memória, sua degeneração pode ter um papel na perda da memória da DA, esta última ocorrendo de 15% a 51% da população com SD (Franceschi, 1990); também encontrada no modelo animal da trissomia do cromossomo 21 humano que é expresso pela trissomia do cromossomo 16 do camundongo MMU16 (Holtzman et.al.,1991).

A patogênese do comprometimento intelectual na SD foi relacionada com o metabolismo de monocarbonos, efeitos bioquímicos da hiperdosagem da SOD1, da CBS, S100 betaproteína, fosfofrutokinase (PFKL) , disfunções tireoidianas com elevação de TSH e redução de rT3 (T3 reverso), e síntese de purinas, no sistema nervoso central (Lejeune,1991 A e B).

Cerca de 8,1% dos portadores de SD apresentam distúrbios convulsivos, dos quais 40% se manifestam antes do 1º ano de idade com quadros de espasmos infantis tônico-clônicos além de mioclônicos (Pueschel et.al.,1991).

Tangye e outros (1979) observaram eletroencefalograma (EEG) normal em SD, mesmo na população com manifestações epiléticas (nestes últimos 72% apresentavam anormalidade de EEG com expressões de distúrbios corticais difusas). Aparentemente os quadros epiléticos são mais comuns nos portadores de SD com CPCg.

- SISTEMA OTORRINOLARINGOLÓGICO - As obstruções de vias aéreas superiores são progressivamente reconhecidas nas crianças portadores de SD, e isto ocorre devido às principais bases anatomofisiológicas dos desvios fenotípicos do trato respiratório alto e baixo. A predisposição à hipoventilação está necessariamente vinculada à hipotonia e relacionada com, por exemplo, rinorréias crônicas (de caráter infeccioso ou alérgico) e desenvolvimento anômalo do maciço crânio-facial, acarretando obstruções do oronasofaringe (Rey e Birman, 1990).

Cêrca de 50% dos portadores de SD apresentam este tipo de obstrução de vias aéreas superiores. Em 90% deles, esta se associa à hipoxemia gerando desconforto e incordenação dos movimentos respiratórios, podendo ocorrer completa obstrução alta, requerendo então intervenções (Southall, 1987).

Várias podem ser as causas vinculadas às síndromes hipóxicas nos portadores de SD. Além das CPCg, que podem ser severas, temos a desproporção do rinofaringe aliada à frequente hipertrofia do sistema linfóide, mais o aumento das adenóides e das amígdalas como causa de situações

produtoras de distúrbios e apnéias do sono (Philips et.al.1988, Wajnsztein et.al.,1993).

A deficiência auditiva têm sido negligenciada pelos clínicos, principalmente em se tratando deste comprometimento na população de lactentes, com diagnóstico assessorio de deficiências com comprometimento intelectual por fatores genéticos tais como SD (Balkany,1979). As otites médias recidivantes são sem dúvida nenhuma a maior causa da hipoacusia, evidentemente associada à maior frequência de anormalidades anatomo-fisiológicas dos órgãos do sistema otorrinolaringológico encontrados na Síndrome de Down. Estas anomalias compreendem pavilhão auricular e conduto auditivo externo menores do que o normal, mal-formação dos ossículos do ouvido médio, encurtamento das espirais cocleares, desordens vestibulares, diferenças nos receptores neurosensoriais otológicos evidenciadas após estimulações do VIII par craniano por reduzida e incompleta mielinização dessas estruturas (Folsom,1983, Widen,1987).

Pacientes portadores de Síndrome de Down apresentam alterações a nível sensorial auditivo, quando investigados audiológicamente através de "Audiometria de respostas elétricas evocadas de Tronco Cerebral " (B.E.R.A., "brainstem evoked response audiometry"). O "BERA" consiste na pesquisa dos potenciais auditivos evocados nos diversos pontos da via auditiva ao longo do Tronco Cerebral. São estes potenciais que, evidenciados em ondas registradas,

apresentam latências aumentadas em SD. Consequentemente pela perda neurossensorial, ocorre potencialmente uma dificuldade de linguagem, que obviamente já sofre limites pelas alterações dismorfogenéticas do maciço facial da SD, e especialmente pelo intrínseco comprometimento intelectual próprio da Síndrome .

- SISTEMA GASTROINTESTINAL - as anomalias do trato digestivo da SD têm uma ocorrência importante. Cerca de 3% a 7,5% apresentam atresia duodenal que em 65 % dos casos se associa à obstrução jejunal ou ileal, podendo ocorrer também atresias digestivas altas com ou sem fístulas traqueoesofagianas, Doença de Hirshprung (aganglionose em 2% de SD), ânus imperfurado, estenose do piloro, pâncreas anular, diafragma intraduodenal, vícios de rotação e colecistolitíase ((A) Mustacchi e Rozzone,1990).

I.II - COLELITÍASE

I.II.1 - CARACTERIZAÇÃO

A colelitíase ou cálculo de vesícula biliar (CVB) é um comprometimento raro na faixa etária pediátrica e em adultos jovens (Pokorny,1984, Schirmer,1989, Gutierrez,1990, Pollina,1992), sendo de cerca de 1/460 a relação de criança/adulto para doenças biliares (Dunn,1992). A primeira descrição em criança foi publicada por Gibson em 1722 (apud Ulin, 1952), em autópsia de um jovem de 12 anos. Em 1928 Potter descreveu seu primeiro caso em portador de SD, quando reviu 224 casos de colecistopatia litiásica (Soderlund,1962, Potter,1928). Ulin et.al. em 1952 fizeram uma coletânea da literatura dos casos até então descritos, com suas manifestações.

A exata frequência dessa patologia na faixa etária infantil não é ainda conhecida com precisão, sendo estimada entre 1 a 7 por 10,000 admissões hospitalares em menores de 17 anos. Em uma triagem ultrassonográfica de 6000 pacientes foram encontrados dois recém-nascidos (RNs) com CVB. Em exames pós morte, a identificação de colecistolitíase ocorreu em 0,28% em crianças, comparando com 11,6% de adultos maiores que 21 anos de idade. (Mahmoud,1991 e Gyorgy,1995). Os aspectos etiológicos da CVB estão distribuídos na tabela II. Considerando que existe maior relação entre a etiologia da CVB e a ocorrência de doenças hemolíticas, principalmente anemia

falsiforme, a tabela III caracteriza a frequência do evento CVB em diferentes populações portadoras de HbSS.

A despeito do incremento do diagnóstico de CVB na faixa etária pediátrica durante a última década, esta frequência é atribuída à condição da metodologia diagnóstica, associada a melhores determinações laboratoriais, diagnóstico por imagem, e conhecimento das patologias ou condições litogênicas.

A colelitíase em crianças prematuras ou diagnosticadas no período neonatal é extremamente rara, e correlacionada a patologias graves : displasias (Figueroa-Colon,1990) mal formação do tubo digestivo (Gutierrez,1990), uso prolongado do diurético furozemide (Randall,1992), nefrolitíase e nutrição parenteral prolongada (Debray,1993). Quando correlacionada aos três últimos tópicos, a literatura é concordante no que diz respeito à ausência de sintomas, sugerindo inclusive o desaparecimento dos cálculos espontaneamente, gerando discordância nas propostas de conduta, particularmente nesta faixa etária (Gallia,1991, Blickman,1991).

Das colelitíases avaliadas e operadas, somente 6,8% comprometem indivíduos com faixa etária entre 17 e 19 anos de idade, sendo a incidência no sexo feminino de 80% dos casos, resultando numa proporção de quatro para um (4:1) (Mendes,1991).

Em um período de 10 anos no "Children's Hospital of Buffalo" (N.Y.) foram avaliados 50 casos de crianças com colelitíase, 21 do sexo masculino e 29 do sexo feminino, todos sintomáticos e 10 sem diagnóstico etiológico definido. O diagnóstico mais frequente ocorreu em pacientes com idade acima de 15 anos e somente 16% (8) ocorreram entre 1 e 5 anos, sendo 5 deles assintomáticos, cujos diagnósticos foram feitos acidentalmente por ultrassonografia na investigação de infecção do trato urinário recorrente. A decisão terapêutica conservadora ou cirúrgica teve correlação com a gravidade da sintomatologia (Reif,1991).

I.II.2 - PROCEDIMENTOS TERAPÊUTICOS

A escolha do tratamento dos cálculos de vesícula biliar tem sido até recentemente a colecistectomia clássica. Dez anos de experiência mundial demonstraram que o ácido quenodeoxicólico (CDCA) é capaz de efetuar a dissolução de cálculos vesiculares em 50 a 70% dos pacientes. Após 3 anos esse índice de sucesso na dissolução dos cálculos está relacionado com a redução na saturação do colesterol biliar, que compõem o cálculo (Tangedahl,1979). A dose sugerida do CDCA é de aproximadamente 15 mg por quilo peso corporal ao dia, podendo ser necessária dose de 20 mg por quilo, antes de se concluir que os cálculos vesiculares são refratários à terapêutica com ácidos biliares. Na maioria dos estudos controlados administra-se o medicamento em doses fracionadas antes das refeições manhã e noite, dentro do possível em

jejum, reduzindo-se desta forma, a saturação do colesterol biliar, o que pode acelerar a dissolução do cálculo. Os efeitos colaterais apresentados em alguns pacientes foram diarreia e cólica transitória, estando esses relacionados com a dose, dupla variabilidade e suscetibilidade individual (Pimstone e Mok,1981).

A toxicidade medicamentosa é transitória, acarretando elevações de transaminases durante os primeiros meses terapêuticos podendo se observar níveis elevados permanentes que se associam a um dano hepático significativo, processo esse ainda não observado no homem, mas em animais de experimentação (Pimstone e Mok,1981). Essa discrepância pode resultar na maior capacidade do homem de sulfatar o metabolito ácido litocólico, potencialmente tóxico, permitindo assim a excreção renal.

Pode ser também tentada a terapêutica com o ácido ursodeoxicólico (UDCA), sendo que o efeito fisiológico do UDCA com relação à redução da saturação do colesterol da bile é maior que o CDCA (Mazzella,1991). O UDCA é um redutor do índice de saturação do colesterol (Lanzini,1990), com a dosagem de 8 a 10 mg kilo/dia por no mínimo 6 meses, com resultados desfavoráveis (Torres,1991), como também ocorre na terapêutica dos pacientes com cálculos biliares associado à fibrose cística (Colombo,1993). No nível sérico de colesterol em 600 mg por dia na dieta o CDCA demonstrou alta eficiência na prevenção da formação de cálculo em pacientes de risco induzido por dieta em trabalho duplocego e multicêntrico (Shiffman,1995).

Quando existe uma obstrução de alto grau ao fluxo biliar e/ou inflamação significativa, a probabilidade de surgir complicações com o aumento da morbidez ou da mortalidade costuma ser tão grande que chega a excluir tanto a terapêutica clínica quanto o acompanhamento laboratorial e a observação como uma alternativa razoável para a maioria dos pacientes (LaMorte,1981).

Em pacientes com cálculos vesiculares assintomáticos silenciosos que são descobertos acidentalmente é importante rever a história pregressa, pois se deve estabelecer uma diferença entre cálculos vesiculares "quiescentes" e "silenciosos". Grande parte das situações dos cálculos assintomáticos se correlaciona com a recusa da informação. Na realidade, esses pacientes apresentam cálculos vesiculares quiescentes que devem ser incluídos no grupo para os quais a cirurgia está indicada (Tangedahl,1979).

As considerações mais importantes incluem o conhecimento de que cerca de 50% dos pacientes que morrem com cálculos vesiculares nunca tiveram sintomas da doença calculosa vesicular durante o transcorrer de suas vidas, e que o primeiro aparecimento dos sintomas só raramente constitui uma verdadeira emergência médica ou cria riscos cirúrgicos exageradamente altos (Tangedahl,1979).

Com o advento do tratamento para a colelitíase pela colecistectomia laparoscópica, as tradicionais complicações causadas pela laparotomia clássica

foram reduzidas, assim como também o tempo anestésico, traumas, medicações, tempo e custos de internação (Hatley,1995).

I.II.3 - EMBRIOLOGIA DAS VIAS BILIARES

A partir do brotamento da porção distal do intestino anterior tem origem um apêndice chamado de divertículo hepático que cresce rapidamente formando o primórdio hepático, através de células endodérmicas que se proliferam e se entrelaçam com o revestimento das porções intra-hepáticas dos canais biliares. A medida que estas estruturas se proliferam formam-se cordões que invadem as veias umbilicais e vitelinas formando os sinusóides hepáticos.

Na 4ª semana de gestação em concomitância com o desenvolvimento do divertículo hepático de origem endodérmica surge uma pequena estrutura sólida que aumenta rapidamente e durante a 7ª semana é canalizada formando uma sácula desenvolvendo-se o ducto cístico que se conecta com o duodeno por uma via definida de ducto biliar comum (Moore,1994).

Entre a 13ª e 16ª semana gestacional surge um pigmento produzido pelo metabolismo hepático que é acumulado nesta sácula e excretado para o tubo digestivo, que vai caracterizar a coloração do mecônio, correlacionando-se este com a hemopoiese hepática, que se inicia na 6ª semana, atingindo seu pico máximo entre a 12ª e 14ª semana, cessando ao nascimento.

A formação linfocítica hepática inicia-se por volta da 10ª semana, também cessando ao nascimento. Os fatores de coagulação são produzidos no fígado entre a 10ª e 12ª semana (Larsen,1993, Moore,1994).

No tecido endodérmico que dá origem aos primórdios da VB integra-se um grupo de miofibrilas (fibras musculares lisas), que farão parte da formação dos canálculos intra e extra hepáticos, que estarão relacionados com mecanismos intimamente vinculados ao esvaziamento vesicular induzido por complexos estímulos neuro-endócrino-metabólicos.

Todas as células hepáticas formam continuamente uma secreção biliar que fluindo por canálculos atinge progressivamente, através das vias biliares terminais, o ducto hepático e o ducto biliar comum, podendo no entanto existir o armazenamento deste material através da regulação esfíncteriana, evitando uma eliminação da bile pelo ducto biliar comum ao duodeno que deve permanecer fechado.

O esfíncter de Oddi, que está no ducto biliar comum, na altura do duodeno, precisa ser relaxado necessitando de uma contração vesicular, que por sua vez vai movimentar a bile que está ao longo do ducto para que haja uma adequada digestão do alimento.

A presença de lipídeos na mucosa intestinal estimula a produção da colecistocinina (CCK), que é absorvida pelo sangue e que tem seus receptores

específicos na musculatura lisa da VB, fornecendo com isso uma condição primária de contratibilidade vesicular. Quando a vesícula sofre a atuação primária da CCK esta se contrai resultando num reflexo miogênico inibindo a contratibilidade do esfíncter de Oddi.

Paralelamente a isso, existe uma estimulação vagal relacionada com estímulos gastro-intestinais e um maior efeito peristáltico duodenal, favorecendo o relaxamento do esfíncter de Oddi, permitindo com isto uma vasão da bile com o esvaziamento da VB.

I.II.4 - FISIOPATOLOGIA DA FORMAÇÃO DO CÁLCULO BILIAR

A formação dos cálculos pigmentados resulta de dois fenômenos principais. Um deles é a hemólise, que leva à liberação de bilirrubina, e o outro é o processo onde a VB secreta um muco rico em proteínas sulfatadas, e estas, na presença de certos substratos cálcicos precipitam, formando então núcleos para matriz da precipitação do cristal, os micro-cálculos insolúveis, que vão atuar como desencadeantes da real formação de cálculos.

A capacidade da glucuro-conjugação hepática é ultrapassada e esta atinge diretamente as vias biliares e a vesícula. Na presença do íon-cálcio, que é o maior componente inorgânico do pigmento das colelitíases, produz-se uma polimerização que por sua vez leva a um polirrubitato com saturação dentro da bile (Shiffman, 1992).

Deste ciclo das cadeias de polirrubarinato e microesferas resulta a formação do cálculo pigmentar, que no seu desenvolvimento pela precipitação, forma novas moléculas. Estas moléculas em conjunto com elementos de suspensão em solução coloidal (como por exemplo o colesterol) resultam na formação de cálculos mistos. Situação esta que, vinculada à estase vesicular é progressivamente recorrente (Desrame,1993).

As principais propriedades físico-químicas na indução do cálculo vinculam-se a três tipos de lipídios da bile : o colesterol, os sais biliares e os fosfolipídeos. O primeiro insolúvel em água, assim como a lecitina que é o principal fosfolipídeo da bile, agrega-se em complexos conhecidos como micelas, permitindo a solubilidade no meio aquoso. O papel endógeno da colecistocinina (CCK), que é considerada o principal agente mediador humoral da motilidade, portanto da contração vesicular, foi medido e estima-se que existem outros 2 grupos de situações relacionadas com litogênese : os que não contraem e os que contraem inadequadamente a VB (Kaufman,1991).

No primeiro grupo o resíduo vesical é completo, visto não haver esvaziamento e isto favorece a precipitação de sais como monoglicuronato de billirrubina, promovendo maior precipitação do colesterol, favorecendo a precipitação de cristais (" litogenicidade").

No segundo grupo deve haver uma íntima relação de diminuição de sensibilidade vesical ao CCK, associado a outro distúrbio metabólico mediado por fatores extra-hepáticos favorecendo uma estase e formação de cálculo (Thompson ,1982 , Kaufman,1991 e Pokorny, 1984).

Somando-se a esses fatores, a estase é o mais importante fenômeno físico ligado a patogênese dos cálculos (Donovan,1991). O esvaziamento incompleto pode ser o fator responsável pelo aumento da possibilidade da formação de cálculos, que é quase sempre correlacionado com a sensibilidade alterada ao CCK (Pomeranz,1985).

Em modelos animais , pode se verificar que em gestações é percebido que a resposta à contratibilidade vesicular, à acetilcolina e à colecistoquinina é reduzida (Buiumsohn,1990).

No período gestacional mudanças hormonais aparentemente aumentam a litogenicidade biliar e inibem a motilidade da VB (Nilson,1967).

Por volta da 32ª a 40ª semana de vida intrauterina existe um estado natural de hipercalcemia causado pelo aumento da produção do líquido amniótico, possivelmente envolvido com o desenvolvimento de nefrolitíase pós-natal, concomitantemente à situação de potencializar a eventual colelitíase (Blickman,1991).

Como o ácido hialurônico está significativamente elevado no fígado e na VB em pacientes com cálculos de VB. notou-se que este tem uma íntima relação

com a matriz protéica extracelular na determinação principalmente de pequenos cálculos (Lohr, 1995).

O tônus neuro-muscular é diminuído na população portadora da SD, caracterizada pela hipotonia, principalmente quando comparada a crianças não-portadoras dessa cromossomopatia (Morris,1982).

Considerando-se a fisiologia da contratibilidade muscular vinculada com mecanismos parassimpaticomiméticos e intimamente relacionados com neurotransmissores (como por exemplo: acetilcolina) ; o eventual comprometimento dessas vias potencialmente gera uma disfunção das fibras musculares lisas, gerando uma dificuldade no esvaziamento da VB.

Devido à dificuldade do diagnóstico da colelitíase pediátrica tanto na abordagem da situação sintomática, bem como assintomática, correlacionando-se a aspectos etiopatogênicos, o exame físico habitualmente é inconclusivo, portanto a ultrassonografia é o exame de eleição na triagem de novos casos de colecistolitíase, mesmo porque somente 80% a 90% dos cálculos são rádio-opacos e visualizados na investigação radiológica que eventualmente seja desenvolvida (Hatley,1995 e Hoeffel,1993).

Pela reduzida incidência e diagnóstico dessa patologia em jovens, ocorre maior possibilidade de complicações, portanto é necessário conhecer as peculiaridades desta patologia, evitando assim retardá-lo, gerando menor morbidade (Mendes,1991).

I.III - COLELITÍASE EM DOWN

Em uma ampla revisão bibliográfica dirigida à colecistolitíase em população pediátrica e adulta foram encontradas referências, das quais somente três são descrições de casos dirigidas a associação do evento Síndrome de Down com colelitíase (Zarnitsky et.al.,1988, Aughton et.al.,1992 e Aynaci et.al.,1995), e uma com estudo multicêntrico de colelitíase na infância que destaca quatro portadores de SD em 56 colelitíases infantil revisadas (Pollina et.al.,1992). Os dados da literatura internacional e nacional são bastante escassas em relação à determinação da incidência da colelitíase biliar em pacientes com SD.

Zarnitsky (1988) relata um caso isolado de uma associação da Doença de Hirschsprung, divertículo de Meckel e litíase vesicular em paciente de dezoito anos de idade, portadora de trissomia do 21 e que foi operada por "volvô" (alteração de rotação intestinal), fazendo uma breve revisão bibliográfica onde se tenta vincular também o divertículo de Meckel com a presença da colelitíase .

Em meados de 1992, Pollina et.al., seguindo protocolo único de história clínica e adequando-o a critérios próprios dos centros de investigação envolvidos, investiga a colelitíase na infância e enfatiza que com relação a 56 casos de colelitíase pediátrica encontrada :

- a) esta ocorre em 1 para 1 ½ entre meninos e meninas,
- b) as crianças apresentam sintomatologia pobre,

- c) 41% dos casos foram achados casuais,
- d) o ultrassom foi o melhor método de exploração,
- e) em 6 casos detectou-se doença hemolítica,
- f) nenhum serviço realizou tratamento clínico,
- g) em alguns casos sugere-se existência de famílias com potencial litogênico pré-disponente (na ordem de 32,1%),
- h) destaca 4 indivíduos portadores de SD, um dos quais com cardiopatia congênita que faleceu com pneumonia intersticial e pancreatite,
- i) 21 pacientes foram tratados cirurgicamente, 29 com tratamento expectante, 2 faleceram e em 4 houve o desaparecimento dos cálculos.

Os autores (Pollina et.al.) concluem a conveniência de realização de contrôles ultrassonográficos seriados nos "pacientes de risco conhecido" (doenças hemolíticas, hepatopatias, mal formações, principalmente da via biliar, causas que aumentam o círculo enterohepático e SD).

Em novembro de 1992, Aughton faz uma revisão bibliográfica de colelitíase em crianças com SD, caracterizando a descrição de 3 casos próprios e enfatizando a referência do caso descrito por Zarnitsky como sendo a única anteriormente relatada na literatura. Seu primeiro caso foi diagnosticado ao nascimento sugerindo a raridade da colelitíase congênita, e tendo como antecedentes uma avaliação ultrassonográfica durante a 29ª semana gestacional, onde se evidenciou uma

atresia duodenal, sem CVB ; sendo o paciente filho de mãe portadora de hipotireoidismo medicamentosamente controlado. No segundo caso, produto de gestação de 40 semanas, nascido por parto cesárea, sem complicações até o 7º mês gestacional quando o primeiro ultrassom caracterizou polihidrâmnio; evidenciou-se cardiopatia fetal tipo OAVC. Ao nascimento, seu exame físico sugeriu tratar-se de portador de SD, evoluindo com hipoglicemia, e o seu estudo ecocardiográfico confirmou a cardiopatia, evidenciando o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia moderada com fototerapia e exame de ultrassom de abdômen com presença de colecistopatia litíase, que persistiu assintomática. O caso de número três é produto de mãe diabética, com avaliação do teste triplo normal que desprezou a amniocentese. Foi detectado antecedente de colecistopatia na avó materna ; no exame físico ao nascimento foi notada a SD, o ecocardiograma caracterizou a PCA, apresentou hiperbilirrubinemia moderada (15,8 mg/dL) necessitando de fototerapia por três dias. Ao dois e meio meses de idade apresentou quadro de choque séptico com pneumonia e infecção urinária ; na investigação ultrassonográfica renal foram observados cálculos na VB (o paciente somente havia tomado duas doses de furozemide antes do exame ultrassonográfico). O autor discute etiologias de colelitíase, descreve uma referência em que dois portadores de SD apresentaram colelitíase após dois anos da correção cirúrgica de cardiopatia congênita ; identifica um caso de cálculos em ducto comum biliar e hepatolitíase com colelitíase em um adulto portador de SD e

sugere estudos prospectivos em portadores de SD para estabelecer uma predisposição à colelitíase.

Aynaci, em 1995 descreve dois casos de colelitíase em portadores de SD. O primeiro deles diagnosticado aos seis anos com cardiopatia tipo CIV. Aos dez meses de idade foi internado por convulsão, pneumonia, infecção do trato urinário, insuficiência cardíaca, tendo feito uso de antibióticos e uma dose de furosemide. Aos 11 meses reinternado por infecção do trato urinário recorrente quando se estabeleceu por ultrassom a presença de CVB, correlacionando-o com a policitemia não hemolítica que apresentava desde o seu nascimento. O segundo caso, foi internado com 25 dias de idade por icterícia prolongada, Síndrome de Down, cardiopatia tipo CIA, policitemia e CVB. O autor discute situações predisponentes de colecistopatia litiásica principalmente enfatizando o uso de diuréticos, mal formações do trato gastrointestinaes associadas à SD e à policitemia neo-natal que aumenta a incidência de icterícia não-fisiológica em 40%.

II - OBJETIVO

- 1 - Verificar a incidência da colecistopatia litiásica "assintomática", em estudo prospectivo da população com Síndrome de Down,
- 2 - Propor investigação rotineira em protocolo para diagnóstico e tratamento precoce , propiciando uma melhor qualidade de vida aos portadores de Síndrome de Down,
- 3 - Revelar possíveis causas etiológicas,
- 4 - Abordar provável mecanismo litogênico específico na Síndrome de Down,
- 5 - Correlacionar exames clínicos e laboratoriais dos pacientes estudados, através de exames subsidiários específicos no diagnóstico desta patologia, verificando e excluindo outras causas clássicas de colelitíase .

III - MATERIAL E MÉTODOS

III.1 - TRIAGEM AMOSTRAL

No Serviço de Genética do Hospital Infantil Darcy Vargas (HIDV), na Unidade de Gestão Assistencial III (UGA III), atende-se em um serviço público a todos que a este serviço se dirijam, tanto de setores federais, estaduais, municipais, e/ou convênios privados, onde não há o atendimento de genética clínica.

O mesmo serviço mantém atendimento cotidiano fazendo avaliações para definição diagnóstica, exames subsidiários para complemento bem como exames de citogenética em colaboração com o Laboratório de Genética do Instituto Butantan. Além de ter uma função de acompanhamento evolutivo, o serviço tem função eventualmente terapêutica e portanto preventiva de processos concomitantes e/ou infecciosos. Ao ambulatório são encaminhados pacientes com prévia marcação de consultas, ou a caráter de "triagem do dia".

Todo indivíduo encaminhado de serviço externo e com consulta previamente determinada passa inicialmente por uma avaliação biométrica, despida, feita por auxiliar de enfermagem, que consiste em : peso, estatura e perímetro cefálico, este último até a idade de 36 meses na população com prévia suspeita de SD (realizada na triagem), em outros casos até o 18º mês.

Outras biometrias específicas são realizadas pelo médico examinador que eventualmente pode tratar-se do residente na especialidade de pediatria

de 2º ano. O atendimento é realizado conforme a ordem do horário de chegada e eventuais emergências são atendidas a qualquer hora no Pronto Socorro do Hospital (sempre quando necessário o especialista em genética e/ou residente que passa na especialidade acompanhará o caso).

Durante a consulta : inicialmente são confirmados os dados da identificação e do encaminhamento (Apendice 1). Após a solicitação dos exames o paciente é encaminhado para o laboratório, onde recebe informações quanto ao dia/hora, modo de coleta e eventual preparo prévio para a realização dos exames subsidiários laboratoriais. Quando os exames são direcionados ao serviço de diagnóstico por imagem o paciente é encaminhado a este, onde recebe orientações oportunas e definição de datas dos eventuais exames.

O laboratório clínico do hospital é básico (realizando hematologia, bioquímica urinária, avaliações de distúrbios hidroeletrólíticos, exames proctoparasitológicos, tendo um setor de bacteriologia e imunologia). O serviço de diagnóstico por imagem realiza exames radiológicos rotineiros, com ou sem contraste e dispõe de uma estrutura de diagnóstico ultrassonográfico. Outros eventuais exames solicitados são realizados em serviços externos, previamente definidos.

O acompanhamento é realizado conforme a indicação da OMS (Organização Mundial de Saúde) e a orientação da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e Sociedade de Pediatria de São Paulo (SPSP) (Apendice 2).

Os pacientes com SD seguem rotina de protocolo de investigação clínica de SD, apresentado no IV Congresso Paulista de Pediatria do ano de 1994 (Mustacchi,1994).

III.2 - CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

No período de março de 1959 a 1996 passaram pelo hospital 1.955.056 indivíduos (sendo 202.646 matriculados), dos quais 2816 portadores de SD. Destes, 518 pacientes retornaram ao serviço para acompanhamento, orientação, avaliação, tratamento e eventual internação no período de janeiro/95 a abril/96. Destes, 296 masculinos e 222 femininos, cuja faixa etária variou de 4 dias a 67 anos. Destes 518 pacientes avaliados dentro da proposta de nosso protocolo de investigação clínica em portadores de SD foi solicitado a todos os pais e/ou responsáveis a autorização por escrito das investigações e/ou documentações fotográficas realizadas (Apendice 4). Foi explicado verbalmente as principais indicações, as eventuais condutas que poderiam ser geradas a partir das definições diagnósticas. Consoante nosso protocolo de investigação, procuramos caracterizar nossa amostra quanto a parâmetros específicos: idade materna, idade paterna, número de gestações e tempo de uso de anticoncepcionais.

III.3 - METODOLOGIA ULTRASSONOGRÁFICA :

O exame ultrassonográfico é realizado em duas etapas. Na primeira com o paciente em decúbito dorsal, em jejum prévio de no mínimo 3 horas, utiliza-se uma técnica simples de rastreamento do quadrante abdominal superior direito, topograficamente avaliado de 1 em 1 cm, até a identificação da imagem correspondente à VB (Sarnaik et.al.,1980). Não se utiliza nenhum tipo de sedativo e o tempo de investigação é de 10 a 20 minutos para cada exame ultrassonográfico realizado por nós com equipamento Hitachi EUB 305, com transdutor convexo de 5Mhz. A identificação de opacificações com imagens hiperecogênicas intraluminares associadas a sombras caracterizadas por imagens hipoeecogênicas lineares extravesicais são definidas como evidências de precipitação de cálculos de VB. A 2ª etapa vem a ocorrer considerando-se que para ela somente são encaminhados pacientes em cuja triagem foi sugerida a colecistopatia e/ou uma situação que sugere travas ou septos que dividem em segmentos a VB. Esta segunda avaliação é feita por dois ultrassonografistas, que revêem juntos os casos, sem sedação prévia, mas com jejum de no mínimo 4 horas, sem outro tipo de preparo e com equipamento GE Sonocrome, usando-se transdutores de 4,5,6 Mz convexas e 1 linear de 7,5 Mz de maior porte, com identificação, caracterização e documentação fotográfica em cada um dos casos.

III.4 - ANÁLISE CITOGENÉTICA COM BANDAMENTO

Realizou-se estudo citogenético incluindo-se 27 casos que expressavam fenótipo compatível com o diagnóstico clínico de SD, e que haviam sido previamente triados pelos exames ultrassonográficos como portadores de CVB.

Foram analisadas 27 punções venosas de sangue periférico (coletadas por enfermagem do Serviço Ambulatorial de Genética), com prévia assepsia, utilizando-se algodão e álcool , coletando-se o mínimo de 2 ml de sangue periférico, com seringa descartável previamente heparinizada (Liquemine-Roche), armazenada em isopor com gelo, e transportada ao Instituto Butantan no tempo de transporte máximo de 1 hora. Processou-se a análise citogenética de células obtidas a partir de culturas temporárias de linfócitos de sangue periférico (segundo método adaptado de Moorehead et.al.1960), em meio 199 (procedência Instituto Adolfo Lutz), acrescido de 10% de soro fetal bovino (procedência Cultilab), com fitohemaglutinina (PHA procedência Cultilab), 0,5% Estreptomicina/Penicilina (procedência Sigma), 0,2% Fungizon (Squibb).

As culturas foram incubadas a 37°C por 70 hs, e após este período adicionou-se a Colchicina (16 ug/ml procedência Cultilab), mantendo-se a incubação por mais 2 hs .

A preparação das lâminas processou-se através de tratamentos de solução hipotônica(KCl 0,075 M), incubando-se por 15 minutos a 37°C. A fixação foi realizada por 3 trocas de fixador (metanol e ácido acético 3:1) ,

gotejando-se o material em lâminas geladas. Essas lâminas foram em parte coradas em solução de Azur de Metileno segundo Giemsa (procedência Merck) , 3% em tampão fosfato pH 6,8%.

Outra parte das lâminas foi submetida aos procedimentos de bandamento G e C.

- Bandamento G: utilizando-se solução 2% de tripsina (Sigma) em tampão de fosfato pH 6.8 , foram tratadas as lâminas por um período de 5 a 10 segundos, seguidas de lavagem em água destilada e coradas em solução de Giemsa 3% (segundo adaptação de Seabright, 1972) por 3 minutos.

- Bandamento C : com tratamento de lâmina em solução 5% de Ba (OH)₂ , em banho-maria por 15 minutos a 55°C seguidas de lavagens sucessivas , em água destilada, ácido acético 2%; seguindo-se de incubação po 60 minutos em 2SSC a 60°C , e realizada coloração em solução de Giemsa 2% em tampão fosfato , pH 6,8 por 10 minutos (adaptada de Summer et.al. 1971).

Todas as lâminas foram analisadas sob microscopia óptica convencional em aumento de 400 vêzes com imersão, sendo revistas por profissional especializado em Citogenética , para confirmação de laudos; sendo mantidas armazenadas por um período de 6 meses , em adequadas condições técnicas de revisão .

III.5 - ANÁLISE DOS CÁLCULOS BILIARES (Segundo Henry,1974)

A análise consistiu em uma avaliação físico-química qualitativa. Ao iniciar a análise física a observação da situação de umidade do cálculo é importante, visto que quando o nível de umidade é alto, o cálculo deve ser colocado em um papel filtro para favorecer a maior absorção quando levado à ação de luz infravermelha até a sua total desidratação (secamento).

ANÁLISE FÍSICA

Inicialmente a caracterização de cada unidade foi feita quanto à cor, forma, superfície, dimensões e consistência. Quanto à cor esta pode variar desde acinzentado-claro, escuro, castanha-escuro, castanho-esverdeado, castanho acinzentado e preto. Quanto à forma esta pode ser ovalada, alongada, ou irregular. Quanto à superfície esta pode ser lisa, áspera, e rugosa. As dimensões são mensuradas com paquímetro de alta resolução em milímetros, avaliando-se largura, comprimento, e diâmetro. E quanto à consistência, foram caracterizados da seguinte forma : petrificados (duros - tipo porcelana) e moles (podendo ser estes macerados à digitopressão).

ANÁLISE QUÍMICA

É utilizada para definir a presença de:

- bilirrubina
- colesterol
- biliverdina
- cálcio
- fosfato

Material utilizado : três tubos de ensaio grandes (um para colesterol, um para clorofórmio e um para etanol) e três tubos médios (fosfato, cálcio e biliverdina), tubos de plástico graduados descartáveis, um funil, papel de filtro, um becker, fita para pH.

Técnica inicial : colocar 10 ml de clorofórmio e 10 ml de etanol em tubos diferenciados e previamente identificados, utilizar os tubos graduados para se conseguir estes 10 ml e transferir para tubos grandes, realizando este processo sempre em câmara de fluxo laminar ou capela com exaustor ligado, cobertura dos tubos com parafilme e levá-los ao banho-maria a 37°C, macerar o cálculo e colocar o volume máximo de 1 ml do macerado em tubo médio ; acrescentar a este 2 ml de éter etílico ; agitar e filtrar no tubo para colesterol, repetindo esta etapa por 4 vezes. Quando ocorre de todo o pó ficar no papel filtro é necessário acrescentar éter diretamente no papel filtro, este filtrado é chamado de EXTRATO ETÉREO. Levar o tubo para o banho-maria a 57°C na capela, mantendo-o nesta até a total evaporação do seu conteúdo. Transferir o funil com papel de filtro contendo o resíduo para o tubo médio e acrescentar diretamente sobre o papel de filtro 1,5 ml de HCl 0,2N. Este filtrado é utilizado

para dosar cálcio e fosfato (0,5 ml para cada um). Não atingindo este volume acrescentar mais HCl 0,2N para filtrar.

BILIRRUBINA - (1ª etapa): transferir novamente o funil com papel de filtro para um becker e acrescentar 2 ml de clorofórmio quente (37°C) por 4 vezes, deixando filtrar. Levar o becker para o banho-maria a 56°C até a completa evaporação de seu conteúdo (de 1 a 2 horas).

(2ª etapa): utilizar o becker que foi ao banho-maria para análise de bilirrubina. Preparar o diazo-reagente para esta análise.

Diazo-reagente:- 10 ml de ácido sulfanílico a 0,1 N (Mol/L)

- 0,3 ml de nitrito de sódio a 0,5%

- agitar

- colocar 1 ml de etanol no becker e agitar bem.

Acrescentar 1 ml do diazo ao becker que ficou em banho-maria a 56°C.

Interpretação : Se houver o desenvolvimento de cor

VIOLETA o resultado é considerado POSITIVO.

BILIVERDINA : transferir o funil com o papel de filtro para um tubo médio, acrescentando 2 ml de etanol quente a 37°C repetindo isto por três vezes.

Interpretação : se o filtrado for VERDE considerar biliverdina como POSITIVA.

COLESTEROL: ao resíduo do tubo de colesterol (extrato etéreo) acrescentar 1 ml de clorofórmio ; agitar e acrescentar 0,4 ml de anidrido acético, com 1 gota de ácido sulfúrico concentrado, agitando em seguida e deixando o tubo em repouso durante 40 minutos sem ação da luz (lugar escuro).

Interpretação : Após este período observar se houver o desenvolvimento de cor VERDE ou AZULADA, com isto o resultado é considerado POSITIVO.

FOSFATO : no tubo de fosfato, acrescentar 0,5 ml de ácido nítrico concentrado, homogeneizar e aquecer no fogo baixo, agitando até ferver. Acrescentar a este 1 ml de reagente de fosfato e levar ao fogo baixo novamente até a fervura.

Interpretação : observar o aparecimento de cor AMARELADA com precipitado. Se isto ocorrer, o resultado é POSITIVO.

CÁLCIO : no tubo de cálcio, colocar 1 gota de acetato de sódio saturado. Agitar e verificar o pH que deverá estar em torno de 4. Para chegar a este pH acrescentar H Cl ou acetado de sódio, ACIDIFICANDO com quantidades necessárias para atingir o pH ideal para análise. Acrescentar 2 gotas de oxalato de potássio 10%. Homogeneizar e aguardar 10 minutos.

Interpretação : se ocorrer o desenvolvimento de cor BRANCA, com precipitado considerar o resultado como POSITIVO.

III.6 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas referentes às amostras de pacientes estudadas foram realizadas (segundo De Groot,1970 ; Bernardo e Smith,1994 ; Berry,1996), que levaram em consideração os seguintes parâmetros:

- 1) intervalos de credibilidade para as proporções em abordagem Bayesiana e distribuição "a priori" uniformes.
- 2) Análise Descritiva e gráfica das amostras, com histogramas.
- 3) Proporção de CVB comparada com população normal.

A amostra de pacientes portadores de Síndrome de Down (Apendice 3) foi avaliada estatisticamente, conforme os dados avaliados, a saber : idade materna, idade paterna, tempo de uso de anticoncepcionais, número de gestações.

Os pacientes verificados como afetados por CVB (Tabela IV) foram avaliados quanto à sua incidência e quanto à ocorrência de cardiopatia.

IV - RESULTADOS

IV.1 - CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA:

O presente estudo avaliou uma população de 518 pacientes portadores de Síndrome de Down (sendo 295 de sexo masculino, 222 de sexo feminino e 1 de sexo indeterminado com cariótipo masculino com diagnóstico de pseudohermafrodita) (Apendice 3, figura 5).

Os dados coletados em anamnese permitiram estabelecer alguns perfis esquematizados nas Figuras apresentadas.

A Figura 6 esquematiza a Idade dos 518 pacientes com Síndrome de Down quando de sua primeira consulta, da seguinte forma distribuída: menores de 3 anos - 220 casos (42,5%) , entre 3 e 10 anos - 208 casos (40,1%) e acima de 10 anos - 90 casos (17,4%). A maior incidência de pacientes em idade entre 0 e 3 anos, principalmente mais próximo ao período neo-natal, é justificada pelas próprias características do Serviço onde o estudo foi realizado, onde o diagnóstico da Síndrome de Down é possível, mesmo clinicamente, quando da primeira consulta.

Mesmo considerando-se o trabalho realizado por Venters (1977) e Thuline (1987) onde caracterizaram que somente 48% das crianças com SD nascidas no período de 10 anos (em Minesota/EUA), tinha sido caracterizado o seu diagnóstico ao nascimento; deve-se enfatizar que os sinais clínicos

expressos no RN permitem o diagnóstico em 99% dos casos. Portanto, na figura 6 o diagnóstico foi eminentemente clínico na 1ª avaliação. Não obstante, todos foram confirmados com exames citogenéticos, em diferentes momentos, conforme Item III.4 (Análise Citogenética).

As figura 7 e 7a esquematizam a Idade Materna quando do nascimento do paciente, evidenciando a maior incidência nas faixas etárias correspondentes às 3ª e 4ª décadas de vida, conforme já discutido na Tabela 1 (onde se discute o aumento de risco da Síndrome de Down nesta faixa etária materna). Na presente avaliação não foram consideradas as situações pertinentes a índices demográficos da prolicidade, vinculada à faixa etária das mulheres brasileiras ; conforme realizado nos EUA (figura 8), onde nota-se evidente e esperado aumento de prole entre os 20 e 25 anos, com seu decréscimo progressivo inversamente proporcional à frequência de nascimentos vivos com SD. No mesmo gráfico também pode-se concluir que proporcionalmente ao percentual de nascimentos com SD por volta de 45 anos de idade (que está numericamente reduzido), como o número de mães prolíficas é muito mais reduzido, a relação entre esse percentual de filhos Down e mães idosas passa a ser muito elevada ; como está evidente na Tabela I, definida por Selikowitz.

A Figura 8 permite correlacionar os dados do atual estudo com dados da literatura (Thuline,1987), mostrando a maior incidência de nascimentos de portadores de Síndrome de Down em faixa etária materna mais avançada.

As Figuras 9 e 9a mostram a distribuição dos pacientes analisados consoante a faixa etária paterna, que também se mostra predominante na faixa correspondente às 3ª e 4ª décadas de vida, não havendo dados na literatura que correspondam à esta discussão nem mesmo questionamentos da situação que nos parece esperada, visto que culturalmente nos casamentos as idades do casal são muito próximas entre si.

Ao considerar o tempo de uso de anticoncepcional é esperada uma relação íntima com a cronologia da atividade sexual e a prolicidade ocorrendo em maior frequência em mães jovens. Este fato gera uma falsa impressão de que o uso de contraceptivos por curto período pode estar vinculado à maior frequência de nascimentos com SD, conforme observado no gráfico de período de uso de anticoncepcional antes do nascimento dos pacientes com SD (figura 10 e 10a).

As Figuras 11 e 11a indicam a distribuição populacional de pacientes com SD segundo número crescente de gestações materna, sendo na 1º gestação 122 nascimentos (23,5%), na 2º gestação 129 (24,9%), na 3º gestação 97 (18,7%), e assim progressiva e linearmente decrescente. Fica evidenciado que na amostra em estudo, existe maior incidência de pacientes em primeiras gestações.

Dentro desta população de pacientes assim caracterizada, se descreve a presença de colelitíase em portadores de SD, enfatizando que não há referências na literatura que abordam a incidência de CVB nos portadores de SD, existindo apenas as referências de Zarnitsky(1988) , Aughton (1992) ,

Aynaci (1995) e Pollina (1992) ; que alertam para a possibilidade da associação ou relação de SD com CVB.

IV.2 - CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA DE PACIENTES PORTADORES DE SÍNDROME DE DOWN AFETADOS POR COLELITÍASE.

A Tabela IV apresenta a amostra de 27 pacientes portadores de Síndrome de Down com CVB da nossa amostra de 518 pacientes , nos quais foi aplicado o protocolo de investigação clínica , conforme Apêndice 2.

A Figura 12 esquematiza a proporção sexual dentro da amostra de 27 pacientes SD com CVB, mostrando prevalência de indivíduos do sexo masculino (67%) contra 33% do sexo feminino, ao contrário do descrito na literatura, onde há uma prevalência evidente de 4/1, com prevalência do sexo feminino (Mendes,1991). Este dado tem importante significado estatístico, principalmente considerando-se a primeira mostragem de 518 pacientes, apresentando 57% de indivíduos masculinos e 43% de indivíduos femininos.

A Figura 13 esquematiza a distribuição em termos raciais dentro da amostra de SD com CVB, sendo 82% de população branca e 18% da população parda ; não tendo sido encontrados cálculos nos indivíduos de raça negra. Muito provavelmente pelo número reduzido dessa mostragem.

A Figura 14 esquematiza a idade em meses dos 27 pacientes SD com CVB, onde se observa 33,3% do diagnóstico realizado até 2 anos de idade, havendo neste grupo de 9 indivíduos, caso de diagnóstico pré-natal. Foi

encontrado 18,5% entre a faixa de 10-12 anos , e 14,8% entre 3-5 anos de idade.

A Figura 15 esquematiza a gestação em que o paciente SD com CVB nasceu, caracterizando que a distribuição percentual dos pacientes com SD portadores de CVB ocorre em 46% na 1º gestação, 25% na 2º gestação e o restante dos 29% se distribuem nas demais gestações.

IV.3 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os procedimentos estatísticos realizados segundo a metodologia já descrita (segundo DeGroot,1970, Bernardo e Smith,1994, Berry,1996) vieram a dar origem aos gráficos apresentados nas Figuras 5,6,7,9,10 e 11.

A proporção de CVB comparada com a população normal mostrou-se altamente significativa (7/10.000 admissões hospitalares ; 2/6000 recém-nascidos; 0,28/100 "post-mortem" para 27/518 em nossa amostra). Considerando que a Média - 2DP = 0,03667 ; média + 2 DP = 0,07796 , pode-se constatar que há 95% de margem de acêrto ao se afirmar que a possibilidade de um portador de SD ter CVB está entre 3,6% e 7,7%. Portanto, quanto à incidência de CVB entre pacientes com SD pode-se afirmar que esta é certamente muito maior do que na população não-portadora deste comprometimento genético.

IV.4 - ANÁLISE FÍSICA DOS CÁLCULOS BILIARES ANALISADOS

A Tabela V apresenta os resultados da análise física dos cálculos biliares extraídas dos pacientes SD com CVB de nossa amostra, que foram submetidos a procedimentos cirúrgicos evidenciando a similaridade física de todos eles.

IV.5 - ANÁLISE QUÍMICA

A Tabela VI apresenta os resultados da análise química dos cálculos biliares extraídos dos pacientes SD com CVB submetidos a procedimento cirúrgico.

IV.6 - IMAGEM ULTRASSONOGRÁFICA DOS CÁLCULOS DE VESÍCULA BILIAR EM PACIENTE PORTADOR DE SÍNDROME DE DOWN.

As Figuras 16 e 16a mostram imagem documentada de ultrassonografia de cálculos de vesícula biliar em paciente portador de Síndrome de Down.

V - DISCUSSÃO

Na avaliação clínica de nossa amostragem, que segue a ficha de Anamnese Genética e de exame físico (Apendice 1), os marcos fenotípicos que permitiram identificar o diagnóstico de SD foram principalmente : a face achatada, a fissura palpebral oblíqua , a braquicefalia , a boca tipo “carpa”, a desproporção das distâncias inter-mamílares, a biometria como um todo, além da hipotonia, abdômem globoso, cardiopatia e alterações dermatoglíficas típicas .

O número de 2816 portadores de SD avaliados no HIDV corresponde a 0,14% dos indivíduos que ali passaram no período de 37 anos, e 1,4% dos indivíduos matriculados. Portanto pode-se concluir que 10,3% da população que procura o Serviço necessitou de uma atenção, além do atendimento primário. Dos portadores de SD, 518 permanecem em controles segundo nosso protocolo (Apendice 2), sendo destes : 295 masculinos, 222 femininos, e um lactente com genitália ambígua, que foi caracterizado como portador de pseudo hermafroditismo masculino, com SD, e posteriormente incluído na população masculina , resultando em 296 indivíduos.

A alta frequência de pacientes com SD no Serviço de Genética e do HIDV tem sua principal explicação no fato de existir um Serviço cujo objetivo primário é acompanhar e prevenir complicações reconhecidamente mais frequentes nesta Síndrome , além de uma divulgação contínua da proposta de trabalho, a nível Federal, Estadual e Municipal. O ideal seria que nossa população dispusesse de um acompanhamento pré-natal oportuno e

adequado, no entanto, pela baixa renda e limitações sócio-culturais da população alvo do Serviço, este objetivo é claramente restrito .

O advento tecnológico do diagnóstico pré-natal provavelmente é responsável pela redução de nascidos vivos com SD , por pré-definições da política de Saúde Pública no Primeiro Mundo. Estima-se um progressivo aumento dos comprometimentos intelectuais nesta ultima década, e definiu-se um custo mínimo de U\$ 3.000/mês na adequada oportunização de portadores de SD (Convenção Internacional sobre SD , Orlando/ 1996, e Congresso Internacional sobre a pessoa com SD, Roma / 1996) .

A abordagem ética deve ser individualizada a cada situação para a indicação do diagnóstico pré-natal, dentro das seguintes necessidades:

- 1- a precisão do diagnóstico,
- 2- a precocidade deste,
- 3-sua facilidade de elaboração,
- 4- a segurança da manutenção da integridade gestacional, promovendo menor risco de complicações,
- 5- situações de menor custo e maior agilidade, otimizando assim o diagnóstico a nível de Saúde Pública.

A literatura é clara na relação idade materna avançada e aumento do risco de prole com SD (tabela I) , o mesmo observado por Thuline (fig.8), quando entre 1940 e 1965 observou-se a maior prolificidade entre mães de 25 a 29 anos de idade e o aumento da prevalência de crianças nascidas com SD, cujo pico ocorre entre 35 e 39 anos de idade , este também observado na distribuição etária das genitoras dos nossos pacientes (fig.7).

É esperado que nascimentos com SD ocorram com maior frequência em mães jovens ao considerarmos sua prolificidade, cujo pico está entre 20 e 24 anos de idade na população estudada por Thuline (fig.8), que observou que 5% dos nascimentos ocorrem em mães com menos de 20 anos de idade. Destes cerca de 20% são portadores de SD, enquanto que entre 25 e 29 anos de idade nascem 24% das crianças, das quais 5% com SD , e acima de 45 anos onde a prolificidade é de 2% ocorre a SD em 61% destes .

Várias têm sido as especulações baseadas em informes pouco convincentes e alicerçadas em concepções equivocadas, de que outras causas ambientais-que não genéticas como radiação ionizante, drogas, cigarro, alcool, doenças infecciosas, etc ; pudessem ter responsabilidade em mecanismos indutores de não-disjunção cromossômica (Jagiello,1987).

Todas essas especulações, no entanto, estão carentes de bases científicas sólidas, mas têm sido amplamente discutidas , sendo que atualmente o fator ambiental em investigação de maior preocupação no meio científico é o uso de contraceptivos orais, ressuscitando uma possível ação hormonal, segundo Harlap (apud Jagiello,1987). Na figura 10 e 10a se expressa a relação esperada em mães jovens com menor período de uso de contraceptivos (devendo se considerar que dos 518 pacientes , em 9 não tivemos esse dado - 1,7%). O uso de anticoncepcional num período menor que 1 mês ocorreu em 164 casos (31,6%). Ao se considerar o uso por um período de até 12 meses encontramos 268 casos (51,7%) , e entre 1 a 5 anos de uso, a frequência foi de 127 casos (24,5%), e o restante (2,1%) fez uso de

anticoncepcional por um período acima de 5 anos. Esses números enfatizam uma relação esperada, vinculando o menor tempo de uso de anticoncepcional com a idade mais prolífica. É importante destacar que não se pode ali interpretar a frequência de nascimentos de SD em mães jovens, devido ao seu alto índice de prolificidade.

Quanto ao evidenciado nas figuras 11 e 11a (que determinam a ordem gestacional crescente das mães e a frequência de nascimentos com SD, nesta ordem), necessitamos desmistificar preconceitos vinculados com a maior frequência de nascimentos com filhos portadores de SD na 1ª gestação (como já discutido e identificado na Tabela I e na figura 8), onde se justifica o número de nascimentos relacionados com a idade materna de maior prolificidade.

Considerando que o principal objetivo deste trabalho é a verificação da incidência de colecistopatia litiásica "assintomática "na população com SD é importante recordar que em concomitância com o desenvolvimento embriológico do tubo digestivo, o trato respiratório também tem a origem nos mesmos primórdios embriológicos (consequentemente, havendo comprometimento no que concerne à parte proximal do tubo digestivo, há grandes possibilidades de existir anomalias traqueo-esofágicas, que estão presentes em cerca de 70% dos portadores de SD com CPCg (Levy, 1992).

As fístulas traqueo-esofágicas ocorrem devido a uma falência da recanalização do lúmen do tubo digestivo proximal ou médio , entre a 4ª e a 6ª semana de gestação . Esta falência de recanalização resulta habitualmente em atresias ou estenoses das estruturas comprometidas (Levy, 1991).

Paralelamente ao processo evolutivo do tubo digestivo , vários mecanismos de regulação neuro-hormonais estão envolvidos na sua adequação. Consequentemente os mecanismos envolvidos com a dismorfogênese do sistema gastrointestinal na SD sofrem influência de segmentos da sequência evolutiva de outros sistemas , não existindo portanto uma causa isolada conhecida que seja a única responsável por estes eventuais comprometimentos .

Em 1984 , Wright et.al. (apud Levy, 1991) descreveram um aumento de adesinas nos fibroblastos fetais de portadores de Trissomia do cromossomo 21, sendo este comprometimento limitado aos fibroblastos de pulmões e coração. O papel destas adesinas é uma determinante importante na fusão do coxim endocárdico, e especula-se similares mecanismos fisioembriopáticos no eventual desenvolvimento anômalo do tubo digestivo (Kurnit et.al. apud Levy, 1991).

Novamente o efeito do aumento da dosagem gênica destes fibroblastos nos portadores de SD provavelmente seja responsável pelo incremento da atividade das adesinas , que também podem comprometer miofibrilas do tubo digestivo; visto que este sistema tem a mesma origem embriológica que o trato respiratório. Poderia-se propor que as travas (ou septos) de VB encontrados em 22,2% dos portadores de SD com CVB possam ter sido induzidas pelo aumento deste tipo de atividade neste grupo específico.

Por que não supor uma luz reduzida da via biliar nos portadores de SD

(ainda não investigada na literatura por colangiografias – exame contrastado das vias biliares intra e extra hepáticas que permite uma avaliação fisiomorfológica destas estruturas) , podendo ser justificada inicialmente pela grande frequência da expressão clínica da icterícia fisiológica **prolongada e tardia** nos RN nascidos com SD? Poderíamos justificar o fenômeno da CVB em SD, pelo prolongado esvaziamento da árvore biliar através do mecanismo da diminuição luminal decrescida pelo aumento das adesinas de fibroblastos e paralelamente à uma diminuição da motilidade desse trato, gerando uma estase . Por outro lado, uma alteração da produção da CCK, da qualificação estrutural desta, ou mesmo alteração nos receptores periféricos da VB á esta enzima, poderiam explicar o fenômeno da CVB em SD. Todas essas situações compatíveis com um alicerce favorecedor à estase, podem propiciar a colecistolitogênese.

Uma contra-argumentação para a justificativa acima exposta (o estreitamento da luz dos órgãos) , seria o fato de que a icterícia em SD é prolongada e tardia, mas não permanente. No entanto, com o progressivo estímulo dos mecanismos digestivos, assim como o esvaziamento gástrico, com relaxamento do esfíncter de Oddi, ou ainda a verificação de que essa icterícia esteja vinculada com o comprometimento da glucuroconjugação por imaturidade hepática (que é realmente observada na grande maioria dos RNs com SD) , podemos discutir que não temos como descartar a sequência de eventos inicialmente sugeridos, vinculados com aumento de adesinas e hipotonia .

É muito atrativa a possibilidade de estudo da desorganização deste capítulo da morfogênese presente nesta específica aneuploidia, podendo esta ser uma proposta de investigação, utilizando-se o modelo animal do Camundongo MMU16, referido por Charles Epstein (Epstein (A), 1991).

Considerando-se os processos etiológicos de CVB (Tabela II), foi encontrada a maior incidência relacionada com síndromes hematológico-hemolíticas, e principalmente anemia falciforme homozigótica (Tabela III). Assim, realizamos nos 27 casos da nossa amostragem de colelitíase o estudo de eletroforese de hemoglobina, no intuito de detectar este tipo de anemia (que foi encontrada no caso de n.26 com a seguinte expressão: HbS=52,5% , HbA2=3% , HbA1=44,5% , caracterizada portanto como heterozigótica).

Foi feita uma revisão bibliográfica dos últimos 10 anos procurando descrições de portadores de SD com HbSS, não havendo nenhuma referência nas revisões consultadas (Med Line , Condor, Embase, Lilacs), exceto uma associação de hemoglobina S com Beta talassemia e SD, descrita como único e extremamente raro evento da coexistência dessas situações, revistas na literatura médica (Melnyk et.al. 1990). Seria uma surpresa se tal fato ocorresse, pois Willians (1995) deixa claro que dentre os mecanismos de conservação da integridade do esqueleto dos eritrócitos, a SOD1 tem um papel muito importante, principalmente em situações de estresse eritrocitário por baixa concentração de oxigênio, ou outros fatores ambientais que induzam à falcização eritrocitária. Esta ocorre pela alteração gênica na 6ª posição da cadeia Beta nestas anemias, devido à substituição do ácido glutâmico pela valina, que ocorre em 10% dos negros nos EUA, e é tida como a principal

etiologia dos cálculos biliares encontrados nesta população (Rapaport,1974). Segundo Crosti (apud Lubin,1992). McCord (1969) e Pantelakis (1968) , os portadores de SD possuem 1,5 vez a quantidade da SOD1 intraeritrocitária. Pode-se inicialmente presumir que fatores genéticos vinculados à desorganização da integridade hemoglobínica, gerando fragilidade da integridade do esqueleto intraeritrocitário, poderiam ter um mecanismo de "defesa" nos portadores de SD. Isso geraria uma nova seleção desses elementos, assim como acontece nos indivíduos com anemia falciforme agredidos pela malária.

A policitemia também tem sido indicada como fator pré-disponente da colecistolitogênese , conforme descrito por Muller et.al. (1983). Assim também Aynaci , em 1995, enfatiza esta correlação , apontando o quadro hematológico da policitemia neonatal, que ocorre em 40% dos portadores de SD como eventual fator pré-disponente à CVB. É claro que a policitemia gera uma diminuição da sobrevida dos eritrócitos , que através de mecanismos de microtraumas nos capilares sinusóides (principalmente esplênicos), rompem-se, seguindo-se o mecanismo da colecistolitogênese das anemias hemolíticas tipo HbSS. No entanto não pode ser considerado como fator isolado, pois a frequência de CVB em SD em nossa amostra é de 27/518 (5,2%), em contraposição ao evento policitemia neonatal ocorrendo em 40% dos casos de SD. Portanto também pode ser considerada mais um fator não-isolado indutor de CVB em SD.

Algumas bactérias tais como *Escherichia coli*, *Klebsiella sp*, *Enterobacter sp*, *Enterococcus sp* e *Streptococcus sp* secretam a enzima beta

glucuronidase e se postula que esta enzima pode desconjugar a bilirrubina na bile e essa bilirrubina não conjugada pode se precipitar com cálcio, formando partículas de bilirrubinato de cálcio, que por sua vez é o principal componente do pigmento litiásico (Shiffman,1992). Processos inflamatórios de VB gerados por colangites piogênicas têm sido descritas como causas de admissões hospitalares , por abdome agudo e quadro de sépsis ; nestas situações reconhece-se a presença das citadas bactérias , como mais um fator indutor de CVB (segundo Leung et.al.,1994) . Embora não tenham sido realizadas culturas do resíduo da VB após as colecistectomias e os estudos histopatológicos caracterizaram lesões típicas do processo agudo inflamatório em todos os casos (com exceção do caso n.27 que apresentou histologia de quadro crônico). Não é possível supor presença de processo bacteriano vigente nem mesmo sua suposta expressão em hemogramas, previamente realizados. Não obstante acreditamos ser necessária a realização de culturas, inclusive em meios específicos e não rotineiros.

A presença do aumento de substratos de bilirrubina associado a uma estase por hipotonia da VB, pode ser indicada como uma associação, gerando uma maior precipitação de microcristais, favorecendo a formação de pequenos cálculos. A análise físico-química dos cálculos biliares é muito importante desde o ponto de vista da litogênese até a avaliação de uma eventual indicação de terapia clínica , visto que o CDCA é um redutor do índice de saturação de colesterol, tendo demonstrado melhor eficiência principalmente na prevenção da formação de cálculos com maior percentagem deste substrato (Shiffman,1995).

A frequência de colesterol, nos cálculos de VB de nossa população foi de 57,1% (Tabela VI), o mesmo acontecendo nos substratos do cálcio; enquanto que os fosfatos foram observados em 85,7% , a bilirrubina em 74,4%, e a biliverdina em 100% (Tabela VI). Estes dados , quando comparados com o perfil lipídico analisado na nossa população, permitem desvincular níveis de colesterol com potenciais litogênicos especificamente neste grupo, ressaltando no entanto que nos casos de n.15 e de n.21 , que expressaram um aumento de concentração sérica de colesterol, não foi realizada análise química de seus cálculos .

A presença de 100% de biliverdina pode indicar, juntamente com a alta presença de fosfato e demais produtos estudados, a ação etiológica da estase.

A caracterização da amostra dos pacientes portadores de SD e CVB se diferencia da literatura principalmente nos itens referentes a :

- a) faixa etária dos pacientes
- b) sexo dos pacientes
- c) raça dos pacientes
- d) perfil lipídico
- e) perfil ponderal

Quanto à faixa etária a colelitíase foi descrita na relação de 0,28% em crianças para 11,6% em adultos (segundo Mahmoud,1991 e Gyorgy,1995). É estimada de 1 a 7/10.000 admissões hospitalares na faixa etária pediátrica, enquanto que esta amostragem de 27/518 apresenta 33,3% dos pacientes nos

primeiros 2 anos de idade ; 18,5% entre 10 e 12 anos de idade ; e 14,8% entre 3 e 5 anos de idade, conforme tabela IV.

Quanto ao sexo, a presença de colecistopatia ocorre na relação 4/1 entre mulheres e homens (segundo Mendes,1991) ; fato este não observado na população portadora de SD com CVB (segundo a figura 12) a relação é de 67% do sexo masculino para 33% do sexo feminino. Pode-se questionar essa incidência referindo-se à população de SD investigada, uma vez que se tem 295 pacientes do sexo masculino e 222 do sexo feminino (conforme figura 5) nos 518 casos avaliados . Não foi definida justificativa para esta diferença na literatura.

Quanto à raça, a baixa frequência não permite definir perfil similar ao descrito na literatura com prevalência da raça negra, devido a sua principal etiologia (HbSS) (tabela II e III), nada podendo se concluir na apreciação de 27 casos.

Kauffman (1991) e Desrame (1993) discutiram fisiopatologia litogênica em VB correlacionando alterações metabólicas mediados pelo metabolismo lipídico e distúrbios metabólicos extra-hepáticos.

Avaliando o quadro IV observamos somente 2 indivíduos com alteração do colesterol, sendo que o paciente de n.15, mesmo apresentando um aumento do colesterol teve uma regressão espontânea do cálculo biliar, permitindo concluir que nesta população não houve relação da colecistolitogênese com metabolismo lipídico . Paralelo ao perfil lipídico existem condições pré-disponentes caracterizadas pela obesidade (conforme

tabela II). No entanto se determina uma relação causa efeito que também não é observada entre os 27 portadores de CVB e SD.

O presente estudo caracterizada pela 1ª vez na literatura médica a incidência aumentada de CVB em SD, principalmente na faixa etária pediátrica, excluindo etiologias de CVB, previamente descrita na literatura médica, propondo investigação rotineira e prováveis mecanismos fisiopatológicos pertinentes ao evento CVB na SD.

VI - ABORDAGEM BIOÉTICA

Todo o material literário consultado e reproduzido parcialmente ou na sua íntegra foi realizado com as devidas permissões dos próprios editores e/ou autores, com liberação do material pela U.S. Copyright Act of 1976.

Com referência ao material humano: aos responsáveis e/ou pacientes foi solicitada a autorização de todos os exames vinculados á essa tese, bem como permissão para publicação destes, informando-os dos principais objetivos e eventuais condutas que pudessem resultar na melhoria de sua qualidade de vida (ver Apendice 4).

VII - CONCLUSÃO

Conseguiu-se proceder a uma ampla revisão de situações específicas que convergem no diagnóstico de colecistopatia litiásica em portadores de SD, caracterizando sua prevalência. E em consequência desse estudo, atingir propostas que possam colaborar com a melhor definição dos mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela litogênese em portadores de SD, além de propiciar estudo e análise prospectiva de uma condição epidemiológica ainda não descrita na literatura.

O diagnóstico precoce de CVB durante a vida intra-uterina sem dúvida oferece uma perspectiva de investigação quanto à possibilidade de diagnóstico pré-natal de feto com SD, bem como propiciar conduta que seja convergente com uma melhor qualidade de vida da população com SD.

VIII - Sumário:

Foi realizado o estudo prospectivo de uma amostra da população portadora de Síndrome de Down que procurou o Departamento de Genética do Hospital Infantil Darcy Vargas, no período de 1959 a 1996. Dos 2816 portadores de Síndrome de Down que compareceram a este Serviço, neste período, a amostra estudada consistiu de 518 pacientes que mantiveram períodos de retorno ambulatorial conforme previsto pelo Protocolo de segmento clínico adotado. O objetivo do estudo foi caracterizar a incidência de colecistopatia litíase em pacientes portadores de Síndrome de Down. Para desenvolver este estudo, após o diagnóstico citogenético e clínico da Síndrome de Down, procurou-se correlacionar faixa etária dos genitores, uso de anticoncepcionais e principalmente promover a utilização de exames subsidiários específicos que permitiram melhores condições diagnósticas e definição de mecanismos fisiopatológicos eventuais relacionados à colilítase. Verificou-se a presença de cálculos de vesícula biliar em 27 pacientes (3,28%) comparando-se à incidência descrita na população como um todo (0,07%). Estes dados caracterizam a prevalência de cálculos de vesícula biliar em portadores de Síndrome de Down (a distribuição das probabilidades da frequência de cálculo de vesícula biliar em Síndrome de Down está dentro do intervalo de 95%, entre 3,6% e 7,7%).

As correlações realizadas vieram a excluir, na amostra estudada, algumas etiologias comumente descritas para colelitíase e provavelmente vincula o fenômeno da colelitíase a mecanismos fiseoembriopatológicos ligados à hipotonia e estase do conteúdo da vesícula biliar (e/ou redução na velocidade do seu esvaziamento).

Em consequência torna-se importante propor uma investigação rotineira para esta patologia, com ênfase nos mecanismos fisiopatológicos, prováveis responsáveis pela incidência aumentada na população com Síndrome de Down.

IX - Summary

The purpose of this study has been the prospective analysis of the Down syndrome population received by the Genetic Department of "Hospital Infantil Darcy Vargas", in the period from 1959 to 1996. The Department has received 2816 Down Syndrome patients in this period, and this study has selected 518 patients, clinical and cytogenetically diagnosed, which were studied following the specific clinical protocol, in periodical evaluations. The incidence of cholelithiasis was verified and it has been analysed the possible relationships among this disease and parental age, contraceptive use and clinical features leading to the discussion of eventual aetiologic mechanisms causing gallstones. It was verified 27 patients affected by Down Syndrome and presenting cholelithiasis in the survey of 518 patients (3.28 %) compared to the frequency of 7/10000 in the non Down population (0.07%). The statistical analysis has shown that the distribution of the frequency probabilities have been between 3.6% and 7.7%.

These studies have verified that the aetiology of the gallstones in the Down syndrome patients could be related to the hypotonic characteristic of the patients, leading to cholestasis. It is very important the suggestion of routine evaluation for this pathology, related to the eventual aetiologic features.

X - TABELAS

TABELA I:
INCIDÊNCIA DE SÍNDROME DE DOWN CONSOANTE IDADE MATERNA
(SEGUNDO SELIKOWITZ (B), CITADO EM MUSTACCHI E ROZONE, 1990)

IDADE MATERNA (anos)	INCIDÊNCIA DE SÍNDROME DE DOWN
20	1/2000.
21	1/1700.
22	1/1500.
23	1/1400.
24	1/1300.
25	1/1200.
26	1/1100.
27	1/1050.
28	1/1000.
29	1/950.
30	1/900.
31	1/800.
32	1/720.
33	1/600.
34	1/450.
35	1/350.
36	1/300.
37	1/250.
38	1/200.
39	1/150.
40	1/100.
41	1/80.
42	1/70.
43	1/50.
44	1/40.
45	1/30.
46	1/25.
47	1/20.
48	1/15.
49	1/10.

TABELA II:
PROCESSOS ETIOLÓGICOS DE CÁLCULO DE VESÍCULA BILIAR

ETIOLOGIA	REFERÊNCIAS	OBSERVAÇÕES
1) Síndromes Hematológicas/Hereditárias	Tagge, 1994	
- HbSS		Incidência Tabela III
- Esferocitose	Peralta, 1990	A Esferocitose é a anemia hemolítica mais comum entre os europeus, com prevalência de 1/500 associada a uma Translocação recíproca do cromossomo 8p11.22-8p11.21-1
- Talassemia "major" ou Betatalassemia	Goldfarb, 1990	
- Outros	Gutierrez, 1990	
2) Mal-formações		
- do Trato Biliar	St-Vil, 1992	
- do Trato Digestivo	Gutierrez, 1990	
- do Trato Urinário	Gutierrez, 1990	
- Sistêmicas	Gutierrez, 1990	
3) Fatores Ambientais		
3.a) Medicamentosos:		
- Furozemide	Randall, 1992	
- Ceftriaxone	Barzilai, 1994	
- Contraceptivos	Lindberg, 1992 / Pansini, 1993	
- Estrógeno	Ware, 1992	
- Progesterona	Buiumsohn, 1990	
- Nutrição Parenteral	Debray, 1993	Dos pacientes que fazem uso da NP prolongada 5% potencialmente evolui para CVB, prolongada ou não
- Imunossupressores/Antineoplásicos (Cyclosporina ou Azathioprina + Arednizone)	Ferris, 1991	Transplantes com uso de imunossupressores
- Distúrbios Eletrolíticos	Figueroa-Colon, 1990	
3.b) Não-medicamentosos:		
- Traumas (hemobilia)	Augustin, 1994 / Reif, 1991	
- Queimaduras	Gutierrez, 1990	
- Prematuridade	Debray, 1993	
- Gestação na adolescência	Reif, 1991	
- Oxigenação Extra-corpórea	Almond, 1992	
- Fotossensibilidade	Pavel, 1992	
3.c) Causas Infecto-parasitárias:		
- Sepsis	Astulfoni, 1994 / Pul, 1994	
- Hepatite B	Reif, 1991	

T A B E L A II:

PROCESSOS ETIOLÓGICOS DE CÁLCULO DE VESÍCULA BILIAR (CONTINUAÇÃO)

- Leishmaniose Visceral	Benhamou, 1990	Doença da Calazar
- Enterocolite Necrotizante	Reif, 1991	
3.d) Outras Causas	Gutierrez/90	
4) Causas Sistêmicas		
4.a) Metabólicas:		
- Obesidade	Pul, 1994	
- Hiperlipidemias	Reif, 1991	
- Pseudohipoadesteronismo	Hanaki, 1992	
4.b) Imunológicas:		
- Auto-imune	Reif, 1991	Incompatibilidades (ABO, RH, Hm e/ou Tros)
- Disgamaglobulinemias	Reif, 1991	
- "Lupus Eritematoso"	Reif, 1991	
4.c) Outras:	Gutierrez, 1990	
- Doenças inflamatórias		
- do Intestino	Hutchinson, 1994	Doença de Crown
- da Vesícula Biliar	MacMillan, 1974	
- Doenças Medulares	Reif, 1991	Tais como Mielite Transversa, Spina Bífida, Injúrias Medulares
- Síndromes Hemolítico Urêmicas	Gutierrez, 1990	
- Ascites	Reif, 1991	
- Miasenias Graves	Kott, 1994	
5) Causas Genéticas:		
- Deficiências Enzimáticas	Reif, 1991	Tais como porfírias, piruvatoquinase
- Fibrose Cística	Colombo, 1993	
- outros Erros Inatos do Metabolismo	Dunn, 1992	
- Distrofia Muscular	Reif, 1991	
- Síndrome de Wilson	Gutierrez, 1990	
- Síndrome de Crigler-Najjar	Hutchinson, 1994 / Gutierrez, 1990	
- Síndrome de Canavan	Bakon, 1993	
- Síndrome de Wildervanc's	Kose, 1993	
- outras	Gutierrez, 1990	
6) Outras causas:		
- Neoplasia de VB	Berk, 1973 / Mogilner, 1991	
- Adenomas de VB	Kim, 1992	
- Correção Cirúrgica de Incontinência Urinária	Gutierrez, 1990	
7) Idiopáticas	Roman, 1994	

TABELA III:
INCIDÊNCIA DE CVB EM RELAÇÃO À HEMOGLOBINOPATIA HbSS (ANEMIA FALCIFORME)

LOCAL DE INCIDÊNCIA	POPULAÇÃO PORTADORA HbSS (FAIXA ETÁRIA AFETADA)	PORCENTAGEM	REFERÊNCIA
Itália	população total	59%	Loria, 1994
África	população total	28,90%	Anyan, 1976 / Billa, 1991
Arábia Saudita (região oeste)	população total	14,90%	Mokhtar, 1990
Itália (cidade de Sirmione)	população total	11%	Barbara, 1987
Índia (região norte)	população total	8,80%	Sharma, 1990
Arábia Saudita	entre 10 e 64 anos	8%	Okuonghae, 1993
Nigéria	população total	4,0% a 6,6%	Okuonghae, 1993
Jamaica	entre 5 e 13 anos	13,00%	Okuonghae, 1993
América do Norte	entre 5 e 13 anos	entre 28,0% e 33,0%	Okuonghae, 1993
Uruguai	entre 31 e 50 anos	10,40%	Cohen, 1992
Índia	população com manifestações disépticas	29,80%	Sharma, 1990

TABELA IV:

CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA DE PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN PORTADORES DE COLECISTOLÍTIASE.

	NOME	SEXO	IDADE	COR	I.M.	I.P.	GEST.PARID.	ANTICONC.	ECO CARD.	CARIÓTIPO	TSH	Hb	EHb	RET	COLEST
1	WPS	M	11a.	branca	26	24	1ª	0	N	T21S	<5	11,8	N	<2	N
2	HLM	M	15a.	parda	40	45	6ª	0	N	T21S	<5	11,5	N	<2	N
3	ES	M	14a.	parda	44	44	13ª	4anos	CIA	T21S	6,8	12,6	N	<2	N
4	RL	M	7a.	branca	30	30	2ª	7anos	N	T21S	<5	11,6	N	<2	N
5	RAC	M	1m.	branca	38	29	1ª	0	CIA	T21S	5	9,1	N	<2	N
6	IS	F	10m.	branca	26	26	2ª	1mês	OAVC	T21S	<5	16,2	N	<2	N
7	DAMC	M	1a.7m.	branca	27	27	1ª	0	N	T21S	<5	11,4	N	<2	N
8	RASA	M	8ºfetal	branca	31	36	4ª	6anos	N	T21S	<5	11,3	N	<2	N
9	VFM	M	5a.	parda	35	37	1ª	0	N	T21S	7,8	12,6	N	<2	N
10	RFC	M	5a.	branca	29	34	2ª	0	N	T21S	<5	12,8	N	<2	N
11	FSC	F	11a.	branca	26	26	1ª	1ano	PCA	T21S	<5	11,1	N	<2	N
12	RDM	F	19a.	parda	38	35	3ª	19anos	N	T21S	<5	10,2	N	<2	N
13	NBN	M	36a.	parda	40	40	4ª	0	N	T21S	<5	9,6	N	<2	N
14	ACSB	F	9a.	branca	36	32	1ª	3anos	N	Trans14 / 21	<5	13,4	N	<2	N
15	BMM	F	1a.1m.	branca	30	32	1ª	1ano	N	T21S	<5	10,9	N	<2	218
16	NM	F	1a.8m.	branca	28	30	1ª	2anos6m.	N	T21S	6,2	9,2	N	<2	N
17	CAT	M	13a.	branca	25	26	1ª	0	N	T21S	<5	8,7	N	2,2	N
18	MCF	M	1a.3m.	branca	30	40	1ª	6anos	CIA	T21S	<5	12,4	N	<2	N
19	LHBC	M	1a.2m.	branca	33	29	2ª	5anos	PCA	T21S	<5	11,5	N	<2	N
20	JRPM	M	24a.	branca	36	36	6ª	6anos	CIA	T21S	<5	10,8	N	<2	N
21	JWL	F	4a.	branca	22	39	1ª	4anos	PCA+CIV	T21S	11	12,7	N	<2	210
22	GHN	M	3a.7m.	branca	36	44	3ª	6meses	N	T21S	<5	11,4	N	<2	N
23	APR	F	6a.	branca	21	29	1ª	4anos	CIV	T21S	<5	13,9	N	<2	N
24	IERR	M	11a.	branca	29	34	1ª	2anos	N	T21S	<5	13,1	N	<2	N
25	BNR	M	1m.	branca	28	28	2ª	4 anos	N	T21S	<5	11,2	N	<2	-
26	CVB	F	3a.	branca	30	30	4ª	0	PCA+CIV	T21S	6	12,6	HbS	<2	N
27	TRM	M	11a.	branca	28	33	2ª	2anos	CIV	T21S	<5	14,6	N	<2	-

Legendas, Unidades de Medida e Valores de Referências no final da tabela.

HbS = 52,5% , HbA2 = 3%, HbA1 = 44,5%

TABELA IV:

**CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA DE PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN PORTADORES
DE COLECISTOLÍTIASE (CONTINUAÇÃO 1)**

	HDL	LDL	VLDL	Septo	Antecedentes	Fator Pré Disponível	Peso	Est.		OBS.
1	39	127	12	N			35.700	1,33		
2	40	135	20	N			42.360	1,38		
3	55	138	14	S	Colelitíase mãe		60.200	1,29		
4	47	110	21	N	Dor abdominal		2.300	1,16		2 calculos
5	48	98	18	N			31.000	0,52		
6	58	105	9	N		UTI 7 dias alim. Parent.	2.500	0,44		
7	63	85	15	N			10.780	0,8		
8	36	88	7	N			*21.800	*1,06	*4A	3 calculos
9	46	115	18	N			18.200	1,01		
10	38	91	20	N			19.000	1,09		
11	65	124	20	N		Divertículo de Meckel	34.900	1,38		
12	59	118	12	N			64.000	1,58		
13	68	130	27	N			77.200	1,51		
14	51	156	22	N			28.500	1,19		Laparoscopia
15	34	125	48	S	Hashimoto mãe		8.290	0,75		Regrediu espontâneo
16	28	90	20	S			12.200	0,8		
17	33	97	16	N			58.400	1,3		
18	38	78	8	S			9.280	0,79		
19	65	132	14	N		Nefrolitíase Furosemide	88.300	0,73		
20	48	122	10	N			71.000	1,49		
21	36	130	44	N			20.500	1,03		
22	42	110	16	N			13.100	0,98		
23	45	95	11	S			13.600	0,9		
24	-	-	-	N		Puberdade precoce	38.500	1,34		
25	-	-	-	N			3.060	0,44		
26	-	-	-	N						
27	-	-	-	S	Megacólon	Aliment. Parenteral 10 dias há 11 anos	34.500	1,33		Colecistite Crônica

OBSERVAÇÃO: As avaliações das Transaminases, bilirrubinas totais e frações, e Coombs direto foram realizados nos 27 casos, todos com valores dentro de parâmetros normais e esperados.

TABELA IV:

CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA DE PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN PORTADORES
DE COLECISTOLÍTIASE (CONTINUAÇÃO₂)

LEGENDAS	UNIDADES DE MEDIDA	VALORES DE REFERÊNCIAS
a. = anos		
ANTICONC. = Anticoncepcional	anos	
COLEST. = Colesterol	mg/dl	200
ECO CARD. = Ecocardiograma		
EHb = Eletroforese de hemoglobina	grs/%	HbA1 > 95% / HbA2 = 2,0% a 3,5% / HbF < 2%
Est. = Estatura	metro	
GEST. PARID. = Gestação Paridade		
Hb = Hemoglobina	g/dl	entre 11,5 a 14,5
HDL = High Density Lipoproteins	mg/dl	acima de 35 mg/dl
IM = Idade Materna	anos	
IP = Idade Paterna	anos	
LDL = Low Density Lipoproteins	mg/dl	desejável inferior a 130 mg/dl limitrofe até 159 mg/dl
m. = meses		
Peso	gramas	
RET = Reticulócitos	ret%	0,5% a 2,0%
TSH = Hormônio Tíreo-estimulante	mU/l	até 5
VLDL = Very Low Density Lipoproteins	mg/dl	até 45

TABELA V:
ANÁLISE FÍSICA DOS CÁLCULOS BILIARES ESTUDADOS

PACIENTES	Nº 2	Nº 3	Nº 4	Nº 5	Nº 6	Nº 9	Nº 10
cor	P	CV	P	C	CA	P	CV
forma	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR
superfície	RG	RG	RG	RG	RG	RG	RG
dimensões (mm)	2x1x1	1x0,5x0,5	2x1x1	3x2x2	3x3x2	3x2x2	4x2x3
consistência	mole	mole	mole	mole	mole	mole	mole

P=preto - 42,8%

CV=castanho esverdeado - 28,6%

C=castanho - 14,3%

CA=castanho acinzentado - 14,3%

IR=irregular - 100%

RG=rugoso - 100%

Avaliação físico-química qualitativa por método colorimétrico ou por precipitação, segundo Henry (1974).

TABELA VI:
ANÁLISES QUÍMICAS DOS CÁLCULOS BILIARES ESTUDADOS

ANÁLISE QUÍMICA	PACIENTES							%
	Nº 2	Nº 3	Nº 4	Nº 5	Nº 6	Nº 9	Nº 10	
bilirrubina	+	+	+	-	+	+	-	71,4
colesterol	+	-	+	+	-	-	+	57,1
biliverdina	+	+	+	+	+	+	+	100
cálcio	-	-	+	+	+	-	+	57,1
fosfato	+	-	+	+	+	+	+	85,7

Avaliação físico-química qualitativa por método colorimétrico ou por precipitação, segundo Henry (1974).

XI - FIGURAS

Figura 1

Mapa comparativo dos segmentos conservados entre o Chr 21 do ser humano e o Chr 16 do camundongo, mostrando o segmento em T65Dn.

(A) O mapa do Chr 21 (ser humano) à esquerda é derivado de Antonarakis (1992), Tanzi et al., 1992 e Gardiner et al. (1990b) *.

(B) O mapa do camundongo à direita está baseado no mapa GBASE e no Chr16 Committee Report (Reeves and Miller, 1992) *.

Os sinais positivos (+) e negativos (-) abaixo do título T65Dn híbridos indicam a presença ou ausência de genes, em 3 células híbridas somáticas na posição grifada no mapa do camundongo, à esquerda.

* (DAVISSON ET AL; THE PHENOTYPIC MAPPING OF DOWN SYNDROME AND OTHER ANEUPLOID CONDITIONS; WILEY-LISS, INC; 1993; pg. 126)

Figura 2

(C) (KOREMBERG, J. R.; THE PHENOTYPIC MAPPING OF DOWN SYNDROME; N. Y: WILEY-LISS, 1503, PG 94 E 102 (ADAPTAÇÃO))

APP - Proteína precursora Beta-Amiloide (A4)

SOD1 - Superóxido desmutase cobre-zinco 1

PRGS - Fosforibozilglicinamida sintetase

IFNA/R - Alfa receptor de Interferon

IFNB/R - Beta receptor de Interferon

ERG - Protooncogeneviral da eritroblastose de aves (related)

ETS - Protooncogeneviral da eritroblastose

MX - 1/2 resistência homóloga ao mixo-vírus influenza de

CBS - Cistatione Betasintetase

BCEI - Sequência de indutor estrogênico ao câncer de seio

PFKL - Fosfofrutokinase hepático

CRYA1 - Alfapoli-peptídeo do cristalino

CD18 - Antígeno infocítico associado ao antígeno 1 (pg 95)

COL6A1 - Colágeno tipo 6 alfa 1

COL6A2 - Colágeno tipo 6 alfa 2

S100B - Betapoli-peptídeoneural (proteína S100)

MAPA DE CORRELAÇÃO CITOGENÉTICA E FENÓTIPO DO CROMOSSOMO 21 (1973 - 1989)

Figura 3

(A) (KOREMBERG, J. R.; THE MORPHOGENESIS OF DOWN SYNDROME;
WILEY-LISS, INC; 1991; pg. 44)

Quatro principais regiões do mapa molecular do fenótipo da Síndrome de Down

97

Figura 4

(SINET, P. M. ET AL; THE PHENOTYPIC MAPPING OF DOWN SYNDROME AND OTHER ANEUPLOID CONDITIONS; WILEY-LISS, INC; 1993; pg 72)

Figura 5

Pacientes portadores de Síndrome de Down segundo sexo, sendo masculinos 295 (56,9 %), femininos 222 (42,8%) e um caso (0,3%) portador de genitália ambígua

Figura 6

Idade do paciente com Síndrome de Down à época
de sua primeira consulta

Figura 7

Distribuição etária das genitoras, dos 518 casos quando do nascimento do paciente portador de S. D.

Distribuição etária individual das genitoras dos 518 casos quando do nascimento do paciente portador de S. D.

Figura 7-a

Figura 8

Idade Materna na ocasião do nascimento das crianças, no estado de Washington

THULINE, NEW PERSPECTIVES ON DOWN SYNDROME, pg. 41, 1987

Figura 9

Distribuição etária dos genitores, dos 518 casos quando do nascimento do portador de S. D.

Distribuição etária individual dos genitores dos 518 casos quando do nascimento do paciente portador de S. D.

Figura 9-a

Figura 10

Período de uso de anticoncepcionais antes do nascimento do paciente com S. D., em período ininterrupto ou soma dos intermitentes

Nº DE CASOS

Período de uso de anticoncepcionais até o nascimento dos pacientes com S. D., ininterruptos ou soma dos intermitentes, em meses

Figura 11

Freqüência de nascimento de pacientes com S. D. segundo a ordem gestacional crescente das mães

Figura 12

Proporção da população
com Síndrome de Down
portadora de CVB,
segundo sexo

Figura 13

Frequência da população com Síndrome de Down portador de CVB, segundo a raça

FAIXA ETÁRIA DOS 27 PACIENTES PORTADORES DE COLELITÍASE E SD

figura 14

Figura 15

Distribuição em percentual dos casos de pacientes com Síndrome de Down portadores CVB, segundo ordem gestacional

16

16 a

Figuras 16 e 16a:
Cálculos de Vesícula biliar em exame ultrassonográfico de Vesícula biliar
em Síndrome de Down.

XII - APÊNDICES

Apêndice 1 -

FICHA DE ANAMNESE GENÉTICA E DE EXAME FÍSICO

PROTOCOLO: _____ DATA: ____/____/____

NOME: _____

DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____

IDADE: _____ SEXO: _____ RAÇA: _____

EST. CIVIL: _____ ESCOLARIDADE: _____

PROFISSÃO: _____

CÔNJUGE: _____ IDADE: _____

NASC: ____/____/____ RAÇA: _____ SEXO: _____

PROFISSÃO: _____ ESCOLARIDADE: _____

ENDEREÇO: _____

BAIRRO: _____ CEP: _____

CIDADE: _____ ESTADO: _____

TELEFONE: _____ () RES. () COM. () REC.

C/ _____

FAX: _____ () RES. () COM.

OUTROS: _____

ENCAMINHAMENTO:

MÉDICO: _____ INSTITUIÇÃO: _____

FINALIDADE: _____

OUTROS: _____

ANTECEDENTES FAMILIARES:

PAI: _____ IDADE: _____

PROFISSÃO: _____ ESCOLARIDADE: _____

NATURAL DE: _____

MÃE: _____ IDADE: _____

PROFISSÃO: _____ ESCOLARIDADE: _____

NATURAL DE: _____

ANTECEDENTES CLÍNICOS:

AVALIAÇÕES JÁ REALIZADAS:

CARIÓTIPO: _____

OFTALMO: _____ PROFISSIONAL: _____

AUDITIVA: _____ PROFISSIONAL: _____

EXAME: _____

FONOAUDIOLÓGICA: _____

OUTRAS: _____

CONSANGUINIDADE:

IRMÃOS DO PROPÓSITO (IDADE, EST. CIVIL, FILHOS N E/OU A):

_____**CASOS SEMELHANTES NA FAMÍLIA:**_____

IRMÃOS DO PAI (IDADE, EST. CIVIL, FILHOS N E/OU A):

IRMÃOS DA MÃE (IDADE, EST. CIVIL, FILHOS N E/OU A):

OBSERVAÇÕES: _____

() LAQUEADURA

() VASECTOMIA

HEREDOGRAMA:

* N= NORMAL A=AFETADO

ANTECEDENTES GESTACIONAIS:

DURAÇÃO DA GRAVIDEZ: _____ NASC: _____

FEBRE () PERÍODO: _____ RUBÉOLA () PERÍODO: _____

OUTRAS INFECÇÕES: _____ PERÍODO: _____

RADIOGRAFIAS TORAXICAS () OU ABDOMINAIS () PERÍODO: _____

OUTRAS EXPOSIÇÕES A RADIAÇÃO: _____

PERDAS SANGUÍNEAS () PERÍODO: _____

MEDICAÇÕES () MOTIVO: _____

TIPO: _____ PERÍODO: _____

ANOVULATÓRIOS () TIPO: _____ PERÍODO: _____

ANTICONVULSIVO () TIPO: _____ PERÍODO: _____

SOFRE DE GOTA () REMÉDIO: _____ PERÍODO: _____

MÃE FUMANTE () PERÍODO DA GESTAÇÃO () QUANTIDADE: _____

PAI FUMANTE () QUANTIDADE: _____

MÃE ALCOÓLATRA () P. DE GESTAÇÃO () QUANTIDADE: _____

CONSUMO DE DROGAS PELA MÃE () PERÍODO DA GESTAÇÃO ()

TIPO: _____ QUANTIDADE: _____

CONSUMO DE DROGAS PELO PAI () TIPO: _____

QUANTIDADE: _____

PARTO:**HOSPITAL:** _____☐ HOSPITALAR ☐ DOMICILIAR ☐ MÉDICO ☐ PARTEIRA☐ NORMAL- TIPO DE APRESENTAÇÃO: _____☐ FORCEPS- DURAÇÃO: _____☐ CESARIANA- MOTIVO: _____**CONDIÇÕES DO RN:****PESO:** _____ **COMPRIMENTO:** _____ **PT:** _____ **PC:** _____☐ CHORO **APGAR** _____ / _____**SUCÇÃO:** _____ **CIANOSE** ☐ **PERM. NA MATERN.:** _____**ICTERICIA** ☐ **ÉPOCA:** _____ **BANHO DE LUZ** ☐**TRANSFUSÃO** ☐**OUTRAS INTERCORRÊNCIAS:** _____**MOMENTO DA NOTÍCIA:** _____**EVOLUÇÃO PEDIÁTRICA:****FIRMOU A CABEÇA:** _____ **SENTOU SEM APOIO:** _____**ANDOU:** _____ **FRASES:** _____**CONTROLE (ESFINCTERIANO):** _____**VESICAL:** _____ ☐ D ☐ N**ENTROU NA ESCOLA (IDADE):** _____**DOENÇAS PERTINENTES:** _____**LÊ:** _____ **ESCREVE:** _____ **FAZ CONTAS:** _____**EXAME SOMATOSCÓPICO:****ESTATURA:** _____ **PESO:** _____ **ENVERGADURA:** _____**CABEÇA:****PC:** _____ ☐ DOLICOCEFALIA ☐ BRAQUICEFALIA☐ ASSIMETRIA CRANIANA ☐ CRANIO DISMÓRFICO**ALTERAÇÕES:** _____☐ ABAULAMENTO FRONTAL ☐ FRONTE ALTA ☐ BAIXA☐ ESTREITA ☐ LARGA**IMPLANTAÇÃO DE CABELO NA FRONTE:** ☐ BAIXA**FONTANELA:** _____

ORELHAS:

() GRANDES () PEQUENAS MEDIDA: _____
 IMPLANTAÇÃO () BAIXA () POSTERIORIZAÇÃO () EM ABANO
 APÊNDICES () AURICULARES () GROSSEIRAS
 LÓBULO (ATENÇÃO PARA SINAIS BW): _____
 CONDUITO: _____

REGIÃO OCULAR:

SINOFRE () PTOSE PALPEBRAL D() E() EPICANTO D() E()
 TELECANTO D() E() ANÓFTALMIA D() E()
 MICROFTALMIA D() E() EXOFTALMIA D() E()
 ENOFTALMIA D() E() BLEFAROFIMOSE D() E()
 NISTAGMO () CATARATAS D() E() ESTRABISMOS D() E()
 COLOBOMA D() E()
 DISTÂNCIA INTERCANTAL INTERNA: _____
 DISTÂNCIA INTERCANTAL EXTERNA: _____
 INCLINAÇÃO MONGOLÓIDE() ANTIMONGOLÓIDE ()

NARIZ:

() GRANDE () PEQUENO () EM SELA () EM BICO
 () NARINAS ANTERVERTIDAS () HIPOPLASIA ALAR

REGIÃO BUCAL:

() MICROSTOMIA () MACROSTOMIA () MICROGNATISMO
 () MACROGNATISMO () PROGNATISMO () RETROGNATISMO
 () BOCA DE CARPA () LÁBIO LEPORINO
 LÁBIO SUPERIOR: () GROSSO () FINO
 LÁBIO INFERIOR: () GROSSO () FINO () MACROGLOSSIA
 LÍNGUA ESCROTAL() PALATO: () ALTO () OGIVAL () FENDIDO
 () DENTES MAL IMPLANTADOS () INCLUSOS MALOCCLUSÃO
 FILTRO: MEDIDA: _____ CURTO() LONGO() ALARGADO()
 () BEM DESENHADO () LISO () HIPERPLASIA GENGIVAL
 INÍCIO DE DENTIÇÃO: _____

ACOMPANHAMENTO ODONTOLÓGICO: () SIM () NÃO
 DENTISTA: _____

[VIDE ODONTOGRAMA ANEXO]

PESCOÇO:

() CURTO () GROSSO () ALADO

OBS: _____

TÓRAX:

PT: _____ DISTÂNCIA INTERMAMILAR: _____

ESTERNO CURTO() PECTUS: () CARINATUM () EXCAVATUM
 () EM BARRIL () AFASTAMENTO DOS MAMILOS () MAMILOS EXTRAS
 () ESCÁPULAS SALIENTES () ESCOLIOSE () LORDOSE () CIFOSE

OBS: _____

CORAÇÃO/ VASOS : () BRNÍ () SOPRO

FLUXO: _____

PULSOS PERIFÉRICOS ()

ABDOME:

() PROTUSO () HÉRNIA UMBILICAL

() DIASTASE DOS RETOS ABDOMINAIS OBS: _____

REGIÃO GLÚTEA: _____

FÍGADO: _____

GENITAIS:

() NORMAIS () HIPOGENITALISMO () MACROORQUIDIA

() CRIPTORQUIDIA () HIPOSPADIA () FIMOSE

() ESCROTO EM CACHECOL

OBS: _____

MEMBROS SUPERIORES:

MÃOS: () PEQUENAS () GRANDES MEDIDA: _____

() BRAQUIDACTILIA () ARACNODACTILIA

() POLIDACTILIA TIPO: _____

() CLINODACTILIA TIPO: _____

() CAMPTODACTILIA TIPO: _____

() SINDACTILIA TIPO: _____

() BAQUETEAMENTO () CÚBITO VALGO

OBS: _____

MEMBROS INFERIORES:

PÉS: () PEQUENOS () GRANDES MEDIDA: _____

() POLIDACTILIA TIPO: _____

() SINDACTILIA TIPO: _____

() DIST. AUMENTADA HALUX/2º DEDO

() PÉ TORTO TIPO: _____ () PÉ PLANO () JOELHO VAGO

() JOELHO VARO

OBS: _____

PELE E ANEXOS:

() ALBINISMO () VITILIGO () HEMANGIOMAS () TELANGIECTASIAS

() NEVOS () ALOPÉCIA () HIRSUTISMO () DEFORMIDADE DAS UNHAS

TIPO: _____

() MANCHAS TIPO: _____

OBS: _____

EXAME ULTRASSONOGRÁFICO:

SEGMENTO CEFÁLICO: _____

TÓRAX: _____ FREQUÊNCIA CARDÍACA: _____

VESÍCULA: _____ RINS: _____

OUTROS: _____

CONDIÇÕES GERAIS:

FACIES: _____

FALA: _____

MARCHA: _____

MOVIMENTOS INVOLUNTÁRIOS: _____

()HIPOTONIA ()HIPERTONIA

INFORMANTE(PARENTESCO): _____

REAÇÕES EMOCIONAIS: ()TRANQUILA ()ANSIOSA ()NERVOSO

CONDIÇÕES COGNITIVAS: ()CONGRUENTE ()INCONGRUENTE

EXAMES INDICADOS:

()CARIÓTIPO SIMPLES ()BANDAMENTO ()ALTA RESOLUÇÃO

OUTROS: _____

RESULTADOS: _____

DERMATÓGLIFOS: _____

FOTOS: ()S ()N N. _____

OBS: _____

EXAMES CLÍNICOS SOLICITADOS: _____

EXAMES DE PROGENITORES: _____

RETORNO:

CARACTERÍSTICAS PRINCIPAIS DO PACIENTE: _____

H.D.: _____**DIAGNÓSTICO:** _____

ENTREVISTADOR: _____

Apêndice 2 -

PROTOCOLO H.I.D.V.

SÍNDROME DE DOWN
ESTUDO COLABORATIVO

TABELA CRONOLÓGICA DE SEGUIMENTO AMBULATORIAL

NOME: _____

DATA NASC.: / /

SEXO: F() M()

REGISTRO HIDV: _____

PROCEDIMENTO:	DATA	RESULTADOS	COMENTARIOS
Eco Doppler Cardio	/ /		
ECG	/ /		
Ultrassom Abdomen	/ /		
Tireograma TSH	/ /		
Fenilalaninemia	/ /		
HC+Plaquetas	/ /		
Urina	/ /		
Ca, P, Fa	/ /		
Iontoforese	/ /		
HBSAg	/ /		
Rx Cervical	/ /		
Rx Cavum/SAF	/ /		
Audiometria	/ /		
Cariótipo	/ /		
Outros	/ /		

CONSULTAS:			
Pediatria	/ /		
Cardiologia	/ /		
Otorrino	/ /		
Oftalmologia	/ /		
Odontologia	/ /		
Neurologia	/ /		
Fono	/ /		
Fisio	/ /		
T.O.	/ /		
Outros	/ /		

IMUNIZAÇÕES ESPECIAIS:			
MMR	/ /		
Anti-Haemophilus	/ /		
Anti-Pneumococos	/ /		
Anti-HVB	/ /		
Outras	/ /		

MEDICAMENTOS ESPECIFICOS:			
Ácido Fólico	/ /		
Zinco	/ /		
Magnésio	/ /		
Selênio	/ /		
Complexos Vitamínicos	/ /		
Ferro	/ /		
Outros	/ /		

APÊNDICE 3 -

**AMOSTRA DE 518 PACIENTES COM SÍNDROME DE
DOWN ENVOLVIDOS NO PRESENTE ESTUDO**

NOME	IDADE	ID.MÃE	ID.PAI	GEST.	Anticoncepcional
LEM	1 a.	18a.	21a.		8 m.
RP	10a.	28a.	31a.	3ª	nunca
RHS	4a 3m	19a.	20a.	2ª	7 a.
FHA	9a.	37a.	32a.	2ª	nunca
APG	5 a.	46 a.	44 a.	5ª	1 a.
SJF	4 a.	33 a.	32 a.	2ª	2 m.
LVB	13 a.	42 a.	50a.	13ª	nunca
LLAS	3 a.	23 a.	33 a.	3ª	nunca
FMS	2 m.	21 a.	23 a.	1ª	4 a.
WSG	6 m.	18 a.	20 a.	1ª	nunca
CSR	7 a.	35 a.	32 a.	3ª	5 a.
CHS	3 a.	42 a.	50 a.	4ª	8 a.
LCG	5 a.	46 a.	30 a.	2ª	3 a.
GMR	1 m.	26 a.	33 a.	1ª	8 a.
RAC	1 a.	38 a.	29 a.	1ª	nunca
LC	6 a.	45 a.	44 a.	2ª	4 m.
JAS	3 a.	43 a.	48 a.	6ª	nunca
RSA	5 a.	32 a.	37 a.	2ª	2 a.
RAAS	6 a.	32 a.	31 a.	2ª	2 a.
GBS		25 a.	32 a.	2ª	nunca
WBS		44 a.	50 a.	6ª	11 a.
JCS		46 a.	55 a.	8ª	nunca
GL	3 a.	31 a.	32 a.	2ª	nunca
SCF	26 a.	36 a.	37 a.	2ª	nunca
RB	7 a.	18 a.	23 a.	3ª	nunca
DE	6 a.	18 a.	24 a.	1ª	2 a.
JAE	8 a.	35 a.	40 a.	9ª	5 a.
WML	6 a.	38 a.	38 a.	2ª	12 a.
GVM	3 m.	32 a.	28 a.	1ª	2 a.
RFS	3 a.	49 a.	32 a.	2ª	1 a.
WPS	11 a.	26 a.	24 a.	1ª	nunca
VPS	9 anos	36 a.	32 a.	3ª	1 m.
CCP	4 a.	35 a.	36 a.	5ª	2 a.
TRS	5a. 7m.	42 a.	41 a.	5ª	2 m.
CSS	3 a.	32 a.	34 a.	3ª	6 a.
LS	4 a.	39 a.	45 a.	4ª	13 a.
BAS	3a.10m.	41 a.	41 a.	7ª	nunca
BCV	2a. 10m.	27 a.	29 a.	2ª	3 a.
JBSV	2a. 5m.	25 a.	26 a.	3ª	4 a.
MDC	6 a.	22 a.	21 a.	2ª	nunca
JRS	6 m.	41 a.	43 a.	11ª	4 a.
MCVL	4 m.	42 a.	42 a.	6ª	nunca
JESJ	2 a.	21 a.	18 a.	1ª	nunca
DR	7 a.	31 a.	30 a.	4ª	nunca
LCLJ	1a.11m	22 a.	23 a.	1ª	2 a.
RF	3 a.	42 a.	45 a.	5ª	4 a.
JBD	4 a.	40 a.	48 a.	6ª	8 a.
BM	2 a.	34 a.	38 a.	2ª	4 m.
ACLR	1a. 8m.	36 a.	42 a.	3ª	12 a.
OR	10 a.	40 a.	37 a.	1ª	5 a.
RFH	2 a.	33 a.	37 a.	3ª	4 m.
LSS	1a.11m	42 a.	43 a.	2ª	nunca
MAS	5 m.	32 a.	34 a.	3ª	13 a.
FVR	3 m.	23 a.	23 a.	2ª	6 m.
CAF	9 a.	26 a.	33 a.	2ª	nunca
EAR	5 a.	39 a.	45 a.	7ª	nunca
T	1 a.	32 a.	32 a.	1ª	5 a.
JFJ	4a.4m.	46 a.	49 a.	10ª	12 a.

FRS	2 a.	46 a.	51 a.	9ª	8 a.
MID	4 a.	42 a.	47 a.	8ª	17 a.
EOC	5 a.	45 a.	52 a.	15ª	nunca
EE	15 a.	34 a.	36 a.	3ª	8 m.
PAB	43 a.	22 a.	30 a.	2ª	
JFN	50 a.	29 a.	36 a.	4ª	nunca
FMT	5 m.	38 a.	33 a.	1ª	1 a.
LZG	4 a.	35 a.	33 a.	2ª	nunca
LR	11 a.	35 a.	36 a.	3ª	nunca
MSV	7 m.	29 a.	33 a.	3ª	1 a.
CMS	3 m.	37 a.	31 a.	9ª	1 a.
RPS	3 a.	44 a.	49 a.	4ª	1 a.
JAM	8 a.	22 a.	27 a.	2ª	3 a.
DM	4 a.	29 a.	39 a.	1ª	3 a.
FV	1 a.	29 a.	39 a.	3ª	3 a.
EG	2 a.	33 a.	39 a.	8ª	7 m.
RAA	7 a.	46 a.	47 a.	6ª	14 a.
HLM	15 a.	40 a.	45 a.	6ª	nunca
LSP	5 a.	16 a.	25 a.	1ª	nunca
OAN	8 a.	36 a.	34 a.	1ª	2 a.
BVMS	5 m.	23 a.	25 a.	1ª	7 m.
FPS	6 a.	37 a.	40 a.	3ª	7 a.
APS	9 a.	44 a.	43 a.	4ª	nunca
KSG	4 m.	32 a.	33 a.	5ª	11 a.
KAA	6 a.	39 a.	36 a.	3ª	4 a.
TMA	1a. 1m.	24 a.	31 a.	1ª	nunca
PS	16 a.	31 a.	30 a.	1ª	nunca
TJC		21 a.	26 a.	1ª	nunca
TCMR	4 a.	34 a.	37 a.	2ª	nunca
CAS	5 a.	39 a.	43 a.	4ª	2 a.
VSL	28 a.	28 a.	26 a.	1ª	nunca
GS	5 m.	34 a.	41 a.	3ª	nunca
LEM	1a 3m.	19 a.	22 a.	1ª	8 m.
IP	7 a.	23 a.	32 a.	2ª	1 a.
DAL	6 a.	29 a.	29 a.	2ª	3 m.
WSL	4 a.	35 a.	32 a.	1ª	10 a.
MSG	3 a.	40 a.	37 a.	1ª	nunca
BCC	9 a.	42 a.	41 a.	3ª	nunca
BMP	2a. 7m.	35 a.	40 a.	2ª	7 a.
EA	2a. 4m.	45 a.	69 a.	4ª	nunca
EC	4 a.	41 a.	35 a.	7ª	10 a.
FPMS	4 m.	21 a.	23 a.	1ª	4 a.
JJ	2a. 6m.	38 a.	39 a.	3ª	13 a.
BCV	3 a.	27 a.	29 a.	3ª	1 a.
ELS	4m.	35 a.	38 a.	5ª	2 a.
AF	6 a.	31 a.	41 a.	2ª	nunca
RAS	6 a.	34 a.	33 a.	2ª	2 a.
MA	9 m.	45 a.	58 a.	3ª	6 a.
GS	8 m.	25 a.	32 a.	2ª	8 m.
WSG	2 m.	18 a.	20 a.	1ª	nunca
EAP	5 a.	38 a.	39 a.	3ª	2 a.
MJS	6 a.	47 a.	52 a.	11ª	6 m.
LZ	6 a.	17 a.	26 a.	1ª	nunca
GMR	1 m.	26 a.	33 a.	2ª	7 a.
POA	5 a.	27 a.	37 a.	1ª	4 a.
ASR	2a. 4m.	31 a.	31 a.	2ª	6 a.
EJAAA	1 a.	27 a.	32 a.	2ª	5 a.
RP	11 a.	28 a.	31 a.	3ª	nunca
RFM	6 a.	35 a.	32 a.	3ª	9 a.
VB	2 a.	18 a.	26 a.	1ª	2 a.
CS	7 a.	35 a.	28 a.	4ª	5 a.
WMCM	25 a.	30 a.	24 a.	2ª	3 m.
FTP	3 m.	17 a.	23 a.	1ª	nunca
TCR	4a 4m	34 a.	37 a.	2ª	nunca

AMOSTRA DE 518 PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN ENVOLVIDOS NO PRESENTE ESTUDO

(CONTINUAÇÃO)

LCSG	6 a.	46 a.	30 a.	3ª	12 a.
LSP	5 a.	16 a.	26 a.	1ª	nunca
GNT	14 a.	40 a.	52 a.	2ª	nunca
OR	10 a.	40 a.	38 a.	1ª	6 a.
LSL	4 a.	29 a.	30 a.	1ª	1 a.
VR	10 a.	28 a.	27 a.	3ª	3 m.
HG	5 a.	28 a.	31 a.	2ª	1 a.
RC	39 a.	41 a.	54 a.	3ª	nunca
BVM	8 m.	23 a.	24 a.	1ª	7 m.
GRD	3 a.	45 a.	41 a.	15ª	nunca
JC	1a. 4m.	29 a.	31 a.	4ª	2 a.
RHS	3 a.	28 a.	25 a.	1ª	2 m.
DG	16 a.	27 a.	30 a.	1ª	2 m.
AMA	16 dias	27 a.	26 a.	1ª	4 m.
KSG	8 m.	31 a.	32 a.	5ª	14 a.
JBSV	2a 4m	25 a.	26 a.	3ª	4 a.
DOS	6 a.	42 a.	54 a.	10ª	nunca
JF	6a. 4m.	36 a.	36 a.	1ª	4 a.
IRB	21 a.	40 a.	48 a.	3ª	nunca
JCS	7a.	31 a.	28 a.	1ª	1 a.
AF	6a.	31	41 a.	2ª	nunca
ICC	8a.	40 a.	41 a.	3ª	9 a.
FJF	15 a.	39 a.	39 a.	2ª	nunca
EBP	3 a.	39 a.	39 a.	2ª	6 a.
DC	7 a.	29 a.	31 a.	2ª	nunca
EAP	5 a.	39 a.	40 a.	3ª	2 a.
OAV	8 a.	36 a.	34 a.	1ª	1 a.
LCA	7 a.	44 a.	44 a.	2ª	nunca
PPO	6 m.	35 a.	36 a.	2ª	4 a.
RL	7 a.	30 a.	30 a.	2ª	7 a.
SGF	9 a.	18 a.	25 a.	1ª	nunca
BTCB	2 a /	33 a.	38 a.	3ª	8 a.
GA	8 a.	26 a.	26 a.	2ª	2 m.
VMA	7 a.	38 a.	37 a.	4ª	6 a.
FH	10 a.	44 a.	40 a.	2ª	nunca
LL	3a. 8m.	33 a.	39 a.	2ª	4 a.
WBS	2a 5m	44 a.	50 a.	6ª	11 a.
CA	20 a.	26 a.	32 a.	2ª	3 m.
CAS	7 a.	29 a.	26 a.	2ª	3 a.
RS	3a 10m	36 a.	37 a.	2ª	6 m.
KMO	2a. 5m	27 a.	32 a.	2ª	2 a.
TPA	2a. 3m.	36 a.	38 a.	3ª	7 a.
DPA	9a. 4m	36 a.	36 a.	3ª	8 a.
JAS	3a. 8m.	44 a.	52 a.	5ª	nunca
LCLB	1 a.	41 a.	31 a.	3ª	4 a.
MO	10 a.	26 a.	25 a.	5ª	nunca
FN	7 a.	42 a.	40 a.	4ª	2 m.
CRG	7 a.	24 a.	41 a.	1ª	2 a.
FSAM	4a. 6m.	31 a.	29 a.	2ª	2 m.
SCO	8 a.	27 a.	36 a.	4ª	1 a.
KCP	4 a.	28 a.	36 a.	1ª	5 a.
ROP	4 a.	37 a.	26 a.	2ª	2 a.
DAS	9 a.	42 a.	42 a.	5ª	3 a.
ILP	7 a.	27 a.	29 a.	3ª	3 m.
RTS	8 a.	18 a.	25 a.	1ª	nunca
FR	2a 5m.	46 a.	52 a.	3ª	8 a.
WV	11 a.	22 a.	26 a.	2ª	nunca
LIAS	3 a.	25 a.	33 a.	3ª	nunca
RFS	4 a.	39 a.	30 a.	4ª	
APG	6 a.	46 a.	48 a.	5ª	nunca
VSL	28 a.	29 a.	27 a.	1ª	nunca
TASN	16 a.	42 a.	37 a.	1ª	nunca
DRC	6a. 6m.	19 a.	22 a.	1ª	1 m.
EJA	1 a.	28 a.	32 a.	2ª	3 a.

AMOSTRA DE 518 PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN ENVOLVIDOS NO PRESENTE ESTUDO

(CONTINUAÇÃO)

ELS	7 m.	36 a.	42 a.	5ª	nunca
MGS	6 a.	44 a.	39 a.	5ª	1 m.
SRS	1a 11m.	40 a.	45 a.	9ª	7 a.
MID	4a 6m	43 a.	42 a.	8ª	18 a.
APP	4 a.	37 a.	37 a.	3ª	2 a.
RF	2a 6m.	36 a.	36 a.	2ª	6 m.
PBO	1 mês	18 a.	24 a.	1ª	1 a.
RPL	1 a.	30 a.	28 a.	4ª	5 a.
SHA	10 a.	39 a.	40 a.	4ª	5 a.
NNPS	2 m.	26 a.		2ª	2 m.
ASS	3 m.	31 a.	37 a.	1ª	1 m.
DAS	9 a.	43 a.	42 a.	4ª	2 a.
CSP	8 a.	41 a.	51 a.	2ª	6 a.
MSV	1 a.	28 a.	35 a.	3ª	2a e 6m.
BCM	2 a.	28 a.	33 a.	3ª	4 m.
JMF	1a 2m	27 a.	30 a.	1ª	1 a.
WV	11 a.	22 a.	26 a.	2ª	nunca
RLA	5 a.	32 a.	37 a.	2ª	1 a.
THS	5 a.	28 a.	28 a.	4ª	6 a.
TML	1a 2m.	39 a.	39 a.	6ª	10 a.
PGB	7 a.	21 a.	22 a.	1ª	3 a.
ELL	5 m.	44 a.	43 a.	4ª	20 a.
LBZN	3a 4m	25 a.	26 a.	1ª	6 m.
CSG	16 dias	26 a.	26 a.	2ª	3 a.
GLCP	10 dias	31 a.	37 a.	2ª	3 a.
PD	2a 11m.	40 a.	41 a.	4ª	13 a.
LGK	4 m.	35 a.	43 a.	1ª	4 m.
SPES	9 m.	37 a.	34 a.	3ª	4 a.
ESM	6 a.	22 a.	30 a.	1ª	3 m.
TRS	6a 4m	42 a.	41 a.	5ª	nunca
LA	6 a.	43 a.	49 a.	2ª	nunca
LCM	13a	36a	47a.	3ª	nunca
EO	2a 4m	31a.	40a.	1ª	nunca
LF	9a.	20a.	51a.	1ª	nunca
EBG	3a.	34 a.	31a.	1ª	nunca
LSL	16 d.	38a.	39a.	5ª	3 m.
CBA	1a 7m	42a.	38a.	4ª	3 m.
DBIJ	3 m.	38a.	28a.	7ª	3 a.
TPS	3 m.	21a.	27a.	2ª	nunca
JBBS	2m.	42a.	50a.	4ª	8 a.
SP	10m	36a.	33a.	2ª	6 a.
JAS	5 m.	21 a.	23 a.	2ª	2 a.
MSS	9 m.	39a.	28a.	3ª	12 a.
GA	1 a.	24 a.	25a.	2ª	2 a.
AMLS	6 a.	32 a.	32 a.	1ª	10 a.
CSG	4m.	26a.	27 a.	2ª	3 a e 6 m.
AAL	14 a.	32 a.	37 a.	4ª	1 a.
ALO	5 a.	39 a.	39 a.	3ª	13 a.
ELC	9 m.	44 a.	43 a.	4ª	14 a.
RS	4 a.	44 a.	44 a.	6ª	3 a.
LCM	14 a.	36 a.	47 a.	4ª	nunca
FSC	11 a.	26 a.	26 a.	1ª	1 a.
APS	10 a.	44 a.	44 a.	4ª	10 a.
LA	7 a.	43a.	51 a.	2ª	nunca
F	1a 2m.	36 a.	41 a.	3ª	nunca
TO	2 m.	33 a.	39 a.	2ª	2 a.
JC	11 a.	32 a.	32 a.	2ª	nunca
MV	8 a.	19 a.	19 a.	1ª	nunca
RM	9 a.	38 a.	38 a.	5ª	3 m.
JMSF	12 a.	39 a.	32 a.	5ª	nunca
MSO	9 a.	42 a.	48 a.	3ª	8 a.
VHSS	4m.	32a.	28 a.	3ª	7 a.
ADM	1a 3m.	35a.	34 a.	2ª	2 a.
ALTR	8a	39 a.	55 a.	4ª	nunca

LPT	1 m.	35 a.	39 a.	4ª	1 a.
LPS	14 a.	45 a.	59a.	11ª	nunca
TLF	1a. 8m.	41 a.	41 a.	3ª	6 a.
WAC	11a	27a.	35 a.	2ª	4 a.
VBS	4 m	36 a.	25 a.	4ª	15 a.
CGR	7 m	19 a	30 a	1ª	3 m
LBN	4 a	25 a.	26a.	1ª	3 m
MMC	8 a.	36 a.	33a.	3ª	2 a.
PSFJ	4 a.	19 a.	27a.	1ª	nunca
IDC	3a 5m.	28 a.	28 a.	1ª	8 m.
GLS	6 a. 11m.	39 a.	45a.	13ª	7 a.
ISP	1 m	22 a.	25 a.	4ª	nunca
SASH	10 a	39 a.	40 a.	4ª	4 a.
LP	9 a	44 a.	45 a.	8ª	10 a.
PHM		35 a.	43 a.	3ª	3 a.
VJSS	6 m.	38 a.	45a.	2ª	3 a.
DPA	10a	36a	36a	3ª	8 a.
PLC	2 a. 6m.	38 a.	41 a.	3ª	nunca
KSG	8m.	40 a.	45 a.	1ª	nunca
VHSS	5m.	32 a.	27a.	3ª	6 a.
GMS	4 a. 6m.	25a.	28a.	2ª	2 a.
ES	14 a	44 a.	44a.	13ª	4 a.
AC	12 a	41 a.	54 a.	7ª	4 a.
KSG	1 a 6m.	31 a.	33 a.	6ª	15 a.
ALR	8 a 6m	39 a.	45 a.	5ª	nunca
IAR	7 m.	28 a.	43a.	1ª	
RDN	15 a	19 a.	29 a.	1ª	nunca
DBI	8 m	38 a.	28 a.	9ª	4 a.
IHR	9 a.	28 a.	34 a.	1ª	2 a.
GBT	1 a. 4m.	29 a.	39a.	3ª	7 a.
KIS	10 a.	38 a.	43 a.	2ª	3 a.
RCM	6 m.	32 a.	33 a.	2ª	2 a.
RMM	5 a	41 a.	43 a.	4ª	nunca
KCS	6 a.	37 a.	33 a.	1ª	2 m.
EMO	6 a.	32 a.	34 a.	8ª	1 a.
JMN	6 a.	35 a.	27 a.	3ª	13 a.
JXS	7 m	32a.	30 a.	1ª	3 m.
FS	9a.	28 a.	31 a.	2ª	nunca
RSD	1 a. 1m.	42 a.	51 a.	4ª	10 a.
GAM	11 a	44 a.	52 a.	7ª	2 m
FDM	7 a	21 a.	24a.	3ª	nunca
KCS	10 a.	35 a.	38 a.	4ª	nunca
MGP	2m.	31 a.	36 a.	3ª	3 a.
ALA	1 m.	21 a.	33 a.	2ª	3 a.
GLS	4 a.	29 a.	29a.	3ª	6 a.
KMS	7 a.	37 a.	45a.	3ª	7 a.
LDXN	2 a 6 m			2ª	2 a.
JB	13 a.	29 a.	36a.	2ª	nunca
ESO	10 m	33 a.	31 a.	3ª	8 a.
JSS	9 a	39 a.	44 a.	3ª	1 a.
RCR	15 a	35 a.	45 a.	2ª	nunca
PAMS	14 dias	21 a.	28 a.	1ª	3 a.
TCJ	6 m.	26 a.	22a.	1ª	3 m.
LVS	3m	24a.	29a.	3ª	nunca
PPD	20 dias	40 a.	46a.	6ª	nunca
RAO	5a	35 a.	32 a.	3ª	nunca
ED	11 a.	30 a.	30 a.	3ª	2 a.
MGLF	1 a.	19 a.	23 a.	1ª	nunca
RDAM	21 a.	43 a.	44 a.	3ª	nunca
ESS	8 a	26 a.	27 a.	2ª	3 a.
APSP	14 a.	22 a.	24 a.	2ª	1 a.
RB	9 a.	18 a.	24 a.	1ª	1 a.
DSM	4 m.	25 a.	26 a.	1ª	1 a.
CBV	1 a. 9m.	35 a.	36 a.	2ª	10 a.

AMOSTRA DE 518 PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN ENVOLVIDOS NO PRESENTE ESTUDO
(CONTINUAÇÃO)

VBV	1 a. 9m	35 a.	36 a.	2ª	10 a.
MVGR	1 a. 2m.	37 a.	37 a.	4ª	10 a.
WA	4 a. 3m.	32 a.	62 a.	1ª	1 a.
RS	5 a.	44 a.	44 a.	3ª	1 a.
ABM	9 a.	27 a.	31 a.	3ª	4 a.
GA	9 a.	24 a.	24 a.	2ª	nunca
LCLIJ	3 a.	22a.	23a.	1ª	1 a.
FBC	7 dias	33 a.	27 a.	1ª	6 m.
JAF	17 a.	37 a.	35 a.	3ª	nunca
SOP	12 a.				nunca
PFG	9 a.	43 a.	64 a.	7ª	10 a.
JPB	11 m	38 a.	43 a.	4ª	6 a.
NMS	2 a.	26 a.		4ª	nunca
CB	4 a.	43 a.	38 a.	3ª	3 m.
RGL	2 m.	18 a.	22 a.	2ª	1 a.
JMG	3 m	41 a.	46 a.	4ª	1 m
PHFS	5 a.	48 a.	59 a.	10ª	nunca
AAC	7a. 9m	41 a.	26 a.	2ª	nunca
APSP	14 a.	22 a.	24 a.	2ª	3 a.
JAM	10 a.	22 a.	22 a.	2ª	5 a.
GTS	2 a.	40 a.	54 a.	2ª	8 a.
MN	2 m.	27 a.	29 a.	1ª	2 a.
FPS	15 a.	44 a.	44 a.	3ª	5 a.
PHM	9 m	39 a.	42 a.	4ª	3 a.
CAO	11 a.	34 a.	49 a.	4ª	1 m.
JRS	2 a.	43 a.	45 a.	11ª	nunca
PSG	3 a.	28 a.	31 a.	1ª	3 a.
JRB	1 a.	38 a.	42 a.	4ª	10 a.
APSC	12 a.	29 a.	25 a.	4ª	nunca
EFBA		40 a.	38 a.	4ª	10 a.
ACSB		27 a.	23 a.	1ª	nunca
JAL	2 a.	29 a.	31 a.	3ª	10 a.
TPS	8 a.	44 a.	43 a.	3ª	5 a.
LRGS	2 m.	34 a.	35 a.	4ª	1 m.
BBM	10 a.	26 a.	28 a.	2ª	nunca
RHS		19 a.	20 a.	2ª	3 a.
EAN	1 m.	30 a.	53 a.	2ª	4 a. e 2 m.
WSS	1 a.	21 a.	26 a.	1ª	nunca
FPS	15 a.	43 a.	43 a.	6ª	6 a.
MGLS	2 a.	20 a.	23 a.	1ª	nunca
FS	4 a.	44 a.	45 a.	6ª	20 a.
HSL	2 m.	22 a.	19 a.	1ª	1 m.
JBBS	1a. 4m.	44 a.	47 a.	4ª	8 a.
MMG	1a. 6m	29 a.	30 a.	2ª	1a. 6m.
BPG	7 m.	23 a.	25 a.	1ª	5 a.
LMB	2 m.	26 a.	30 a.	4ª	4 a.
FES	8 a.	37 a.	36 a.	4ª	10 a.
CAMR	5 a.	34 a.	39 a.	1ª	nunca
RR	4 a.	26 a.	27 a.	2ª	nunca
BL	1 m.	35 a.	31 a.	2ª	3 a.
VSO	1 m.	40 a.	32 a.	1ª	nunca
LACS	15 a.	40 a.	41 a.	1ª	4 a.
LGY	1 m.	39 a.	54 a.	3ª	9 m.
GS	1 a.	29 a.	45 a.	5ª	8 a.
MRS	9 m.	20 a.	26 a.	2ª	nunca
VSL	7 a.	32 a.	32 a.	2ª	1 a.
BLR	3 a.	29 a.	35 a.	3ª	nunca
POC	4 m.	46 a.	49 a.	12ª	
ISV	8 a.	34 a.	59 a.	12ª	10 a.
RCS	9 a.	32 a.	39 a.	3ª	6 a.
DAMC	2 a.	28 a.	28 a.	1ª	1 a.
JCA	8 a.	43 a.	43 a.	12ª	nunca
CVA	6 a.	47 a.	58 a.	9ª	3 a.
CAS	12 a.	43 a.	35 a.	5ª	7 a.

AMOSTRA DE 518 PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN ENVOLVIDOS NO PRESENTE ESTUDO
(CONTINUAÇÃO)

RASA	8 a.	31 a.	36 a.	4ª	7 a.
TMS	2 m.	44 a.	40 a.	3ª	6 a.
SCS	5 a.	36 a.	37 a.	2ª	10 a.
VLR	5 m.	35 a.	39 a.	1ª	7 a.
LSH	2 a.	29 a.	35 a.	3ª	nunca
DPS	2 m.	25 a.	31 a.	1ª	nunca
LHC	8 m.	34 a.	29 a.	2ª	5 a.
ISS	8 a.	46 a.	37 a.	22ª	nunca
RDRD	13 a.	41 a.	43 a.	2ª	nunca
ESA	8 a.	20 a.	23 a.	1ª	
TRS	8 a.	42 a.	43 a.	6ª	nunca
MCA	4 m.	40 a.	51 a.	9ª	nunca
TPO	9 a.	29 a.	32 a.	1ª	6 m.
AAPO	6 a.	43 a.	39 a.	3ª	2 a.
TDV	7 a.	41 a.	41a.	2ª	6 a.
AAL	7 a.	26 a.	39 a.	2ª	3 a.
EAS	7 a.	33 a.	33 a.	2ª	2 a.
GNS	2 m.	43 a.	52 a.	5ª	15 a.
MCJR	10 a.	39 a.	40a.	4ª	10 a.
LRJ	7 a.	41 a.	60 a.	2ª	10 a.
FFS	1a 3m.	39 a.	38 a.	3ª	nunca
BDG	6 a.	37 a.	37 a.	3ª	2 m.
VFM	5 a.	35 a.	37 a.	3ª	10 a.
FAP	6 a.	36 a.	37 a.	5ª	nunca
ALAV	12a.	37 a.	46 a.	5ª	11 a.
FGJ	9 a.	37 a.	47 a.	3ª	1 a.
PBS	16 dias	29 a.	30 a.	8ª	4 a.
EDS	11a.	46a.	52a.	7ª	3 a.
LAF	6 a.	17 a.	23 a.		nunca
ADN	9 a.	27 a.	32a.		nunca
CTB	4 a.	34 a.	37 a.	1ª	nunca
FHJB	9 a.	24 a.	28 a.	5ª	nunca
A RT	7 a.	37 a.	36 a.	4ª	3 a.
LJMB	2 m.	34 a.	37 a.	5ª	6 m.
CSC	3 a.	25 a.	25 a.	4ª	nunca
COM	7 a.	44 a.	39 a.	2ª	nunca
WOS	8 m.	34 a.	39 a.	4ª	7 a.
SAM	2m.	35a.	35a.	4ª	9 a.
RMF	4 a.	32 a.	29 a.	1ª	3 a.
PHG	14 a.	31a.	33a.	1ª	4 a.
AOA	11 a.	38 a.	31 a.	5ª	2 m.
VSC	13 a.	31a.	27 a.	1ª	2 a.
WSS	6 m.	16 a.	24 a.	1ª	2 a.
PSNS	11 m.	32 a.	32a.	2ª	5 a.
FPS	1 a 5 m.	43 a.	52 a.	13ª	
KSS	3 m.	38 a.	26 a.	2ª	nunca
DBS	4 a.	26 a.	26 a.	1ª	nunca
FSC	2 a.	30 a.	33 a.	1ª	nunca
CLSP	1 m.	19 a.	27 a.	2ª	nunca
LB	2a 3m.	41 a.	43 a.	13ª	nunca
CRS	10 a.	34 a.	28 a.	2ª	nunca
RTS	9 a.	32 a.	28 a.	2ª	1 m.
DLS	8 a.	36 a.	25 a.	1ª	2 a.
WDS	1 a.	40 a.	36 a.	3ª	8 a.
PMSA	5 m.	34a.	28a.	2ª	nunca
MMO	3a 6m.	30a.	24a.	2ª	3 a.
PCVNN	6m.	26 a.	27 a.	3ª	4 a.
DFL	8a.	34a.	30a.	2ª	2 a.
JCS	8a.	34a.	37a.	2ª	nunca
KMR	4m.	29a.	26a.	2ª	5 m.
VA	4m.	19a.	19a.	2ª	2 m.
JDG	2a.	42a.	37a.	4ª	3 a.
APSM	10 a.	21a.	23a.	2ª	1 a.
DBS	10 a.	21 a.	29 a.	4ª	nunca

AMOSTRA DE 518 PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN ENVOLVIDOS NO PRESENTE ESTUDO
(CONTINUAÇÃO)

DAS	22 dias	34a.	37a.	4ª	8 a.
RDM	19 a.	38 a.	35 a.	3ª	19 a.
MRCJ	2m	17 a.	21a.	1ª	nunca
ESA	11 a	25 a.	22 a	9ª	3 m.
LOS	6m.	38a	23a.	2ª	nunca
SS	8 a.	20a	20a	1ª	nunca
APM	7m.	27a	35a	6ª	nunca
DBS	5a	30a.	31a.	1ª	nunca
LZDR	12a	26a	32a.	3ª	6 m.
DAS	2a	33a	28a.	2ª	3 m.
MVOB	5 m	30a.	24a.	2ª	nunca
AGS	10a	41a	51a	5ª	7 a
GFR	2m	18a	27a	1ª	nunca
ESLI	11a.	38a	43a.	7ª	4 a.
AEN	7a.	47a.	49a.	8ª	nunca
GCS	3m	35a	36a	3ª	3 a.
LHOC	2a	30a	27a.	1ª	1 a.
MGGLS	1m.	20a	29a.	1ª	2 m.
MSS	1a.	34a.	38a.	4ª	12 a.
JFL	2m.	37a.	36a.	3ª	2 a.
EFN	4m.	36a.	42a.	9ª	5 a.
ICS	9a.	26a.	33a.	5ª	nunca
AMSC	4m.	34a.	36a.	4ª	15 a.
MF	14a.	48a	43a.	18ª	nunca
GS	11m.	34a	36a.	4ª	10 a.
NBN	36a.	40a	40a.	4ª	
ESS	7m.	30a	23a.	3ª	4 a.
KFRD	1a	38a.	24a	2ª	nunca
VTs	14a.	40a	36a	3ª	7 a.
AAQ	5a.	38a.	37a.	7ª	5 a.
VP	6a	28a.	22a.	1ª	nunca
ROS		19a	22a.	2ª	1 a.
LFV	4a	27a.	31a.	5ª	nunca
PPD	1a	22a.	25a	2ª	nunca
TAS	12a	30a	37a.	3ª	10 a.
DCA	4m.	31a.	29a	4ª	10 a
VCO	3m.	19a.	19a.	1ª	nunca
FSS	1a	43a	46a.	5ª	nunca
LFL	1a	35a.	37a.		
EFMG	7 m	19 a	19 a	1ª	nunca
SGS	7 a	30a	33a.	3ª	nunca
CDR	1a 4m	39a.	34a.	2ª	7 a.
JMF	1a	23a.	25a.	6ª	8 a
RSS	5a	40a	38a.	2ª	18 a.
FS	5a	36a.	57a.	2ª	nunca
WJR		34a.	38a.	3ª	10 a.
CGM	10a.	40a	39a.	1ª	5 a.
APS	12a.	52a	63a	10ª	6 a.
VG	20 dias	38a	27a	2ª	
KS	1a	45a	48a	4ª	1 a
DDS	16a	38a	43a	1ª	nunca
SBK	2m	40a	26a.	6ª	1 ano injetavel
FMN	1a	27a.	42a	3ª	1 a.
ESF	13a.	38a	53a.	7ª	nunca
MCC	7m	38a	41a.	8ª	10 a.
RPO	9a	48a.	45a	6ª	8 a.
GN	1a 6m.	45a.	56a	4ª	15 a.
PRNB	13a.	48a.	41a.	2ª	nunca
JSO	1m	32a	32a	3ª	6 a.
ISV	1m	35a.	58a.	12ª	2 a.
TACV	2m.	40a.	25a.	1ª	nunca
SAFM	2m	41a.	45a.	1ª	nunca
LHBC	1a.2m.	33a.	29a.	2ª	5 a.
IERR	11a	29a.	34a	1ª	2 a.

AMOSTRA DE 518 PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN ENVOLVIDOS NO PRESENTE ESTUDO
(CONTINUAÇÃO)

IS	10m.	26a.	26a.	2ª	1m.
NM	1a.8m.	28a.	30a.	1ª	1a. e 6 m.
CAT	13a.	25a.	26a.	1ª	nunca
MCF	1a.3m.	30a.	40a.	1ª	6 a.
JRPM	24a.	36a.	36a.	6ª	6 a.
JWL	4a.	22a.	39a.	1ª	4 a.
GHN	3a.7m.	36a.	34a.	3ª	4 m.
APR	6a.	21a.	29a.	1ª	4 a.
BMM	1a.1m.	30a.	32a.	1ª	1a.
BNR	1m.	28a.	28a.	2ª	4 a.
CVB	3a.	30a.	30a.	4ª	nunca
TRM	11a.	28a.	33a.	2ª	2 a.

ID.MÃE= Idade da mãe

ID.PAI = Idade do pai

GEST. = Gestação

a. = anos

m. = meses

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

UGA III - HIV Serviço de Genética

Apêndice 4 -

TERMO DE AUTORIZAÇÃO

Eu, abaixo assinado, responsável pelo menor.....
permito que fotografia(s) ou slide(s) seja(m) tirado(s) do mesmo, ou de uma parte de
seu corpo, sendo destinados para fins didáticos ou publicações médicas.

Data: __/__/__ Nome:.....Parentesco:.....

Assinatura:.....

Eu, abaixo assinado, concordo em tirar fotografia(s) ou slide(s) de mim, ou de
uma parte de meu corpo, devendo destinar-se unicamente para fins didáticos ou
publicações médicas. Caso meu rosto apareça na fotografia:

() desejo que os olhos sejam ocluídos para não permitir a identificação.

() não me importo que apareça o rosto inteiro.

Data: __/__/__ Nome:.....Idade:.....Reg:.....

Assinatura:.....

Eu, abaixo assinado, responsável pelo menor.....
permito que sejam realizados exames complementares laboratoriais e ou de
diagnóstico por imagem, estando ciente das principais indicações e que estes
possam inclusive ser utilizados à caráter didático ou publicações médicas.

Data: __/__/__ Nome:.....Idade:.....Reg:.....

Assinatura:.....

XIII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- ALMOND, P.S.; ADOLPH, V.R.; STEINER, R.; HILL, C.B.; FALTERMAN, K.W.; ARENSMAN, R.M. Calculous disease of the biliary tract in infants after neonatal extracorporeal membrane oxygenation. **J. Perinatol.**, 12(1), pg.18-20, 1992.
- ANNERÉN, G., & EPSTEIN, C.J.. "Lipid peroxidation and superoxide dismutase-1 and glutathione peroxidase activities in trisomy 21 fibroblasts". **Pediatric Research (USA)**, nº 1, vol 21, pg. 88-92, 1987.
- ANNERÉN, G., GEBRE-MEDHIN, M. & GUSTAVSON, K.H. Increased plasma and erythrocyte selenium concentrations out decreased glutathione peroxidase activity after selenium supplementation in children with Down Syndrome. **Acta Paediatrica Scandinavica**, v.78, pg 789-884, 1989.
- ANNERÉN, G.; GARDNER, A. e LUNDIN, T. "Increased glutathione peroxidase activity in patients with Alzheimer's disease/senile dementia of Alzheimer's type". **Acta Neurologica Scandinavica**, vol.73, pg.586-589, 1986.
- ARYAN, S.; SHESSEL, F.S.; PICKETT, L.K. Cholecystitis and cholelithiasis masking as abdominal crises in sickle cell disease. **Pediatrics**, vol.58 (2), pg.252-258, 1976.
- ASTULFONI, A.; D'AGOSTINO, M.; CASATI, A.; CIOCCA, N. Cholelithiasis in childhood. A report of 4 clinical cases. **Pediatr. Med. Chir.**, 16 (2), pg.159-161, 1994.
- AUGHTON, D.J.; GIBSON, P.; CACCIARELLI, A.; Cholelithiasis in infants with Down Syndrome. **Clin-Pediatr-Phila**. Nov; 31(11), pg. 650-652, 1992.
- AVANZINI, M.A.; SODERSTROM, T.; WAHL, M.; PLEBANI, A.; BURGIO, G.R.; HANSSON, A. IgG subclass deficiency in patients with Down's syndrome and aberrant hepatitis B vaccine response". **Scandinavian Journal of Immunology**. Vol. 28, pg. 467-470, 1988.
- AYNACI, F.M.; ERDURAN, E.; MOCAN, H.; OKTEN, A.; SARPKAYA, A.O.; Cholelithiasis in infants with Down syndrome: report of two cases.: **Acta-Paediatr.** 84(6), pg. 711-2, 1995.
- BALKANY, T.J.; DOWNS, M.P.; JAFEK, B.W.; KRAJICEK, M.J. Hering loss in Down syndrome: A treatable handicap more common than generally recognized. **Clin Pediatr**. Vol. 18, pg.116-118, 1979.

- BARBARA,L ; SAMA,C. ; MORSELLI,LABATE AM ; TARONI,F. ;
RUSTICALLI,A.G. ; FESTI,D. ; SAPIO,C. ; RODA,E. ; BANTERLE,C. ; PUCI,A. ;
FORMENTINI,F. *A population study on the prevalence of gallstone disease:
the Sirmione study* . **Hepatology** , V. 7, pg. 913-917, 1987.
- BARZILAI,M. ; Sonographic demonstration of pseudo-cholelithiasis after
ceftriaxone. **Harefuah**. 127(5-6), pg. 163-5, 215 , 1994 .
- BAKON,M. , STRAUSS,S. , SHENTAL,I. ELPELEG,O.N. Cholelithiasis in
Canavan Disease , **J.Ultrasound. Med.** , V.12 , pg.363-364 , 1993.
- BENHAMOU,B. ; BALAFREJ,A. ; MIKOU,N. ; BAROUDI,A. ; *Leishmaniose
viscérale révélée par une lithiase pigmentaire* . **Arch-Fr-Pediatr.** 47(1) ,
pg.69-70, 1990.
- BERK,R.N. ; ARMBUSTYER,T.G. ; SALTZSTEIN,S.L. Carcinoma in the
porcelain gallbladder. **Radiology** , V.106 , pg.29-31 , 1973 .
- BERNARDO, J.M., SMITH, A.F.M. , **Bayesian Theory**. UK: Wiley, J. and Sons,
Ltd., 1994.
- BERRY, D.A. , **Statistics - A Bayesian Perspective**. Belmont, California:
Wadsworth Publishing Company, 1996.
- BEUTLER,E. The sickle cell disease and related disorders , IN: Beutler,e. ,
Lichtman,M.A. , Collier,B.S.,Kipps,t.j. eds. **Williams Hematology**
NY:MacGraw-Hill , 995 , cap.56 , pg.616-646.
- BILLA,R.F. ; BIWOLE,M.S. ; JUIMO,A.G. ; BEJANGA,B.I. ; BLACKETT,R.
Gallstone disease in African patients with sickle cell anaemia: a preliminary
report from Yaounde, Cameroon . In: **Gut**, V.32 , pg.539-541 , 1991 .
- BLICKMAN, J.G., HERRIN,T. ; CLEVELAND,R.H. ; JARAMILLO,D. , Coexisting
nephrolithiasis and cholelithiasis in premature infants. **Pediatr. Radiol.**, v.21,
pg 363-364, 1991.
- BOUÉ, A. & MULLER, F. , The fetus as patient. IN: Boué,A. , eds. **Fetal
Medicine** . US: Oxford University Press , 1995 , cap.1 , pg. 4-19 .
- BOUÉ,A. Prenatal diagnosis of single-gene disorders. In: Boué,A. eds. **Fetal
Medicine** , US: Oxford University Press. 1995 , cap.5 , pg. 132-135 .

- BUIUMSOHN,A. ; ALBU,E. ; GERST,P.H., SUBBARAO,M.J. ; Cholelithiasis and teenage mothers. **J-Adolesc-Health-Care**. 11(4) , pg. 339-342, 1990.

- CHAD,K. ; JOBLING,A. ; FRAIL,H. ; Metabolic rate: a factor in developing obesity in children with Down Syndrome? **Am J Ment Retard**. V. 95(2), pg. 228-35, 1990.

- COHEN,ANTONIELLO,L. ; BAK,M. ; KUSTER,E. ; MARTINEZ,I. ; CAPUTTI,S. ; FOSMAN,E. ; ZEBALLOS,E. ; AGULLA,J. ; HORNBLASS,D. Prevalence of gallbladder lithiasis in a Uruguayan population. **Acta-Gastroenterol -Latinoam**. 22(2), pg. 107-14 , 1992.

- COLOMBO,C. ; BERTOLINI,E. ; ASSAISSO,M.L. ; BETTINARDI,N. ; GIUNTA,A. ; PODDA,M. ; Failure of ursodeoxycholic acid to dissolve radiolucent gallstones in patients with cystic fibrosis. **Acta-Paediatr**. V. 82 , pg. 562-5 , 1993.

- CRONK, C.E.; Growth of children with Down's Syndrome **Pedrs.**, V.61 , pg. 564-568, 1978.

- CUCKLE, H.S., HCG, estriol, and other maternal blood markers of fetal aneuploidy. IN: Elias, S.; Simpson, J.L. eds. **Maternal serum screening**, US, Churchill Livingstone, 1992, cap.6, pg 87-108.

- DARNULE,A.T. ; GREENBERG,F. ; WARRINGTON,R.E. ; ALPERT,E. Superoxide dismutase levels in amniotic fluid [letter]. **Prenat-Diagn**. 10(11), pg. 757 , 1990 .

- DAVISSON, H.T.; SCHMIDT, C.; REEVES, R.H.; IRVING, N.G.; AKESON, E.C.; HARRIS, B.S.; and BRONSON, R.T. Segmental Trisomy as a mouse model for Down Syndrome. IN: Epstein, C.J. eds. **The phenotypic mapping of Down Syndrome and other aneuploid conditions**. NY: Wiley-Liss, 1993, v.384, pg 117-133.

- DEBRAY,D. ; PARIENTE,D. ; GAUTHIER,F. ; MYARA,A. ; BERNARD,O. Cholelithiasis in infancy: a study of 40 cases. **J.Pediatr**. V.122 , pg 385-391, 1993.

- DEGROOT, M.H. , **Optimal Statistical Decisions**. NY: McGraw-Hill Book Company, 1970.

- DESRAME, J. ; KLOTZ, F. *La lithiase vésiculaire dans la drepanocytose homozygote (revue de la littérature)*. **Med-Trop-Mars**. Jul-Sep; 53(3), pg. 385-9, 1993.
- DONOVAN, J.M., CAREY, M.C. , Physical-Chemical Basis of gallstone formation. **Gastroenterology clinics of North America**, v. 20, n° 1, pg 47-66, 1991.
- DORNER, K. ; GAETHKE, A.S. ; TOLKSDORF, M. ; SCHUMANN, K.P. ; GUSTAMNN, H. Cholesterol Fractions and triglycerides in children and adults with Down's syndrome. **Clinica Chimica Acta Elsevier**, V. 142, pg. 307-311, 1984.
- DOWN, J.L. Observations on an ethnic classification of idiots. London Hospital. **Clinical Lectures and Reports**, V.3, pg. 259-262, 1866.
- DUNN, J.M. Gallstones in children. **J-R-Coll-Surg-EdInb**. 37(6), pg. 409-12, 1992.
- (A)EPSTEIN, C. Aneuploidy and Morphogenesis IN: Epstein, C.J. eds.. **The Morphogenesis of Down Syndrome** , Wiley-Liss, pg. 1-18 , 1991 .
- FERRIS, de M.E.D.G. ; MENDOZA, S.A. ; GRISWOLD, W.R. STRAUCH, L.H. , REZNIK, V.M. Symptomatic cholelithiasis in pediatric renal transplant recipient. **Pediatr.Nephrol**. V.5 , pg.15-17 , 1991 .
- FIGUEROA-COLOM, R. ; TOLAYMAT, N. ; KAO, S.C. ; Gallbladder sludge and lithiasis in an infant born to a morphine user mother. **J-Pediatr-Gastroenterol-Nutr**. 10(2), pg. 234-238 , 1990.
- FISCHER-BRANDIES, H. ; Cephalometric comparison between children with and without Down's syndrome. **Eur J Orthod**. v. 10, pg. 255-263 , 1988.
- FLOREZ, J. , Neurologic abnormalities , IN: Pueschel, S.M. eds. **Biomedical Concerns in persons with Down Syndrome**. NY: Paul H. Brooks , 1992 , cap. 16, pg. 159-174 .
- FOLSOM, R.C. ; WIDEN, J.E., WILSON, W.R. Auditory brain-stem Responses in Infants with Down's Syndrome. **Arch Otolaryngol**. vol 109, pg. 607-610, 1983.

- FRANCESCHI, M. ; COMOLA, F. ; PIATTONI, F. ; GUALANDRI, W. ; CANAL, N. ;
Prevalence of dementia in adults patients with trisomy 21. *Am J Med Genet*
Suppl. V. 7, pg 306 , 1990.
- GALLIA, P., SIRAGUSA, V. ; PAESANO, P.L. ; DELMASCHIO, A. ; BIANCHI, C.
Calcolosi del coledoco neo natale. Minerva Pediatrica, vol 43, nº 12, pg 49-52,
1991.
- GARRE, M.L. ; RELLING, M.V. ; KALWINSKI, D. ; DODGE, R. ; CROM, W.R. ;
ABROMOVITCH, M. ; PUI, C.H. ; EVANS, W.E. ; Pharmacokinetics and toxicity
of methotrexate in children with Down syndrome and acute lymphocytic
leukemia. *The Journal of Pediatrics*. V. 111, pg. 606-612 , 1987.
- GOLDFARB, A. ; GRISARU, D. ; GIMMON, Z. ; OKON, E. ; LEBENSART, P. ;
RACHMILEWITZ, E.A. High incidence of cholelithiasis in older patients with
homozygous beta-thalassemia. *Acta-Haematol.* 83(3), pg. 120-2, 1990.
- GROSHEK, A.. "The abnormality of tryptophan metabolism in children with
mongolism". *Archives of Disease in Childhood*, 1962; 37, 17-20.
- GUTIERREZ, J.C.L. ; MAR, Z.R. ; SANTAMARIA, M.L. ; PARDO, P.A.D. ;
GONZALES, A.G. ; ABASCAL, I.P. ; UTRILLA, J.G. *Colelitis fetal. Caso
clínico y revisión de la literatura. An. Esp. Pediat.*, v.32, nº 5, pg 468-469,
1990.
- GYORGY, J. , *Veleszületett epeko. Orvosi Hetilap*, v. 136, nº 2, pg 67-70,
1995.
- HAMILL, P.V., JOHNSON, C.L., REED, R.B., ROCHE, A.F., & MOORE, W.M.;
Physical growth: National Center for Health Statistics percentiles. *Am. J. Clin.
Nutr.*, v.32, pg 607-629, 1979.
- HANAKI, K. ; OHZEKI, T. ; LITSUKA, T. ; NAGATA, I. ; URASHIMA, H. ,
TSUKUDA, T. ; NAGAISHI, J. ; SHIRAKI, K. ; SHIMIZU, N. ; KAIBARA, N. An
infant with pseudohypoaldosteronismo accompanied by cholelithiasis .
Biol.Neonate , 1994 , 65(2) , 85-88.
- HATLEY, R.M. ; CRIST, D. ; HOWELL, C.G. ; HERLINE, A.J. ; GADACZ, T.R. ;
Laparoscopic cholecystectomy in children with sickle cell disease. *The
American Surgeon*. 61(2), pg. 169-71, 1995.

- HELD, M. & MAHAN, K. **Nutrition Education for obese children with Down's Syndrome.** (Unpublised Nutrition fellowship project) , Seattle, 1978. Child Development and mental Retardation Center.
- HENRY, R.J. , **Clinical Chemistry** . Prep and Technis, New York Harper and Ron. Publisher Inc. 1974 , pg 1580 .
- HOFFEL, J.C. ; MEZERAY, C. ; BRUCH, P. ; GALLOY, M.A. ; MAINARD, L. ; *Cholelithiasis im Kindesalter* . **Aktuelle-Radiol.** 3(1), pg. 57-62 , 1993.
- HOLTZMAN, D.M. ; BAYNEY, R.M. ; LI, Y.W. ; KHOSROVI, H. ; BERGER, C.N. ; EPSTEIN, C.J. ; MOBLEY, W.C. Dysregulation of gene expression in mouse trisomy 16, an animal model of Down syndrome. **EMBO-J.** 11(2), pg. 619-27, 1992.
- HUTCHINSON, R. ; TYRRELL, P.N. ; KUMAR, D. ; DUNN, J.A. ; LI, J.K. ; ALLAN R.N. ; Pathogenesis of gall stones in Crohn's disease: an alternative explanation. **Gut.** 35(1) , pg. 94-7 , 1994.
- JAGIELLO, G.M. ; FANG, J.S. ; DUCAYEN, M.B. ; SUNG, W.K. Etiology of Human Trisomy 21. IN: Pueschel, S.M. ; Tingey, C. ; Rynders, J. ; Crocker, A.C., Crutcher, D.M. eds. **New perspectives on Down Syndrome.** Baltimore, Paul H. Brookes, 1987, cap.1, pg 23-45.
- KAUFMAN, H.S., MAGNUSON, T.H. ; WEBB, T.H. ; WATT, P.C. ; FOX-TALBOT, M.K. ; PITT, M.A. ; LILLEMOR, K.D. , Bilirubin Monoglucuronide Promotes cholesterol gallstone formation. **J. Surg. Res.** , v. 50, pg 504-509, 1991.
- KELLY, A.J. ; WATHEN, N.C. ; RICE, A. ; ILES, R.K. IND, T.E. ; CHARD, T. LOW Low levels of amniotic fluid pregnancy specific beta-1-glycoprotein in Down's syndrome. **Early-Hum-Dev Elsevier.** 37(3) , pg. 175-178 , 1994 .
- KIM, S.Y. ; LEE, I.T. ; SOHN, K.R. Adenoma of the gallblader associated with a gallstones in child. **Ped.Surg.Int.** V.7 , pg.341-344 , 1992.
- KNIGHT, G.J. , Maternal Serum alpha-fetoprotein and The detection of open neural Tube defects. IN: Elias, S. ; Simpson, J.L. eds. **Maternal Serum screening**, US, Churchill Livingstone, 1992, cap.3, pg 41-58.
- (A) KORENBERG, J.R. Down Syndrome Phenotypic Mapping. IN: Epstein, C.J. eds. **The Morphogenesis of Down Syndrome.** NY, Wiley-Liss, 1991, pg 43-52.

- (B) KORENBERG, J.R. Toward a molecular understanding of Down Syndrome. IN: Epstein, C.J. eds. **The phenotypic mapping of Down Syndrome and other aneuploid conditions**, NY:Wiley-Liss, 1993, pg 87-115.
- (C) KORENBERGER, J.R. Toward a molecular understanding of Down Syndrome. IN: Epstein, C.J. eds. **The phenotypic mapping of Down Syndrome and other aneuploid conditions**. NY:Wiley-Liss, 1993, pg.94 e 102.
- KOSTER, E. Juxtapapillary duodenal diverticulo: association with biliary stone disease. **Acta Gastr. Enter. Belgica**, v.III, pg 338-343, 1990.
- KOTT, E. ; KERBER, G. ; HUBERMAN, M. ; KOTT, I. Myasthenia gravis: rarity of gallstone formation. **Neurology**. 44(1), pg. 154-6, 1994.
- KOSE, G. ; OZKAN, H. ; OZDAMAR, F. ; KAVUKCU, S. ; OZAKSOY, D. ; Cholelithiasis in cervico-oculo-acoustic (Wilderwanck's) syndrome. **Acta - Paediatr.** 82(10), pg. 890-891, 1993.
- KRONQUIST, K.E. ; DREAZEN, E. ; KEENER, S.L. ; NICHOLAS, T.W. ; CRANDALL, B.F. Reduced fetal hepatic alpha-fetoprotein levels in Down's syndrome. **Prenat-Diagn.** 10(11), pg.739-751, 1990.
- LAMORTE, W.W.; MATOLO, N.M.; BIRKETT, D.H.; WILLIAMS JR., L.F. *Patogênese dos Cálculos de Colesterol*. IN: **Clínicas Cirúrgicas da América do Norte - doenças do Trato biliar** (adap. de Surg. Clin. N. Am., v.61, nº 4), 1981, pg 785-795,
- LANZINI, A., Effect of Chronic Ursocholic acid administration on Bile Lipid Composition and Bile acid Pool Size in Gallstone Patients. **Scand. J. Gastroenterol**, v.25, pg 711-719, 1990.
- LARSEN, W. Development of the Gastro-intestinal Tract. In: **Human Embriology Singapore**, Churchill Livingstone, 1993, cap.9, pg.205-234.
- LEJEUNE, J. et.al., *Function Thyroïdienne et Trisomie 21 exxes de TSM et deficit en rT3*. **Annales de Génétique**, v.31, 3pp, pg 137-143, 1988.
- LEJEUNE, J. Pathogenesis of mental impairment in trisomy 21. **Ann-Genet.** 1991; 34(2): 55-64.

- LEJEUNE,J. *Pathogénie de la débilité de l'intelligence dans la trisomie 21*
Annales de Génétique , v.34 , pg.55-64 , 1991
- LEUNG,J.W.C. , LING,T.K.W. , CHAN,R.C.Y. , CHEUNG,S.W. , LAI,C.W. ;
SUNG,J.J.Y. ; CHUNG,S.C.S. ; CHENG,A.F.B. Autobiotics biliary sepsis, and
bile duct stones, **Gastrointestinal Endoscopy** , V.40 , n.6 , pg. 716-721 ,
1994 .
- LEVIN,S. ; NIR,E. MOGILNER,B.M. T-system immune-deficiency in Down
syndrome . **Pediatrics**. V. 56, pg.123-126 ,1975 .
- LEVITT,G.A. ; SILLER,C.A. ; HESSELLS, J.M. ; Prognosis of Down's syndrome
with acute leukaemia. **Arch-Dis-Child**. 65(2). PG. 212-6 , 1990.
- LEVY,J. Gastrointestinal Concerns IN: Pueschel,S.M. eds. , **Biomedical
Concerns in Persons with Down Syndrome** , Baltimore: Paul H.Brooks,
1992 , cap 11 , pg. 119 .
- LEVY,J. The gastrointestinal tract in Down Syndrome IN: Epstein,C.J. eds.
The Morphogenesis of Down Syndrome . NY: Wilwy-Liss , 1991 , pg.245-
256 .
- LINDBERG,M.C. ; Hepatobiliary complications of oral contraceptives. **J-Gen-
Intern-Med**. Mar-Apr; 7(2) , pg. 199-209 , 1992.
- LOCKITCH,G. ; PUTERMAN,M. ; GODOLPHIN,W. ; SHEPS,S. ; TINGLE,A. ;
QUIGLEY,G. ; Infection and immunity in Down syndrome: A trial of long-term
low oral doses of zinc. **The Journal of Pediatrics**. V.114, pg. 781-787, 1989.
- LOHR,M. ; SCHERER,R. ; SCHNEIDER,H.T. , MAY,A. ; HAHN,E.G. ;
ZIRNGIBL,H. ; KLOPPEL,G. ; ELL,C. Extracellular matrix proteins in human
bile and gallstones. **Eur-J-Gastr-Hepat**. 7(2) , pg. 135-40 , 1995 .
- LORIA,P. ; DILENGITE,M.A. ; BOZZOLI,M. ; CARUBBI,F. ; MESSORA,R. ;
SASSATELLI,R. ; BERTOLOTTI,M. ; TAMPIERI,A. ; TARTONI,P.L. ;
CASSINADRI,M. ; Prevalence rates of gallstone disease in Italy. The
Chinciano population study. **Eur.J.Epidemiol** 10(2) , pg.143-150 , 1994 .
- LUBIN, B.A.; CAHN, S.; SCOTT, M. , Hematologic Manifestations. IN:
Biomedical Concerns in Persons with Down Syndrome. Baltimore, Paul H.
Brookes, 1992, cap 21, pg 233-257.

- MacMILLAN,R.W. ; ACHULLINGER,J.N. ; SANTULI,T.V. Cholelithiasis in childhood. **Am J Surg**. V.127, pg. 689-692, 1974 .
- MAHMOUD, H ; SCHELL,M. ; PUI,CHING,HON . Cholelithiasis after Treatment for childhood cancer. **Cancer**, v.67, pg 1439-1442, 1991.
- MARINO, B., Cardiac aspects. IN: Pueschel, S.M. eds. **Biomedical Concerns in Persons with Down Syndrome**. Baltimore, Paul H. Brookes, 1992, cap. 9, pg 91-104.
- MAZZELLA, G. ; BAZZOLI,F. ; FESTI,D. ; RONCHI,M. ; ALDINI,R. ; RODA,A. ; GRIGOLO,B. ; SIMONI,P. ; ILLANOVA,N. ; RODA,E. , Comparative evaluation of Chenodeoxycholic and Ursodeoxycholic acids in obese Patients in **Gastroenterology**, vol 101, nº 2, pg 490-496, 1991.
- McCORD, J.M. & FRIDOVICH, IRWIN . Superoxide Dismutase - an enzymic function for Ery-Throcuprein. **J. Biol. Chem.** vol 244, nº 22, pg 6049-6055.
- MELNYK,A.R. , ADAMS,B.W. , SUAREZ,C.R. Down Syndrome Complicated by hemoglobin S/Betathalassemia . Atypical expression of coexistent disease . **Clin.Pediatr.Phila.** , V.29(6) , pg. 331-335 , 1990.
- MENDEZ, A.A.; KERETZ,D.; McEWEN,G.D. Treatment of Patellofemoral Instability in Down's Syndrome. **Clin. Orthop. Rel. Res.** Number 234, pg 148-158, sept 1988.
- MENDES,F.H. ; WORSCHACH, J.A. ; SEKINE, J.H. ; BIRINDELLI, J.P. ; LOPASSO,F.P. ; *Colelitíase no jovem* . **Arq. Gastroenterol** . 28(2), pg. 59-62 , 1991.
- MILLER,M. ; COSGRIFF,J.M. ; Hematological abnormalities in newborn infants with Down syndrome. **Am J Med Genet**. V. 16 , pg. 173 , 1983 .
- MOGILNER,J.G. ; DHARAN,M. ; SIPLOVIC,L. Adenoma of the gallbladder in childhood. **J Ped Surg**. V. 26 , pg. 223-224, 1991 .
- MOKHTAR,A.M. ; Cholelithiasis in the western region of Saudi Arabia. **East-Afr-Med-J.** V. 67(4), pg. 286-90 , 1990 .
- MOORE,K.L. ; PERSAUD,T.V.N. ; SHIOTA,K. ; The third to eight weeks of Human development . In: **Color Atlas of clinical Embriology** . US, W.B. Saunders Company , 1994 , cap.2 , pg.9-60 .

- MOORE, K.L. *Aparelho Digestivo* In: **Embriologia Clínica** , RJ, Interamericana , 1978 , cap.12 , pg. 201-204 .
- MOORHEAD, P.S. ; NOWELL, P.C. , MELTMAN, W.J. ; BATTIPS, D.M. ; HUNGERFORD, D.A. , Chromosome preparations of leukocytes cultured from peripheral blood. **Exp.Cell.Res.** , V.20 , pg. 613-6 , 1960 .
- MORRIS, A.F. ; VAUGHAN, S.E. ; VACCARO, P. ; Measurement of neuromuscular tone and strength in Down's syndrome children. **J Ment Defic Res.** 26, PG.41-46 , 1982.
- (A) MUELLER, R.F. & YOUNG, I.D. **Emery's Element's of Medical Genetics.** NY: Churchill Livingstone, 9º ed., 1995, c.1 pg 1-8.
- (B) MULLER, R.F. E YOUNG, I.D. **Emery's Element's of medical genetics.** NY: Churchill Livingstone, 9ª ed. , 1995 , cap.15, pg. 193-205 .
- MUSTACCHI, Z. *O pediatra e a criança portadora de deficiência - Síndrome de Down , protocolo de acompanhamento* In: Congresso Paulista de Pediatria , VI . SP, 1994 **Anais** .
- MUSTACCHI, Z. , Determinantes sociais da Deficiência Mental IN: Mustacchi, Z eds. **Síndrome de Down - aspectos clínicos e odontológicos.** SP: Cid Editora, 1990, pg 15-20.
- (A) MUSTACCHI, Z. e ROZONE, G. , A clínica da Síndrome de Down , IN: Mustacchi, Z. eds. **Síndrome de Down - aspectos clínicos e odontológicos.** SP: Cid Editora, 1990, c.2. pg 51-94 .
- (B) MUSTACCHI, Z. E ROZONE, G. , Tireóide e Síndrome de Down . IN: Mustacchi, Z. eds. , **Síndrome de Down- aspectos clínicos e odontológicos.** SP: Cid Editora, 1990, cap.3, pg.100-118.
- (C) MUSTACCHI, Z. E ROZONE, G. Comentários Gerais. IN: Mustacchi, Z. eds. **Síndrome de Down- aspectos clínicos e odontológicos.** SP: Cid Editora, 1990, cap.9 , pg.220-231.
- MUSTACCHI, Z. , Anomalias genéticas. IN: Chipkevitch, E.; eds. **Puberdade e adolescência.** SP, Edit. Roca, 1995, c.22, pg 421-444.
- MUSTACCHI, Z. Síndrome de Down e hipertireoidismo. In: **Congresso Brasileiro de Pediatria** , XXVI , SP , 1989 , **Anais** .

- NAKANUMA, Y. ; TERADA, T. ; NAGAKAWA, T. ; Pathology of hepatolithiasis associated with biliary malformation in Japan. vol 8, pg. 287-292 , 1988.
- NEVE, J. ; SINET, P.M. ; MOLLE, L. e NICOLE, A. , Selenium, zinc, and copper in Down's Syndrome (Tryssomy 21): blood levels and relations with glutathione peroxidase and superoxidase dismutase. **Clin. Ch. Acta**, v. 133, pg 209-213, 1983.
- NEVE, R.L. ; DAWES, L.R. ; YANKNER, B.A. ; BENOWITZ, L.I. ; RODRIGUEZ, W. ; HIGGINS, G.A. ; Genetics and biology of the Alzheimer amyloid precursor. **Prog-Brain-Res Elsevier Science Publishers**. cap.21, vol 86: 257-67, 1990 .
- NILSON, S. , Human female: gallblader disease and sex hormones. **Ata Chin. Scand**, v. 133, pg 648-652, 1967.
- NYBERG, D.A. ; CHRANE, J.P. Chromosome abnormalities . In: Nyberg, D. ; Mahony, B.S. ; Pretorius, D.H. eds. **Diagnostic Ultrasound of fetal anomalies** , US , Mosby Year Book , 1990 , cap.17 , pg.676-724.
- NORA, J.J. & FRASER, F.C. *Anomalias dos cromossomos autossômicos* In: **Genética Médica**, cap.3, 23-42. RJ: Edit. Guanabara Koogan, 1991.
- NURMI, T. ; LEINONEN, M. ; HAIVA, V.M. ; TILIKAINEN, A. ; KOUVALAINEN, K. ; Antibody response to pneumococcal vaccine in patients with trisomy-21 (Down's syndrome). **Clin Exp Immunol**. V.48 ; pg. 485-490 , 1982 .
- OKUONGHAE, H.O. ; SZLACHETKA, R. ; SAGAY, A.S. ; Cholelithiasis in children with homozygous sickle cell anaemia in northern Nigeria. **Trop-Geogr-Med.** ; 45(1), pg. 44-5 , 1993 .
- O'SULLIVAN, B.P. Respiratory complications of Down Syndrome **Schidlow**, 1994 (não há mais dados)
- OURY, J.F., Prenatal diagnosis techniques. IN: Boué, A. eds. . **Fetal Medicine**. Oxford University Press, 1995, c.2, pg 21-44 .
- PANTELAKIS, S.N., KARAKLIS, A.G., ALEXIOU, D., VARDAS, E., & VALAES, T.. Red cell Enzymes in Trisomy 21. **Human Genetics**, vol 22, nº2, 1970, 184-193.

- PANSINI, F. ; CAMPOBASSO, C. ; GIORGETTI, L. ; LOCOROTONDO, G.C. ; AGNELLO, G. ; BASSI, P. ; COSTANTINO, D. ; SIGHINOLFI, D. ; ALVISI, V. ; MOLLICA, G. ; Influence of oral contraceptives on fasting gallbladder volume . **Gynecol.Endocrinol.** 7(4) , pg. 267-271 , 1993 .
- PAVEL, S. ; THIJS, C.T. ; POTOCKY, V. ; KNIPSCHILD, P.G. ; Fair, and still a sun lover ; risk of gallstone formation . **J.Epidemiol.Community.Health.** 46(4) , pg.425-427 , 1992 .
- PEARLSON, G.D. ; WARREN, A.C. ; STARKSTEIN, S.E., AYLWARD, E.H. ; KUMAR, A.J. ; CHASE, G.A. ; FOLSTEIN, M.F. ; Brain atrophy in 18 patients with Down Syndrome : a CT study. **AJNR.** V. 11, pg. 811-816 , 1990 .
- PEETERS, M. ; POON, A. Down syndrome and leukemia: Unusual clinical aspects and unexpected methotrexate sensitivity. **Eur J Pediatr.** V. 146 , pg. 416-422 , 1987 .
- PERALTA, ZAGAL J.A. ; HERNANDEZ-ESTRADA, M. [Extreme hyperbilirubinemia associated with spherocytosis and choledocholithiasis]. **Bol-Med-Hosp-Infant-Mex.** Jan; 47(1), pg. 43-47 , 1990 .
- PERCY, M.E. ; DALTON, A.J. ; MARKOVIC, A.D. ; CRAPPERMCLACHLAN, D.R. ; HUMMEL, J.T. ; RUSK, A.C.M. ; ANDREWS, D.F. Red cell superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase in Down syndrome patients with and without manifestations of Alzheimer disease. **American Journal of Medical Genetics** Wiely-Liss, Inc, V. 35, pg. 459-467, 1990 .
- PHILLIPS, D.E. E ROGERS, J.H. Down's syndrome with lingual tonsil hypertrophy producing sleep apnoea. **J.Laryng.Otol.** , v.102 , pg.1054-1055 , 1988.
- PIMSTONE, N.R. & MOK, HENRY, Y.I. *Estado atual do Tratamento Clínico dos Cálculos Biliares.* IN: **Clínicas Cirúrgicas da America do Norte - doenças do Trato biliar** (adap. de Surg. Clin. N. Am., v.61, nº 4), pg 889-899, 1981.
- POKORNY, W.J. ; SALEEM, M. ; O'GORMAN, R.B. ET.AL. Cholelithiasis and cholecystitis in childhood. **Am J Surg** . V. 148, pg. 742-744, 1984 .
- POLLINA, J.E. Colelitíasis en la Infancia. *Propuestas de un estudio multicentrico.* **Cir. Ped.**, v.5 (2) ,pg. 96-100 , 1992.

- POMERANZ, I.S. ; SHAFFER, E.A. ; Abnormal gallbladder emptying in a subgroup of patients with gallstones. **Gastroenterology**. V. 88, pg. 787-791 , 1985.
- PORSTMANN, T. ; WIETSCHKE, R. ; COBET, G. ; STAMMINGER, G. ; BOLLMANN, R. ; ROGALSI, V. ; PAS, P. Cu/Zn superoxide dismutase quantification from fetal erythrocytes--an efficient confirmatory test for Down's syndrome after maternal serum screening and sonographic investigations. **Prenat. Diagn.** (Wileyaur Sours). May; 11(5), PG.295-303 , 1991.
- POTTER, A.H. ; Gall-bladder disease in young subjects. **Surg Gynec Obstet**. V. 46 , pg. 795-808, 1928.
- PUESCHEL, S.M. ; CRAIG, W.Y. ; HODDOW, J.E. (in press). "Lipids and lipoproteins in persons with Down syndrome". **Journal of Mental Deficiency Research**. Vol 36, 365-369.
- PUESCHEL, S.M. ; LOUIS, S. ; McKNIGHT, P. Seizure disorders in Down syndrome. **Arch Neurol**. V. 48 , pg. 318-320 , 1991 .
- PUESCHEL, S.M. ; Perspectiva Histórica , IN: Pueschel, S.M. eds. **Síndrome de Down-hacia un futuro mejor** , Barcelona:Masson-Salvat , 1991, cap.4, pg.31-36.
- (A) PUESCHEL, S.M. , Phenotypic characteristics. IN: Pueschel, S.M. eds. **Biomedical Concerns in persons with Down Syndrome**. Baltimore: Paul H. Brookes, 1992, cap.1, pg 1-12.
- PUESCHEL, S.M. & BIER, J.B. , Endocrinologic Aspects. IN: PUESCHEL, S.M. eds. **Biomedical Concerns in persons with Down Syndrome**. Baltimore: Paul H. Brookes, 1992, cap. 22, pg 259-269.
- (B) PUESCHEL, S.M. General Health Care and therapeutic approaches . In: Pueschel, S.M. eds. **Biomedical Concerns in persons with Down Syndrome** . Baltimore: Paul H. Brookes , 1992 , cap.24 , pg.289-300 ,
- PUESCHEL, S.M. , *Características físicas de las personas con Síndrome de Down*. IN: Pereira, J. eds. **Síndrome de Down - aspectos específicos**. Barcelona, Massou s.a., 1995, cap. 4, pg. 53-64.
- PUL, N. ; PUL, M. Choledocholithiasis in childhood. **Indian-J-Pediatr**. Nov-Dec; 61(6), pg. 715-8 , 1994 .

- RANDALL, L.H. ; SHADDY, R.E. ; STURTEVANT, J.E. ; REID, B.S. ;
MOLTENI, R.A. Cholelithiasis in infants receiving furosemide : a prospective study of the incidence and one-year follow-up **J.Perinatol.** V.12 (2) , pg. 107-111 , 1992.
- RAPAPORT, S.I. *Hemoglobinopatias y Síndromes talassemicas* IN: Introducción a la hematología , Barcelona : Salvat, 1974 , cap5, pg.62-87 .
- REIF, S. SLOVEN, D.G. ; LEBENTHAL, E. , Gallstones in children. Characterization by age, Etiology and Out come. **AJDC**, v.145 (1), pg 105-108, 1991.
- REX, A.P. ; PREUS, M. A diagnostic index for Down syndrome. **The Journal of Pediatrics**. V. 100, pg. 903-906 , 1982 .
- REY, S.C. e BIRMAN, E.G. , *Odontologia e Síndrome de Down - aspectos crânio-faciais*. IN: Mustacchi, Z.; Rozone, G. eds., **Síndrome de Down- aspectos clínicos e odontológicos**, SP, CID editora, 1990, cap VIII, pg 198-220.
- ROMAN, B. ; CHIAPPA, M.L. ; FORMANTICI, F. ; PANI, C. ; GARAVAGLIA, G.M. *Coledocolitiase neonatale : descrizione di un caso* . **Pediatr-Med-Chir**. Nov-Dec; 16(6), pg. 595-7 , 1994 .
- SACKS, B. ; SMITH, S. ; People with Down's syndrome can be distinguished on the basis of cholinergic dysfunction. **J Neurol Neur Psyc**. V. 52, pg.1294-1295, 1989 .
- SARNAIK, S. ; SLOVIS, T.L. ; ORBETT, D.P. ; et.al. Incidence of cholelithiasis in sickle cell anemia using the ultrasonic gray-scale technique. **The Journal of Pediatrics**. nº 6, vol 96, pg. 1005-1008 , 1980.
- SCHAPIRO, M.B. ; LUXENBERG, J.S. ; KAYE, J.A. ; HAXBY, J.V. ;
FRIEDLAND, R.P. ; RAPOPORT, S.I. Serial quantitative CT analysis of brain morphometrics in adult Down's syndrome at different ages. **Neurology**. V.39, pg. 1349-1353 , 1989 .
- SCHIRMER, W.J. ; GRISONI, E.R. ; GAUDERER, M.W.I. ; The spectrum of cholelithiasis in the first year of life. **J Ped Surg**. nº 10, 24, pg. 1064-1067, 1989.

- SCHOLL,T. ; STEIN,Z. ; HANSEN,H. ; Leukemia and other cancers, anomalies and infections as causes of death in Down's syndrome in the United States during 1976. *Dev Med Child Neurol.* V.24 , pg. 817-829 , 1982 .
- SEABRIGHT,M. The use of proteolytic enzymes for the mapping of structural rearrangements in the chromossomos of man . *Chromosoma* , V.36 , pg. 204-10 , 1972.
- (A) SELIKOWITZ, M. , Early intervention and pre-school groups, IN: **Down Syndrome, The facts.** US: Oxford UniversityPress, 1990, cap 11, pg 125-136.
- (B) SELIKOWITZ,M. ,How Down Syndrome comes about , IN: **Down Syndrome, the facts .** US: Oxford University Press,1990 , cap.4 , pg.39 .
- SERSEN,E.A. ; HEANEY,G. ; CLAUSEN,J. ; BELSER,R. ; RAINBOW,S. ; Auditory-Evoked Responses With and Without sedation in Autism and Down's Syndrome. *Society of Biological Psychiatry.* V. 27, pg. 834-840, 1990.
- SHARMA,M.P. ; DUPHARE,H.V. ; NIJHANWAN,S. ; DASARATHY,S. Gallstone disease in north India: clinical and ultrasound profile in a referral hospital. *J Clin Gastroenterol.* oct; 12(5), pg. 547-9 , 1990 .
- SHIFMAN,M.L. ; KALPLAN,G.D. ; BRINKMAN-KAPLAN,V. VICKERS,F.F. ; Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very-low-calorie diet program. *Ann-Intern-Med.* Jun 15; 122(12), PG. 899-905 , 1995 .
- SHIFFMAN,M.L. ; SUGERMAN,H.J. ; KELLUM , J.M. ; MOORE,E.W. ; Calcium in human gallbladder bile [see comments]. *J-Lab-Clin-Med.* Dec; vol 120 (nº 6): PG.875-84, 1992 .
- SILVA, M.V.D. , *O Coração na Síndrome de Down.* IN: Mustacchi, Z. **Síndrome de Down, aspectos clínicos e odontológicos.** SP, Cid Editora, 1990, cap. 4, pg. 119-130.
- SIMPSON,J.L. ; ELIAS,S. Isolating fetal cells in maternal circulation for pre-natal diagnosis . In: International Congress of Human Genetics, 9th. , RJ , 1996 , pg.13 , **Braz.J.Gen.**

- SINET,P.M. , THEÓPHILE,D. , RAHMANI,Z. , CHETTOUH,Z. , BLOUIN,J.L. ,
PRIEUR,M. , NOEL,B. , DELABAR,J.M. ; Molecular mapping of the Down
Syndrome phenotype ou chromossome 21 IN: Epstein,C.J. eds. **The
phenotypic mapping of Down Syndrome and other aneuploids conditions**,
NY: Wiley-Liss , 1993 , pg.72 .
- SODERLUND,S. ZETTERSROM,B. Cholecystitis and cholelithiasis in children.
Arck Dis Child. V. 37, pg. 174-180 , 1962.
- SOUTHALL,D.P. ; STEBBENS,V.A. ; MIRZA,R. ; LANG,M.H. ; CROFT,C.B. ;
SHINEOURNE,E.A. ; Upper airway obstruction with hypoxaemia and sleep
disruption in Down syndrome. **Developmental Medicine and Child
Neurology**. V. 29, pg. 734-742 , 1987 .
- ST-VIL,D. ; LUKS,F.I. ; HANCOK,B.J. GAREL,L. ; BROCH,P. ; BLANCHARD,H.
BENSOSSAN,A.L. ; Diaphragm of the gallbladder : a case report . **J
.Ped.Surg**. v 27 (10) , pg.1301-1303 , 1992 .
- STORM, W., Hypercarotenemia in children with Down's Syndrome. **J. Ment.
Defic. Res.**, v.34, pg 283-286, 1990.
- SUETSUGU,M. ; MEHRACIN,P ; Spine distribution along the apical dendrites of
the pyramidal neurons in Down's syndrome. **Acta Neuropathol (Berlin)**. V. 50
, pg. 207-210 , 1980 .
- SUMMER,A.T. A simple techniques for demostrating centromeric
heterochromatin . **Exp.Cell.Res**. V.75 , pg.304-306 , 1972
- TAGGE,E.P. ; OTHERSEN,H.B. JR. ; JACKSON,S.M. ; SMITH,C.D. ;
GAYOSO,A.J. ; ABBoud,M.R. ; LAVER,J.L. ; ADAMS,D.B. Impact of
laparoscopic cholecystectomy on the management of cholelithiasis in children
with sickle cell disease. **J-Pediatr-Surg**. Feb; 29(2), PG. 209-12; discussion
212-3 , 1994 .
- TANGEDAHL,T. *Dissolução de Cálculos Vesiculares - quando e como?* In:
Clin.Cir.Am.N. (adap.Surg.Clin.N.Am. , V.59 , pg. 797-810 , 1979).
- TANGYE,S.R. ; The EEG and incidence of epilepsy in Down's syndrome. **J
Ment Defic Res**. V. 23, pg. 17-24, 1979 .

- THOMPSON, J.C. ; FRIED, G.M. ; OGDEN, W.D. ; FAGAN, C.J. ; INOUE, K. ; WIENER, I. ; WATSON, I. ; WATSON, L.C. Correlation between release of cholecystokinin and contraction of the gallbladder in patients with gallstones. **Ann Surg** , V. 195 , pg. 670-676 , 1982 .
- THULINE, H.C. Further notes on the etiology of Down Syndrome. In: Pueschel, M.S. ; Tingey, C. ; Rynders, J.E. ; Crocker, A.C. ; Crutcher, D.M. eds. **New Perspectives on Down Syndrome** , Baltimore , Paul H. Brookers, 1987, (Chapter's response) pg.39-45 .
- TORRES, E.W. ; BAUMGARTNER, B.R. ; NELSON, R.C. ; MORRIS, S.J. ; Shock wave lithotripsy of gallstones : results and 12-month follow-up in 174 patients . **Radiology**. V.179 , pg.699-701 , 1991 .
- ULIN, A.W., Recent advances in Surgery. **Surgery**, nº 2, vol 31, pg 312-326, 1952.
- VENTERS, M. Reporting of Down's Syndrome from birth certificate data in the state of Minnessota. **Am. J. Pus. Health**, cap.66, pg 1099, 1976.
- WAJNSZTEJN, R., REIMÃO, R., GRACOMETTA, N.M.M. *Estudo quantitativo dos distúrbios do sono na Síndrome de Down. IN: Reuniões de Neurofisiologia Clínica.* nº 1, v. 8, pg 8-12, 1993.
- WALD, N.J. Maternal serum screening for Down's Syndrome in early pregnancy, **Br. Med. J.**, v.297, pg 883-887, 1988.
- WALD, N. Maternal serum screening for Down Syndrome In: International Congress of Human Genetics , 9th. , RJ , 1996 , pg.13 , **Braz.J.Gen.**
- WARE, R.E. ; SCHULTZ, W.H. ; FILSTON, H.C. ; KINNEY, T.R. ; Diagnosis and management of common bile duct stones in patients with sickle hemoglobinopathies . **J.Pedr.Surg.** V.27(5) , pg.572-575 , 1992 .
- WARNER, H.R.; Superoxide dismutase, aging and degenerative disease. **Free Rad. Biol. e Med.**, vol 17, nº 3, pg 249-258, 1994.
- WARK, H.J. ; OVERTON, J.H. ; MARIAN, P. The safety of atropine premedication in children with Down's syndrome. **Anaesthesia**. V. 38 , pg. 871-874, 1983 .
- WIDEN, J.E. ; FOLSOM, R.C. ; THOMPSON, G. ; WILSON, W.R. ; Auditory brainstem responses in Young adults with Down Syndrome. **American Journal of Mental Deficiency**. nº 5, vol 91, pg. 472-479, 1987 .

- WISNIEWSKI, K.E. ; WISNIEWSKI, H.M. ; WEN, G.Y. ; Occurrence of neuropathological changes and dementia of Alzheimer's disease in Down's syndrome. **Ann. Neurol.**, v. 17, PG.278-282 , 1985 .
- YATES, C.M. ; SIMPSON, J. ; GORDON, A. ; MALONEY, A.F.J. ; ALLISON, Y. ; RITCHIE, J.M. ; URGUHART, A. "Catecholamine and cholinergic enzymes in Pre-senile and Senile Alzheimer-type dementia and Down's syndrome". **Brain Research Elsevier Science Publishers**, V. 280, pg.119-126 , 1983 .
- YOON, P.W.; FREEMAN, S.B.; SHERMAN, S.L.; TAFT, L.F.; GU, Y.; PETTAY, D.; FLANDERS, W.D. Advanced maternal age and The risk of Down Syndrome characterized by The meiotic stage of The Chromosomal Error a population - based study. **Am. J. Hum. Genet.** v.58, pg 628-633, 1996.
- ZAMORANO, A., GUZMAN, M.; ASPILLAGA, M.; AVENDANO, A.; GATICA, M. *Concentraciones de lípidos séricos en niños con Síndrome de Down.* **Arch. Biol. Med. Exp.** v.24, pg 49-55, 1991.
- ZARNITSKY, C. ZHUINTRE, J.P. , JOLY, J.P. ; HILLE, MAND, B. Association d une maladie de Hirschsprung, d un diverticule de Meckel et d une lithiasis vésiculaire chez une jeune mongolienne . **Ann. Gastroenterol. Hepatol.** , 1988, cap.24 , pg. 21-22 .