

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**AVALIAÇÃO CLÍNICA, LABORATORIAL E CITOGENÉTICA DE PACIENTES COM
SÍNDROME DE DOWN VACINADOS COM VACINA PNEUMOCÓCICA
POLISSACARÍDICA 23 VALENTE: UM ESTUDO RETROSPECTIVO**

KAMILA ROSA MARTINS

**UBERLÂNDIA
2022**

KAMILA ROSA MARTINS

AVALIAÇÃO CLÍNICA, LABORATORIAL E CITOGENÉTICA DE PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN VACINADOS COM VACINA PNEUMOCÓCICA POLISSACARÍDICA 23 VALENTE: UM ESTUDO RETROSPECTIVO

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Gesmar Rodrigues Silva Segundo

**UBERLÂNDIA
2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

M386a
2022 Martins, Kamila Rosa, 1988-
Avaliação clínica, laboratorial e citogenética de pacientes com síndrome de down vacinados com vacina pneumocócica polissacarídica 23 valente [recurso eletrônico] um estudo retrospectivo / Kamila Rosa Martins. - 2022.

Orientador: Gesmar Rodrigues Silva Segundo.
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.te.2022.5318>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Ciências médicas. I. Segundo, Gesmar Rodrigues Silva, 1973-, (Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

Glória Aparecida
Bibliotecária - CRB-6/2047



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
 Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
 Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 11 - Bairro Umarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
 Telefone: (34) 3225-8628 - www.ppcsafamed.ufu.br - ppcsaf@famed.ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Tese de Doutorado Nº 012/PPCSA				
Data:	27.07.2022	Hora de início:	08:00h	Hora de encerramento:	12:00h
Matrícula do Discente:	11813CSD015				
Nome do Discente:	Kamila Rosa Martins				
Título do Trabalho:	Avaliação imunológica de pacientes com Síndrome de Down com infecção de repetição atendidos no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	3 - FISIOPATOLOGIA DAS DOENÇAS E AGRAVOS À SAÚDE				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	ANÁLISE DE EXPOSIÇÃO E SENSIBILIZAÇÃO A DIFERENTES ALÉRGENOS EM PACIENTES COM ALERGIA RESPIRATÓRIA E ALIMENTAR				

Reuniu-se em web conferência pela plataforma Mconf-RNP, em conformidade com a PORTARIA Nº 36, DE 19 DE MARÇO DE 2020 da COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - CAPES, pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Profs. Drs. Herberto José Chong Neto (UFPR), Karine Cristine de Almeida (UNIPAM), Fabíola Alves Gomes (UFU), Mônica Camargo Soplete (UFU) e Gesmar Rodrigues da Silva Segundo (UFU), orientadora da candidata.

Iniciando os trabalhos, o presidente da mesa, Prof. Dr. Gesmar Rodrigues da Silva Segundo (UFU), apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação da Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.

Documento assinado eletronicamente por **Karine Cristine de Almeida, Usuário Externo**, em



27/07/2022, às 11:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Herberto José Chong Neto, Usuário Externo**, em 27/07/2022, às 11:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fabiola Alves Gomes, Professor(a) do Magistério Superior**, em 27/07/2022, às 11:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Monica Camargo Sopelete, Professor(a) do Magistério Superior**, em 27/07/2022, às 11:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gesmar Rodrigues Silva Segundo, Professor(a) do Magistério Superior**, em 27/07/2022, às 12:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3787745** e o código CRC **CABD476C**.

DEDICATÓRIA

*A Deus, meu guia, amparo e proteção.
À minha família pelo carinho, estímulo,
compreensão e apoio à minha formação.
Em especial, aos meus filhos Nicolas e Lucas,
que enchem meus dias de luz.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus pelo dom da vida e por ter me concedido saúde, determinação, discernimento e capacidade para superar os desafios. Agradeço pelas oportunidades, pela proteção, pelas bênçãos, pelos livramentos e por me contemplar com o crescimento pessoal e profissional.

Aos meus pais, Edilene Rosa e Davi José Martins, e ao meu irmão Davi Filho, pelo amor, compreensão e apoio nos momentos mais difíceis, pelo incentivo e educação na formação dos valores éticos e de caráter.

Aos meus filhos Nicolas Davi Martins de Oliveira e Lucas Martins de Oliveira por serem luz no meu caminho e fonte inesgotável de amor e força.

Ao Professor Dr. Gesmar Rodrigues Silva Segundo, que confiou e investiu nesse trabalho, obrigado pela orientação, pela oportunidade, pelo aprendizado e por todo o conhecimento compartilhado.

Aos professores da Pós-Graduação em Ciências da Saúde, pelos ensinamentos.

Aos amigos da Pós-Graduação, em especial à Flávia Araújo Alves, pela amizade e apoio com a análise estatística.

Às secretárias da Pós-Graduação, Gisele de Melo Rodrigues e Viviane Pires, pela atenção e auxílio.

Ao Hospital de Clínicas de Uberlândia em especial à equipe do Ambulatório de Pediatria, agradeço o apoio e acolhimento.

À Dr^a Lauren Olívia Alves da Silva e ao Dr. Luiz Roberto da Silva, meu sincero agradecimento por todo apoio, pelo carinho, por toda a atenção e cuidado que tiveram comigo durante todo esse período. Obrigado pelos ensinamentos, pela paciência e

por toda dedicação. Vocês são exemplos e inspiração!

As famílias e pacientes com Síndrome de Down, vocês são exemplo de perseverança e determinação. Obrigado pelo carinho.

Aos profissionais do arquivo médico do Hospital de Clínicas de Uberlândia pela disponibilização dos prontuários para a pesquisa.

À todos que direta ou indiretamente, embora não citados, contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho, meu sincero agradecimento!

“Desistir... eu já pensei seriamente nisso, mas nunca me levei realmente a sério; é que tem mais chão nos meus olhos do que o cansaço nas minhas pernas, mais esperança nos meus passos do que tristeza nos meus ombros, mais estrada no meu coração do que medo na minha cabeça.”

Cora Coralina

RESUMO

Introdução: indivíduos com síndrome de Down (SD) apresentam maior frequência de infecções, sugerindo que pode haver alterações imunológicas nessa população.

Objetivo: avaliar o perfil da resposta imune em crianças com SD a fim de reconhecer

possíveis disfunções imunes associadas à infecção recorrente. **Material e métodos:**

análise retrospectiva de 54 pacientes com SD atendidos no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia no período de 2016 a 2019. Foram estudadas

variáveis epidemiológicas, clínicas, citogenéticas e laboratoriais. **Resultados:** a

amostra foi composta por pacientes na faixa etária de 2 a 20 anos, com predominância

do sexo masculino. No estudo cromossômico, a trissomia simples foi a mais

encontrada. Dentre as patologias associadas à SD, observaram-se principalmente

alterações cardíacas e endócrinas. Os níveis de imunoglobulina (Ig) M e G foram

considerados normais, enquanto os níveis de IgA embora normais, foram

significativamente menores em pacientes com SD e infecção recorrente. Os números

de linfócitos T CD3+, CD4+, CD8+ foram adequados para as idades, enquanto os

níveis de linfócitos B CD19+ estavam ligeiramente reduzidos. Na análise da produção

de anticorpos para antígenos polissacarídeos pneumocócicos após a imunização,

encontramos que pacientes com SD e infecções recorrentes apresentaram

oroconversão significativamente menor do que o grupo sem infecção. **Conclusão:**

pacientes com SD apresentam uma variabilidade de comorbidades e a deficiência de

anticorpos antipolissacarídeos pode ser um importante fator de comprometimento

imunológico predispondo a infecções sinopulmonares e deve ser avaliado

rotineiramente nos pacientes com SD e infecções recorrentes.

Palavras-chave: Síndrome de Down; Reinfecção; Anticorpos; Vacinas pneumocócicas.

ABSTRACT

Introduction: individuals with Down syndrome (DS) have a higher frequency of infections, suggesting that there may be immunological changes in this population. **Objective:** to evaluate the immune response profile in children with DS in order to recognize possible immune dysfunctions associated with recurrent infection. **Material and methods:** retrospective analysis of 54 patients with DS treated at the Hospital de Clínicas of the Federal University of Uberlândia from 2016 to 2019. Epidemiological, clinical, cytogenetic and laboratory variables were studied. **Results:** the sample consisted of patients aged between 2 and 20 years, with a predominance of males. In the chromosomal study, simple trisomy was the most common. Among the pathologies associated with DS, cardiac and endocrine alterations were mainly observed. Immunoglobulin (Ig) M and G levels were considered normal, while IgA levels, although normal, were significantly lower in patients with DS and recurrent infection. CD3+, CD4+, CD8+ T lymphocyte numbers were age appropriate, while CD19+ B lymphocyte levels were slightly reduced. In the analysis of the production of antibodies to pneumococcal polysaccharide antigens after immunization, we found that patients with DS and recurrent infections seroconverted significantly less than the group without infection. **Conclusion:** patients with DS present a variability of comorbidities and the deficiency of antipolysaccharide antibodies can be an important factor of immunological compromise predisposing to sinopulmonary infections and should be routinely evaluated in patients with DS and recurrent infections.

Keywords: Down Syndrome; Reinfection; Antibodies; Pneumococcal vaccines.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

QUADROS

Quadro 1 – Sinais Cardinais de Hall.....	17
Quadro 2 – Principais sinais do fenótipo da SD.....	18
Quadro 3 – Patologias associadas à SD e sua prevalência.....	19
Quadro 4 – Principais achados imunológicos encontrados nos indivíduos SD.....	23
Quadro 5 – Os dez sinais de alerta para imunodeficiência primária na criança adaptados para o Brasil.....	29

FIGURAS

Figura 1 – Trissomia livre do sexo feminino 47, XX,+21.....	20
Figura 2 – Trissomia por Translocação Robertsoniana 46, XY t(14,21) (14q;21q).....	21
Figura 3 – Representação da trissomia do cromossomo 21 em forma de mosaico.....	22
Figura 4 – Fatores de suscetibilidade à resposta grave a infecções do trato respiratório na SD.....	24
Figura 5 – Distribuição dos pacientes com SD segundo peso ao nascer atendidos no Ambulatório de SD do HC-UFU de 2016 a 2019.....	32
Figura 6 – Distribuição dos pacientes com SD segundo comprimento ao nascer atendidos no Ambulatório de SD do HC-UFU de 2016 a 2019.....	33
Figura 7 – Registro da triagem neonatal em prontuário dos pacientes com SD atendidos no Ambulatório de SD do HC-UFU de 2016 a 2019.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados de gênero, cariótipo, gestação e nascimento de pacientes com SD atendidos no Ambulatório de SD do HC-UFU de 2016 a 2019.....	31
Tabela 2 – Distribuição das principais comorbidades e intervenção cirúrgica cardíaca de pacientes com SD atendidos no Ambulatório de Pediatria do HC-UFU de 2016 a 2019.....	35
Tabela 3 – Mediana e intervalo de confiança dos valores de imunoglobulinas séricas e linfócitos de pacientes com SD atendidos no Ambulatório de Síndrome de Down do HC-UFU de 2016 a 2019.....	36
Tabela 4 – Resposta sorológica à VPP 23 dos pacientes SD atendidos no Ambulatório de Pediatria do HC-UFU de 2016 a 2019.....	36
Tabela 5 – Resposta sorológica à VPP 23 após pareamento dos grupos de pacientes SD atendidos no Ambulatório de Pediatria do HC-UFU de 2016 a 2019.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AFP	Alfa-fetoproteína
CRIEs	Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais
HC	Hospital de Clínicas
Ig	Imunoglobulina
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
INH-A	Inibina A
NK	Células Natural Killer
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAPP-A	Proteína Plasmática A associada à Gravidez
PNI	Programa Nacional de Imunizações
SD	Síndrome de Down
SUS	Sistema Único de Saúde
TN	Translucência Nucal
UFU	Universidade Federal de Uberlândia
USG	Ultrassonografia
VPP23	Vacina Pneumocócica Polissacarídica 23 -valente-
β -HCG	Gonadotropina Coriônica Humana Subunidade beta

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1	Contexto histórico da Síndrome de Down.....	15
2.2	Triagem pré-natal para Síndrome de Down	15
2.3	Diagnóstico clínico.....	17
2.4	Diagnóstico laboratorial.....	19
2.5	Alterações imunológicas na Síndrome de Down.....	22
2.6	Infecções na Síndrome de Down.....	23
2.7	Resposta vacinal na SD e Vacina Pneumocócica Polissacarídica 23 -valente- (VPP23).....	25
3	OBJETIVOS	27
3.1	Objetivo geral.....	27
3.2	Objetivos específicos.....	27
4	MATERIAL E MÉTODOS	28
4.1	Tipo e local do estudo.....	28
4.2	População e amostra do estudo.....	28
4.3	Critérios de inclusão e exclusão.....	28
4.4	Procedimentos de estudo.....	28
4.5	Aspectos éticos.....	30
4.6	Análise estatística.....	30
5	RESULTADOS	31
6	DISCUSSÃO	38
7	CONCLUSÃO	44
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
	APÊNDICES	58
	Apêndices A - Instrumento para levantamento de dados em prontuários.....	58
	ANEXOS	63
	Anexo A - Valores de referência de linfócitos/mm ³ em população brasileira saudável.....	63
	Anexo B - Níveis séricos de imunoglobulinas de subclasse de IgG (mg/dl) na população brasileira.....	64
	Anexo C - Parecer consubstanciado do CEP.....	65

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Down (SD), também conhecida como trissomia do cromossomo 21, é reportada como uma das mais frequentes anormalidades cromossômicas autossômicas numéricas, apresentando particularidades fenotípicas de fácil reconhecimento (SOUZA et al., 2015).

A ocorrência da SD é independente de etnia, gênero ou classe socioeconômica e está estimada em 1 a cada 650 a 1000 gestações (MALUF; RIEGEL, 2011; MALT et al., 2013). Souza et al. (2015) refere a SD como a causa mais comum de deficiência intelectual de natureza genética dentre as irregularidades cromossômicas autossômicas numéricas, corroborando com Botão et al. (2013) que afirma a síndrome como a alteração genética mais frequente nos seres humanos.

O erro na repartição do material genético resulta na formação de um par de cromossomos supranumerário, o 21, originando assim a terminologia “trissomia do 21”. Tempski et al. (2011) explica que existe três variantes na cariotipagem da síndrome, sendo elas a trissomia simples (não-disjunção cromossômica) que ocorrem em 95% dos casos, a translocação e o mosaicismo.

O paciente com SD expõe manifestações clínicas tanto de natureza funcional como estrutural e cognitiva, consequentes do desequilíbrio genético. Conforme Stray-Gundersen (2007), as alterações provocadas pelo cromossomo extra originam características típicas da SD como olhos oblíquos, rosto arredondado, mãos pequenas com dedos mais curtos, prega palmar única, orelhas pequenas; hipotonia e comprometimento intelectual.

É possível encontrar indícios da SD ainda nos exames de pré-natal. Por meio da avaliação de translucência nugal (TN) e ultrassonografia (USG) morfológica fetal, pode-se sugerir a presença da anomalia, porém a confirmação só é realizada pelos exames de amniocentese e amostra do vilo corial. Após o nascimento, a partir da percepção das alterações fenotípicas, o diagnóstico clínico é confirmado por meio do exame chamado cariótipo (ALVES, 2007).

Nos pacientes com SD são observadas alterações no timo, órgão linfóide primário responsável pela diferenciação, seleção e maturação de linfócitos T, o que sugere comprometimento com a função dos linfócitos T, acarretando um desequilíbrio da rede de citocinas. Em resposta a esse processo, o sistema imune

sofre uma desorganização aumentando a probabilidade de ocorrência de doenças autoimunes e infecções (LIMA; CARNEIRO-SAMPAIO, 2007).

A desregulação imune na SD é substancial e engloba os sistemas inato e adaptativo, anomalias nas células T e B, fenótipo de monócitos anormais, quimiotaxia de neutrófilos, citocinas circulantes e respostas de anticorpos subótimas que cooperam com o risco de aumento de infecções, resultados clínicos graves e inflamação crônica. As alterações na imunidade inata também contribuem para o aumento da morbidade e podem justificar mais análises (BUGGARD; DOHERTY; MOLLOY, 2020).

As infecções do sistema respiratório apresentam maior frequência, acontecendo 62 vezes mais em crianças com SD, sendo a pneumonia considerada a maior causa de mortalidade (BURNS; ESTERL, 2000). Além disso revelam alta morbimortalidade decorrente de doenças infecciosas, e são propícios a um conjunto de infecções, sobretudo, de cavidade oral, vias aéreas superiores e tecido celular subcutâneo (RIBEIRO et al., 2003).

Várias pesquisas apontam a existência de fatores imunológicos associados à SD e descrevem causas de morbidade genéricas, onde as infecções do sistema respiratório ocupam a segunda posição em causas de mortalidade (MCGROTHER; MARSHALL, 1990).

Os motivos pelos quais pacientes com SD apresentam maior número de infecções em relação a outras crianças têm sido objeto de diversos pesquisadores. Dessa forma, este estudo visa estudar os pacientes com SD, com e sem infecção de repetição, utilizando os sinais de alerta para imunodeficiências primárias.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Contexto histórico da Síndrome de Down

Historicamente a SD tem relatos antigos, sendo identificados os primeiros trabalhos científicos durante o século XIX. O reconhecimento da síndrome como uma manifestação clínica só ocorreu em 1866, por meio de um trabalho realizado por John Langdon Down, sendo o mesmo influenciado por considerações evolucionistas as quais relacionavam a deficiência mental como característica de raças inferiores. Em 1932, o médico oftalmologista holandês Waardenburg implicou a ocorrência de SD à etiologia por irregularidade cromossômica e Adrian Bleyer, em 1934, julgou que essa ocorrência poderia ser uma trissomia. Com o auxílio de estudos e melhoria dos métodos de visualização dos cromossomos, Jérôme Lejeune em 1958, constatou uma alteração genética originada por uma falha de distribuição cromossômica, surgindo assim a denominação Trissomia do 21, e a anomalia foi chamada como SD em homenagem ao seu descobridor (SILVA; DESSEN, 2002).

Antes disso, diversos codinomes foram utilizados para se referir às pessoas portadoras da SD, tais como: imbecilidade mongoloide, idiotia mongoloide, cretinismo furfuráceo, criança mal-acabada, criança inacabada, acromicria congênita e mongolismo (SILVA; DESSEN, 2002).

2.2 Triagem pré-natal para Síndrome de Down

Avanços significativos têm sido apresentados no rastreamento neonatal da SD (MALONE et al., 2010). Os métodos de triagem incluem o teste de translucência nugal (TN), a análise das concentrações séricas maternas de produtos fetoplacentários e a USG fetal.

O teste de TN, realizado através de USG entre a 11^a e a 13^a semanas de gestação, compreende a medida da prega cheia de líquido na parte posterior do pescoço fetal. O exame fornece triagem eficaz e precoce para a SD e em caso de alteração são necessárias investigações adicionais para esclarecer o aumento da prega nugal (PAVARINO et al., 2013).

Ainda no primeiro trimestre de gestação, a dosagem de proteína plasmática A associada à gravidez (PAPP-A) pode ser utilizada como rastreio de gestações de fetos com SD (MALONE et al., 2005; RANIGA; DESAI; PARIKH, 2006), visto que nesses casos as concentrações dessa proteína encontram-se diminuídas (BRAMBATI et al., 1993).

O teste triplo consiste na medição das concentrações séricas maternas de alfa-fetoproteína (AFP), gonadotrofina coriônica livre (β -HCG) e estriol não conjugado. É realizado no segundo trimestre gestacional e é utilizado para identificar gestantes cujo feto provavelmente seja afetado pela trissomia do cromossomo 21. O aumento de β -hCG e os baixos níveis de AFP e uE3 indicam a presença de um feto com SD (MERKATZ et al., 1984; BOGART; PANDIAN; JONES, 1987; CANICK et al., 1988).

Na triagem sérica materna também pode-se realizar a pesquisa de inibina A (INH-A), a qual encontra-se elevada no soro de gestantes com feto SD. Ao incluir a pesquisa de INH-A no teste triplo, o mesmo passa a ser denominado teste quádruplo (AITKEN et al., 1996).

A USG morfológica fetal também é um método de triagem para SD, e avalia principalmente integridade dos sistemas nervoso, cardíaco, urinário, digestivo e osteo-articular. Mustacchi e Peres (2000) destaca alguns sinais na USG que podem ser sugestivos de feto com SD, entre eles:

- 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;
- Colelitíase;
- Dilatação Ventricular do Sistema Nervoso Central.

A presença de alterações dos marcadores citados implica na avaliação genética do feto, única forma de diagnóstico exato, e as técnicas para a obtenção das células fetais para análise cariotípica mudam conforme a idade gestacional (MALONE, 2010).

A amostragem de vilosidades coriônicas possibilita o diagnóstico entre a 10ª e a 13ª semanas de gestação (SIMPSON, 2012). Já a amniocentese, técnica que consiste na coleta de líquido amniótico por via transabdominal orientada por USG, está recomendada depois da 15ª semana de gestação (ALFIREVIC; MUJEZINOVIC; SUNDBERG, 2003). Após a 20ª semana, o método utilizado é a coleta percutânea de sangue umbilical ou a coleta direta de sangue fetal do cordão umbilical, chamada cordocentese (LIAO et al., 2006).

Os exames de diagnóstico pré-natal devem ser oferecidos à família sob orientação de um geneticista, o qual deverá explicar os riscos, principalmente para as técnicas invasivas de aquisição de material celular fetal e as implicações dos prováveis resultados (PAVARINO et al., 2013).

2.3 Diagnóstico clínico

O diagnóstico clínico da SD é feito com o reconhecimento de algumas características físicas (fenótipo) e deve ser instituído logo após o nascimento. Na maioria dos casos, os sinais observados no recém-nascido permitem firmar o diagnóstico (Quadro 1).

Quadro 1 – Sinais cardinais de Hall

Perfil facial achatado
Reflexo de Moro diminuído
Hipotonia
Hiperflexibilidade das articulações
Fendas palpebrais oblíquas
Pele redundante na nuca
Displasia da pelve (Raio X)
Displasia da falange média do 5º quirodáctilo
Orelhas pequenas e arredondadas
Prega palmar única

Fonte: Hall, 1966.

Os sinais cardinais de Hall podem auxiliar no diagnóstico clínico, uma vez que os recém-nascidos com SD apresentam pelo menos quatro dessas características (HALL, 1966).

Nas crianças com mosaicismo, os sinais podem apresentar amenizados, o que dificulta o reconhecimento da síndrome ao nascer (BRUNONI, 2002). As principais características estão descritas e atualizadas pela Sociedade Brasileira de Pediatria (2020) nas Diretrizes de atenção à saúde de pessoas com SD e são essenciais para orientar o diagnóstico (Quadro 2).

Quadro 2 – Principais sinais do fenótipo da SD

Braquicefalia	Pele redundante na nuca
Fontanelas amplas	Braquidactilia
Orelhas pequenas	Cabelos finos e lisos
Nariz pequeno	Prega única palmar
Boca pequena	Clinodactilia do quinto quirodáctilo
Orelhas baixo implantadas	Prega única de flexão do quinto quirodáctilo
Inclinação palpebral para cima	Espaço alargado entre o 1º/2º pododáctilos
Telecanto	Sulco na área halucal
Epicanto	Hipotonia muscular e/ou frouxidão ligamentar
Ponte nasal achatada	Pequeno para idade gestacional (PIG) e/ou Baixa Estatura
Hipoplasia de face média	Atraso global do desenvolvimento neuropsicomotor ou Deficiência intelectual
Sinofris	Sopro cardíaco
Protusão da língua	Cardiopatia

Fonte: Sociedade Brasileira de Pediatria, 2020.

É importante salientar que não são necessárias todas as características clínicas para se diagnosticar a síndrome e a presença isolada de um sinal não confirma o diagnóstico (BULL; COMMITTEE ON GENETICS, 2011; SILVA, DESSEN, 2002).

Além das características físicas, as pessoas com SD estão mais predispostas a desenvolver alguns problemas de saúde como cardiopatias congênitas, alterações no sistema endócrino, digestório, locomotor, neurológico e hematológico, disfunções oftalmológicas, auditivas e ortodônticas (Quadro 3). As condições clínicas associadas à SD exigem cuidado e carecem de análises específicas para sua identificação, a fim de proceder com um manejo adequado (BRASIL, 2013).

Quadro 3 – Patologias associadas à SD e sua prevalência

Sistema	Patologia	Prevalência
Aparelho da visão	Catarata	15%
	Pseudo-estenose do ducto lacrimal	85%
	Vício de refração	50%
Aparelho auditivo	Perda auditiva	75%
	Otite de repetição	50-75%
Sistema cardiovascular	Comunicação intraatrial Comunicação intraventricular Defeito do Septo Atrioventricular	40-50%
Sistema digestório	Atresia de esôfago	12%
	Estenose/ atresia de duodeno	12%
	Megacólon aganglionar/ Doença de Hirschsprung	1%
	Doença celíaca	5%
Sistema nervoso	Síndrome de West	1-13%
	Autismo	1%
Sistema endócrino	Hipotireoidismo	4-18%
Sistema locomotor	Subluxação cervical sem lesão	14%
	Subluxação cervical com lesão medular	1-2%
	Luxação de quadril	6%
	Instabilidade das articulações em algum grau	100%
Sistema hematológico	Leucemia	1%
	Anemia	3%

Fonte: Brasil, 2013.

2.4 Diagnóstico laboratorial

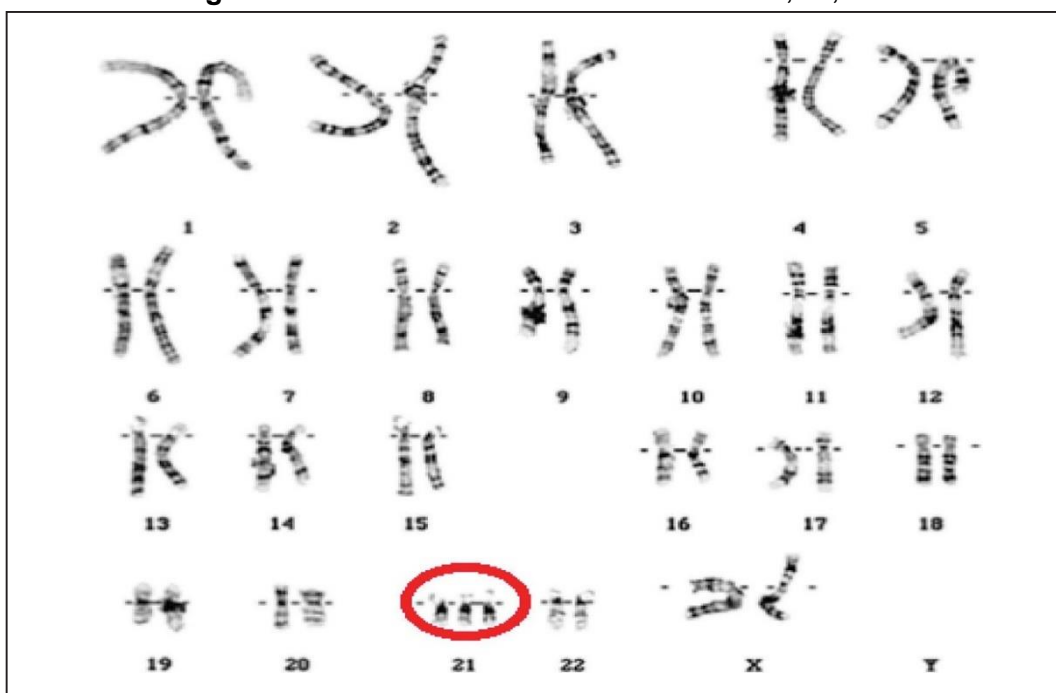
A padronização do estudo em citogenética humana permitiu a determinação etiológica da SD. Em 1958, Jerome Lejeune percebeu que ao invés de 46 cromossomos agrupados em 23 pares, as pessoas com SD apresentavam 47 cromossomos, identificando o cromossomo extra como cromossomo do par 21 (MUSTACCHI; PERES, 2000).

O cariótipo, representação do conjunto de cromossomos presentes no núcleo celular de um indivíduo, é caracterizado em indivíduos com SD pela presença de um cromossomo 21 extra. A realização do exame é obrigatória para a confirmação laboratorial da síndrome e também para se determinar o risco de recorrência em

irmãos (NUSSBAUM; MCINNES; WILLARD, 2008). Citogeneticamente pode se apresentar de três formas: a trissomia simples, a translocação e o mosaïcismo.

A trissomia simples ou livre é responsável por 92 a 95% dos casos de SD e acontece devido a uma não disjunção cromossômica durante a primeira ou segunda divisão meiótica. Sua ocorrência é casual e descrita no exame de cariótipo: 47, XX +21 para o sexo feminino e 47, XY + 21 para o sexo masculino (Figura 1).

Figura 1 – Trissomia livre do sexo feminino 47, xx, +21



Fonte: Brasil, 2013.

A trissomia por translocação robertsoniana envolvendo o cromossomo 21 de forma não equilibrada, também conhecida como translocações Robertsonianas, ocorre em 3 a 4% dos portadores de SD e corresponde a rearranjos cromossômicos com ganho de material genético. Essa condição pode ser casual ou herdada e nesses casos recomenda-se realizar o cariótipo dos pais. Frequentemente envolve os cromossomos 14, 22 e o próprio 21 (Figura 2).

Figura 2 – Trissomia por translocação robertsoniana 46, xy t (14,21) (14q;21q)

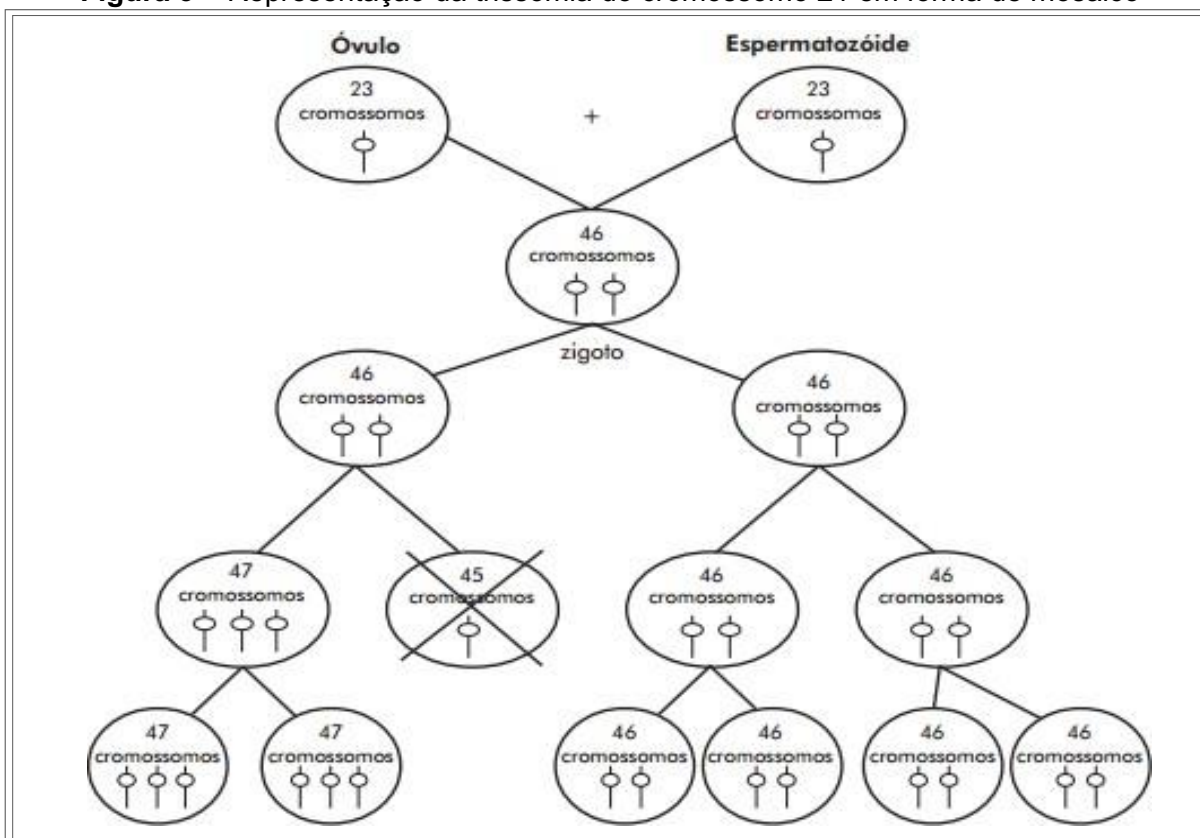


Fonte: Brasil, 2013.

A descrição do cariótipo muda segundo o cromossomo translocado ao cromossomo 21 (HOOK, 1983; NUSSBAUM; MCINNIS; WILLARD, 2008). Translocações dos cromossomos 14 e 21 são descritos no exame do cariótipo como: 46, XX, t (14;21) (14q21q) para sexo feminino e 46, XY, t (14;21) (14q21q) para sexo masculino.

O mosaïcismo ou trissomia livre do cromossomo 21 em forma de mosaico, presente em 2% dos casos, caracteriza por duas populações celulares diferentes (Figura 3), ou seja, um percentual de suas células normais, com 46 cromossomos, e outro percentual com 47 cromossomos, simulando uma forma parcial de trissomia (BERTHOLD et al., 2004). O cariótipo é apresentado como: mos 47, XX, +21/46, XX para o sexo feminino e mos 47, XY, +21/46, XY para o sexo masculino (MIKKELSEN, 1977).

Figura 3 – Representação da trissomia do cromossomo 21 em forma de mosaico



Fonte: Kozma, 2007

2.5 Alterações imunológicas na Síndrome de Down

A imunidade é identificada como um conjunto de mecanismos que agem na defesa e resistência contra agentes patogênicos e tecidos danificados. O conjunto de células, tecidos e moléculas que atuam nessa resistência é chamado sistema imune. O sistema imunológico, composto pela imunidade inata e adaptativa, tem como principal função fisiológica prevenir e eliminar agentes infecciosos e patogênicos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

A imunidade inata, denominada por estar presente desde o nascimento, oferece uma resposta imediata a invasões estranhas e é a primeira linha de defesa do organismo. Seus mecanismos abrangem barreiras físicas, químicas e biológicas, células fagocíticas, dendríticas e células *natural killer* (NK), além de proteínas do sistema complemento. Já a imunidade adaptativa ou adquirida, consiste na resposta imune gerada ao longo da vida e pode ser classificada em humoral e celular. O processo se inicia quando o sistema imunológico entra em contato com invasores

estranhos e reconhece substâncias não próprias. Os elementos da imunidade adquirida apresentam maior especificidade e envolve os linfócitos T e B (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2019).

As disfunções na resposta imune são frequentes e vários prejuízos imunológicos são vistos na SD, como alterações no número de células imunes, monócitos, neutrófilos e menor resposta vacinal. Kusters et al. (2009) reúne os principais achados imunológicos encontrados nos indivíduos SD (Quadro 4).

Quadro 4 – Principais achados imunológicos encontrados nos indivíduos SD

Subpopulações de linfócitos	Níveis
CD3 ⁻ CD16 e/ou 56 ⁺ células NK	Diminuído
Linfócitos B CD19 ⁺	Diminuído
Linfócitos T CD3 ⁺	Diminuído/normal
Linfócitos T auxiliares CD3 ⁺ CD4 ⁺	Diminuído
CD3 ⁺ CD8 ⁺ linfócitos T citotóxicos	Diminuído/normal
células CD4 ⁺ CD45RA ⁺	Diminuído
Razão Th1/Th2	Aumentou
Razão CD4/CD8	Proporção invertida
TCR- $\alpha\beta$ ⁺ linfócitos T	Diminuído
Células CD8 ⁺ CD57 ⁺	Aumentou
Imunoglobulinas	
IgG	Aumento > 6 anos
IgG1 _u	Aumentado/normal
IgG2 _u	Diminuído/normal
IgG3 _u	Aumentado/normal
IgG4 _u	Diminuído/normal
IgM	Reduzido > 6 anos
IgA	Aumento > 6 anos/normal
Resposta à vacinação	
Vacina pneumocócica polissacarídica	Diminuído/normal
Vacina contra o tétano	Reduzido
Vacina contra coqueluche (acelular)	Reduzido
Vacina contra hepatite B	Diminuído/normal
Vacina contra hepatite A	Normal
Vacina da gripe	Reduzido
Vacina contra a poliomielite (oral)	Reduzido

Fonte: Kusters et al. 2009 (traduzido e adaptado)

2.6 Infecções na Síndrome de Down

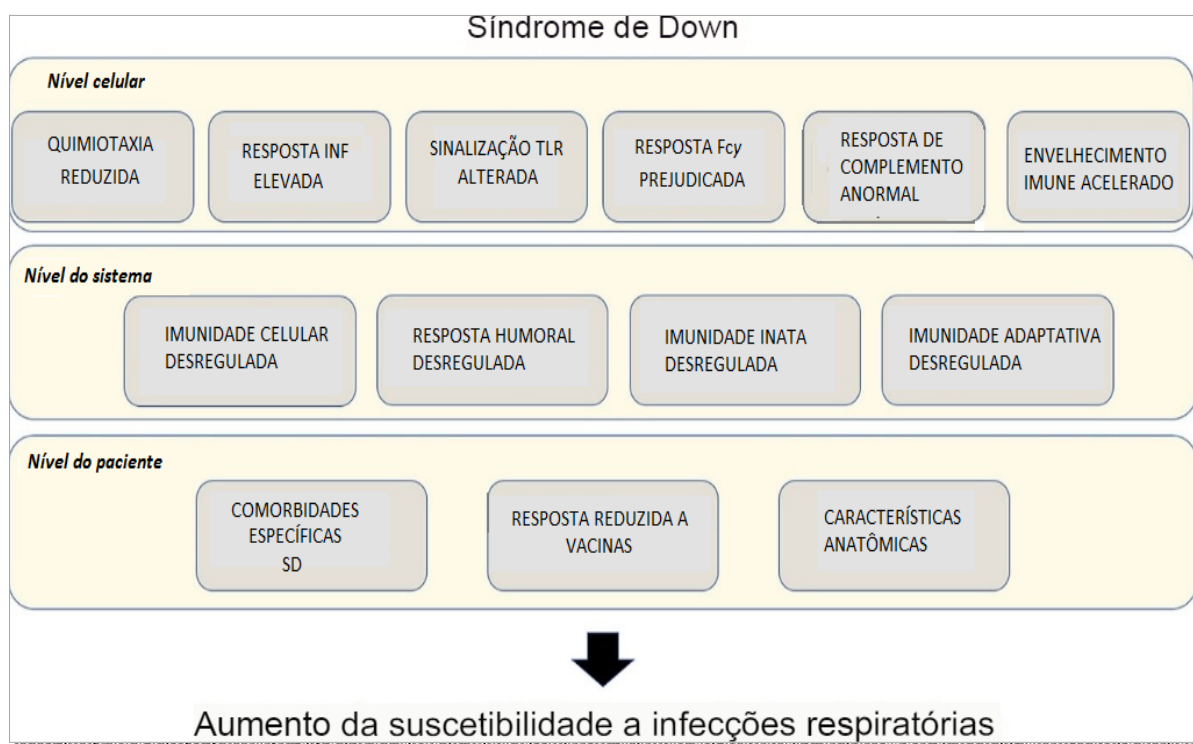
Pacientes com SD estão clinicamente associados a alterações no sistema imunológico, evidenciados principalmente pela maior vulnerabilidade a infecções bacterianas e virais, e ainda, maior incidência de doenças auto-imunes. Essas situações são a principal causa de mortalidade e morbidade nessa população (PARK

et al., 2000; DE HINGH et al., 2005).

Há mais de 30 anos a susceptibilidade a infecções na SD tem sido relacionada a parâmetros atípicos do sistema imune (BURGIO et al., 1975), e em muitos estudos há relatos de anormalidades nos compartimentos celular, humoral e fagocítico (BURNS; ESTERL, 2000).

O curso de quadros infecciosos na SD pode ser mais prolongado quando comparados às crianças sem a síndrome (RAM; CHINEN, 2011). Pacientes com SD apresentam maior risco de respostas graves à doenças infecciosas (CHAN et al., 2017) e alguns fatores contribuem com o aumento da suscetibilidade às infecções do trato respiratório (Figura 4).

Figura 4 – Fatores de suscetibilidade à resposta grave a infecções do trato respiratório na SD



Fonte: Illouz et al. 2021 (Traduzido)

As infecções respiratórias, principalmente a pneumonia bacteriana, são as principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes com SD (BLOEMERS et al., 2010; ZACHARIAH et al., 2012). A maior dificuldade de combater os patógenos, principalmente bactérias capsuladas como o pneumococo, contribui com a ocorrência e recorrência de infecções, além de aumentar o risco de morte (KUSTERS et al., 2009;

GARRISON et al., 2005).

O rastreio e acompanhamento imunológico precoce juntamente com os avanços nos cuidados às pessoas com SD têm contribuído com a qualidade e com a expectativa de vida desses pacientes. A investigação de imunodeficiências é recomendada para toda criança com SD que apresenta infecções de repetição. Com essa avaliação é possível identificar fatores imunológicos e não imunológicos que predispoem ao risco desses eventos (RAM; CHINEN, 2011).

2.7 Resposta vacinal na Síndrome de Down e Vacina Pneumocócica Polissacarídica 23 - valente - (VPP23)

A desregulação do sistema imunológico parece ser um grande problema na aquisição da imunidade protetora por meio da vacinação (EIBL; WOLF, 2015). A resposta vacinal é assunto de vários estudos de Kusters e colaboradores (2011, 2012, 2013) que confirmam baixa resposta vacinal e proteção ineficiente contra vários patógenos nessa população.

Em geral, baixos títulos de anticorpos vacinais específicos são relatados na SD quando comparados aos grupos de indivíduos normais, o que sugere a necessidade de doses de imunização de reforço adicionais (BURNS; ESTERL, 2000). Assim sendo, o calendário vacinal no Brasil para os portadores da SD é diferenciado e inclui seis vacinas especiais, entre elas a vacina pneumocócica, meningocócica, contra varicela e contra influenza (BRASIL, 2019).

Mundialmente as infecções provocadas por pneumococos estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade. A cada ano, nos países em desenvolvimento, o *Streptococcus pneumoniae* provoca até um milhão de mortes em crianças com menos de cinco anos, sendo decorrentes principalmente de quadros de pneumonia ocorridos no primeiro ano de vida (KLUGMAN et al., 2003).

Os pacientes com SD são propensos a apresentar infecções de repetição como pneumonia e otite média aguda causados principalmente pelo pneumococo (UGAZIO et al., 1990), portanto, é recomendado seguir o esquema vacinal especial para essas crianças, no qual é realizado a vacina pneumocócica conjugada heptavalente a partir dos dois meses, e a VPP23 após os 2 anos de idade (BRASIL, 2019).

A Vacina Pneumocócica Polissacarídica 23 valente (VPP23) surgiu em 1983 e é constituída de uma suspensão de antígenos polissacarídeos purificados, em solução

salina e conservada por fenol. Engloba os polissacarídeos purificados da cápsula de 23 sorotipos do pneumococo, sendo eles: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F e 33F (BRASIL, 2019). Esses sorotipos representam 85% a 90% dos sorotipos responsáveis pela doença invasiva nos Estados Unidos e um pouco mais de 80% no Brasil (BRASIL, 2006).

Com a finalidade de aprimorar a resposta imunológica T-independente, a vacina VPP23 têm provocado o dobro da produção de anticorpos específicos para os sorotipos da vacina (FERREIRA et al., 2021). Nos menores de dois anos de idade, a vacina não induz a memória imunológica devido a imaturidade do sistema imunológico. Assim, a imunização com o imunobiológico deve ser realizada em crianças acima de dois anos e com as indicações específicas estabelecidas no Programa Nacional de Imunizações (PNI) (BRASIL, 2019).

No Brasil, os Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIES), dispõem-se da VPP23 de forma gratuita pelo Sistema Único de Saúde (SUS) à população SD (MONTEIRO et al., 2015).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a presença de alteração imunológica nos pacientes com SD que apresentam infecções de repetição e naqueles que não apresentam infecções repetitivas.

3.2 Objetivos específicos

- a. Avaliar e identificar as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de pacientes com SD;
- b. Verificar os níveis séricos das imunoglobulinas (IgA, IgG, IgM e IgE total);
- c. Verificar os níveis de linfócitos T (CD3+, CD4+, CD8+) e linfócitos B (CD19+);
- d. Verificar a resposta vacinal à VPP23 nos pacientes com SD;
- e. Associar alterações da resposta imunológica com infecção de repetição em crianças com SD.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Tipo e local do estudo

Trata-se de um estudo observacional, transversal e retrospectivo realizado por meio de análise dos prontuários de pacientes com SD atendidos no Ambulatório de SD do HC-UFU, no período de 2016 a 2019.

4.2 População e amostra do estudo

A população do estudo foi composta pelos registros de pacientes com diagnóstico de SD atendidos no Ambulatório de SD do HC-UFU. Foi utilizada uma amostra de conveniência não probabilística, composta pelos pacientes atendidos no período de 2016 a 2019.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos os prontuários de pacientes com SD, com diagnóstico confirmado por cariótipo, atendidos no Ambulatório de SD do HC-UFU durante o período de janeiro de 2016 a dezembro de 2019 e que apresentaram triagem imunológica completa descrita em prontuário. A amostra foi composta por pacientes acima de 2 anos de idade, visto a idade mínima necessária para a aplicação da VPP23.

Foram excluídos os pacientes com prontuários apresentando escassez de dados, registros incompletos e/ou falta dos exames laboratoriais e vacinais.

4.4 Procedimentos de estudo

O HC-UFU é referência para atendimentos de média e alta complexidades para municípios do Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba pelo SUS. Também realiza atendimentos ambulatoriais de várias especialidades, dentre eles os atendimentos às crianças com SD.

O Ambulatório de SD atende conforme os protocolos específicos para o

cuidado à saúde da pessoa com SD dispostos nas Diretrizes de Atenção à Pessoa com SD do Ministério da Saúde (BRASIL, 2012) visando o cuidado multiprofissional à saúde da pessoa com SD.

O recrutamento dos dados foi realizado exclusivamente por meio dos prontuários no serviço de arquivo médico do HC-UFU. Para a investigação de imunodeficiências na SD, já é rotina ambulatorial a solicitação de exames imunológicos, estando os mesmos já descritos no prontuário do paciente.

Foram coletados e analisados dados sociodemográficos, variáveis clínicas, história perinatal, citogenética, informações sobre comorbidades, história de infecções, história vacinal e resultados de exames laboratoriais. Para o auxílio na coleta de dados, foi utilizado um instrumento estruturado com as variáveis do estudo (APÊNDICE A).

Os pacientes foram divididos em dois grupos, com e sem infecção recorrente, de acordo com os 10 sinais de alerta da Jeffrey Modell Foundation (Quadro 5), sendo necessário um sinal de alerta para pertencer ao grupo de pacientes SD com infecção recorrente.

Quadro 5 – Os dez sinais de alerta para imunodeficiência primária na criança adaptados para o Brasil

1. Duas ou mais pneumonias no último ano;
2. Quatro ou mais otites no último ano;
3. Estomatites de repetição ou monilíase por mais de dois meses;
4. Abscessos de repetição ou furúnculos;
5. Um episódio de infecção sistêmica grave (meningite, osteoartrite, septicemia);
6. Infecções intestinais de repetição/ diarreia crônica;
7. Asma grave, doença do colágeno ou doença autoimune;
8. Efeito adverso ao BCG e/ou infecção por micobactéria;
9. Fenótipo clínico sugestivo de síndrome associada à imunodeficiência;
10. Histórico familiar positivo de imunodeficiência.

Fonte: Jeffrey Model Foundation, 2020 (traduzido).

Para avaliação da imunidade celular foram utilizados os exames laboratoriais que apresentavam os valores de linfócitos T (CD3+, CD4+, CD8+) e para avaliação da imunidade humoral foram verificadas a quantificação de imunoglobulinas séricas (IgA, IgM, IgG e IgE total) e a contagem de linfócitos B (CD19+). Para as análises foram considerados os valores de referência de linfócitos/mm³ na população brasileira saudável (MORAES-PINTO et al., 2006) (ANEXO A) e a tabela brasileira de

imunoglobulinas infantis (FUJIMURA; SAMPAIO, 1991) (ANEXO B).

Para verificar a resposta vacinal foram consideradas a dosagem de níveis de anticorpos antipolissacarídeos capsulares de *Streptococcus pneumoniae* dos sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F.

Considerou-se como resposta adequada ao polissacarídeo, a concentração de anticorpo pós-imunização igual ou superior a 1,3 µg/mL ou um aumento de pelo menos quatro vezes em relação ao valor basal (SORENSEN et al., 1996; ORANGE et al., 2012). Adotou-se como taxa de soroconversão a quantidade de sorotipos soroconvertidos pós vacinação.

Segundo Barreto et al. (2013) ainda não está definido o número de respostas a sorotipos de polissacarídeos necessários para configurar uma avaliação segura da resposta de anticorpos. Atualmente adotam-se os seguintes critérios para essa avaliação:

- crianças de dois a seis anos: resposta satisfatória quando houver pelo menos 50% dos sorotipos testados com títulos protetores;
- crianças acima de seis anos e adultos até 65 anos: resposta satisfatória quando houver pelo menos 70% dos sorotipos testados com títulos protetores.

Observou-se a temporalidade dos exames, sendo exames pré-vacinais aqueles realizados anteriormente a imunização e pós-vacinais, as coletas realizadas seis semanas após a aplicação da vacina.

4.5 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia Minas Gerais sob nº CAAE: 92851018.0.0000.5152. (ANEXO C). Em todas as etapas foram seguidos os requisitos das Resoluções nº. 466, de 12 de dezembro de 2012, e nº. 510 de 7 de abril de 2016, do Conselho Nacional de Saúde.

4.6 Análise estatística

As variáveis categóricas qualitativas foram analisadas pelo teste exato de Fisher e expressas em porcentagem.

Para testar a normalidade das distribuições, foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov.

As variáveis numéricas quantitativas com distribuição não normal foram descritas como mediana e seus respectivos intervalos de confiança de 95%.

Na avaliação da resposta à VPP23 foi realizado o pareamento das idades dos grupos, por meio da retirada de *outliers*.

Foram utilizados os testes Mann-Whitney e Exato de Fisher, com nível de significância de 5% ($p < 0,05$). As análises foram realizadas usando o software *GraphPad Prism* 9.0.1 (versão 2021).

5 RESULTADOS

Participaram do estudo 54 pacientes com SD de 2 a 20 anos atendidos no Ambulatório de SD do HC-UFU no período de 2016 a 2019, sendo 38 (70,37%) pacientes residentes em Uberlândia e os demais procedentes da região do Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba.

A amostra foi composta por 21(38,89%) pacientes do sexo feminino e 33 (61,10%) do sexo masculino. Na análise citogenética, a trissomia simples foi encontrada em 50 (92,59%) pacientes, seguida de três casos de translocação (5,56%) e apenas um caso de mosaicismo (1,85%).

Na análise da idade materna ao nascimento, verificamos que a faixa etária de 36 a 40 anos foi a mais frequente (31,48%), e que 50% das mães apresentavam idade superior a 35 anos (Tabela 1).

Tabela 1 – Dados de gênero, cariótipo, gestação e nascimento de pacientes com SD atendidos no Ambulatório de SD do HC-UFU de 2016 a 2019

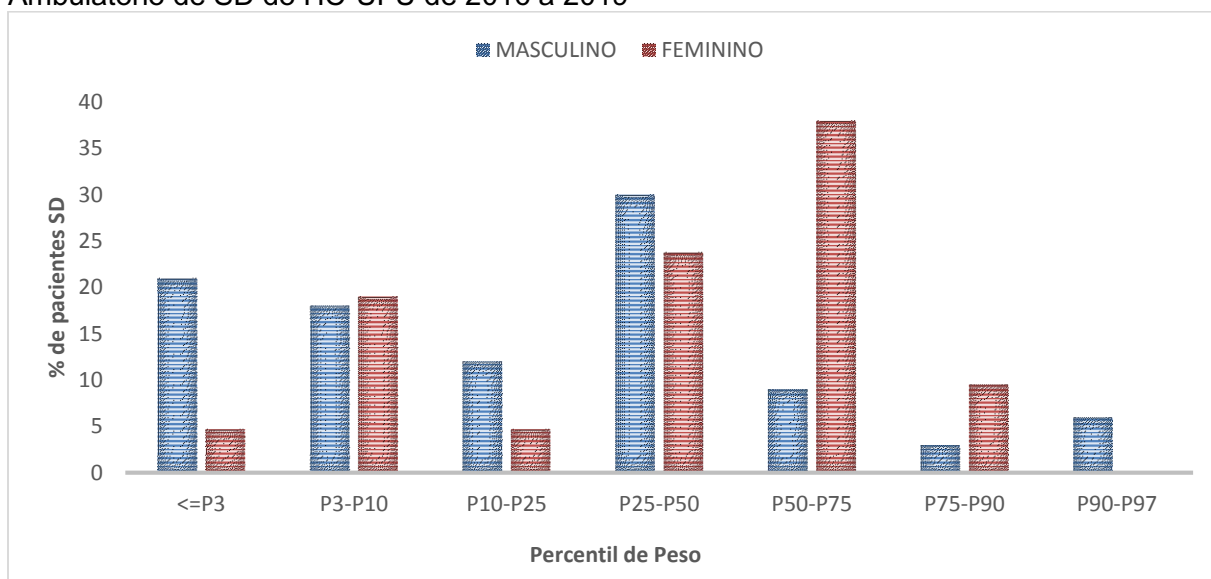
	Frequência		
	N	%	
Gênero	Feminino	21	38,90
	Masculino	33	61,10
Exame Citogenético (Cariótipo)	Trissomia Livre	50	92,59
	Translocação	3	5,55
	Mosaicismo	1	1,85
Idade materna durante a gestação	< 25 anos	7	12,96
	25 – 30 anos	13	24,07
	31 – 35 anos	7	12,96
	36 - 40 anos	17	31,48
	41 - 45 anos	10	18,51
Tempo de gestação	Pré-termo	16	29,62
	A termo	36	66,66
	Pós-termo	2	3,70
Tipo de nascimento	Cesárea	42	77,77
	Vaginal	12	22,22
Confirmação da síndrome	Pré-natal	5	9,20
	Pós-natal	49	90,70

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

A via de parto mais utilizada foi a cesariana (77,77%) e a maioria dos partos foram a termo (66,66%), ou seja, no tempo adequado para o nascimento. Em relação às complicações gestacionais, 23 gestantes apresentaram algum tipo de evento, sendo mais frequente as infecções do trato urinário. A suspeita de SD foi evidenciada no período pós-natal em 49 (90,70%) nascimentos e 36 (66,66%) crianças apresentaram complicações perinatais, incluindo icterícia e desconforto respiratório.

A distribuição dos percentis de peso e altura dos pacientes com SD, segundo as curvas de Bertapelli *et al.* (2016), mostrou peso ao nascer acima de 2,5 kg em 65% dos pacientes, sendo que 30% das crianças do sexo masculino pesavam entre os percentis 25 e 50 e 38% das crianças do sexo feminino estavam entre os percentis 50 e 75 no gráfico da SD para a população brasileira (Figura 5).

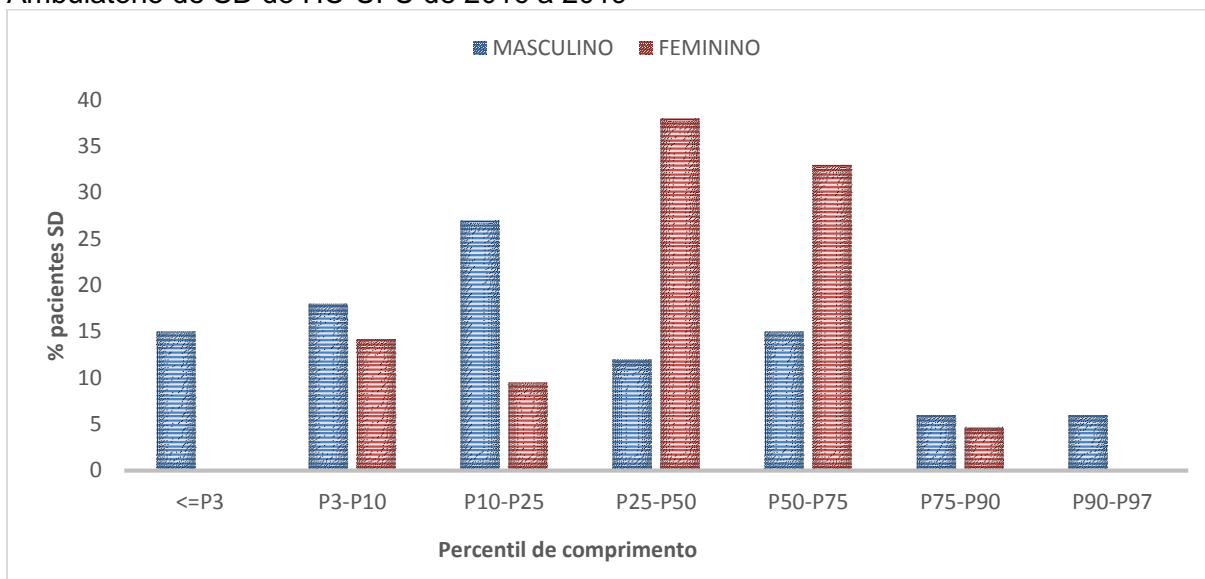
Figura 5 – Distribuição dos pacientes com SD segundo peso ao nascer atendidos no Ambulatório de SD do HC-UFU de 2016 a 2019



Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Quanto ao comprimento ao nascer, 27% das crianças do sexo masculino estavam entre os percentis 10 e 25, enquanto 38% das crianças do sexo feminino estavam entre os 25 e 50 (Figura 6).

Figura 6 – Distribuição dos pacientes com SD segundo comprimento ao nascer atendidos no Ambulatório de SD do HC-UFU de 2016 a 2019



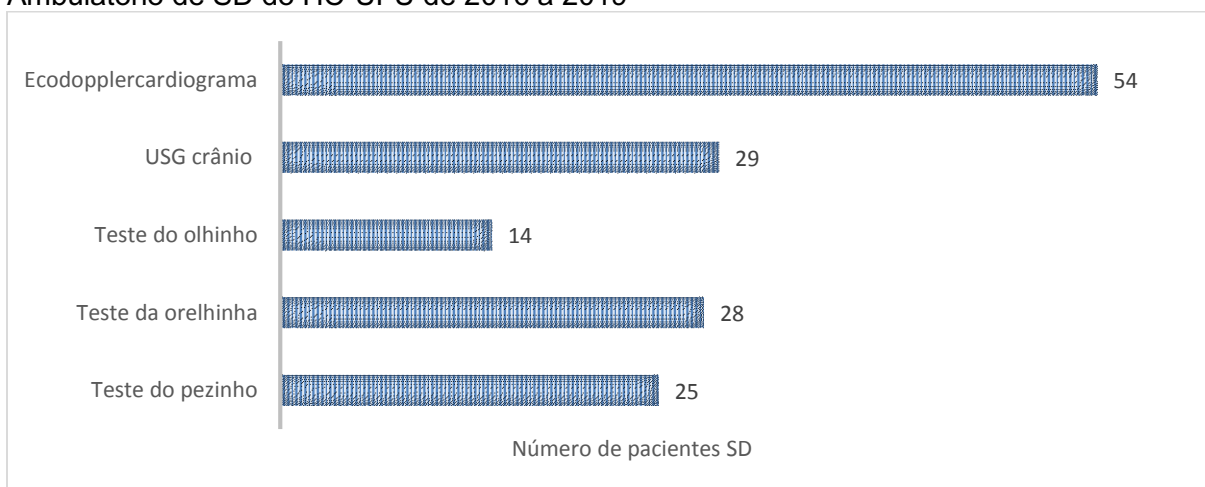
Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Na triagem neonatal, observou-se os registros do teste do pezinho, teste da orelhinha, teste do olhinho, USG do crânio e ecodopplercardiograma.

Na Figura 7 pode-se observar os registros profissionais dessa triagem. Todos pacientes apresentaram em seus prontuários anotações do resultado do ecodopplercardiograma ao nascimento. A USG de crânio foi registrada em 29 (53%) prontuários, sendo 24 registros normais e 5 com alterações, entre elas: ventriculomegalia leve, redução de cerebelo, efusão subdural benigna e hidrocefalia.

O teste do olhinho foi registrado e esteve dentro da normalidade em 14 (25%) pacientes. O teste da orelhinha, descrito em 28 prontuários, exibiram-se normais em 22 crianças. Quanto ao teste do pezinho, 25 (46%) pacientes apresentaram registros no prontuário, sendo 23 testes normais e 2 com diagnóstico de hipotireoidismo congênito.

Figura 7 – Registro da triagem neonatal em prontuário dos pacientes com SD atendidos no Ambulatório de SD do HC-UFU de 2016 a 2019



Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Após as primeiras análises dividimos a amostra em dois grupos, segundo os 10 sinais de alerta para imunodeficiência primária na criança. Dessa forma, o grupo 1 foi composto por 30 pacientes com SD com infecção recorrente e o grupo 2 por 24 pacientes com SD e sem histórico de infecção recorrente.

As patologias associadas à SD foram encontradas na maioria dos pacientes e não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. Apenas uma criança do estudo não apresentou nenhuma comorbidade associada à síndrome (dados não mostrados).

Alterações ecocardiográficas foram vistas em 48 (88,9%) pacientes, e a intervenção cirúrgica cardíaca foi necessária em 28 (51,8%) deles. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p > 0,9999$), sendo 27 (90%) pacientes com alterações cardíacas no grupo 1 e 21 (87,5%) pacientes no grupo 2. Na análise das intervenções cirúrgicas cardíacas também não foi verificado diferença significativa entre os grupos ($p = 0,2425$).

Alterações endócrinas foram descritas em 41 (75,9%) prontuários e não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,2056$). O hipotireoidismo foi a principal patologia relatada, sendo verificado em 34 (62,9%) crianças.

Dentre as disfunções oftalmológicas, os erros de refração foram as alterações mais frequentes e acometeram 23 (42,5%) pacientes. A linfopenia e a neutropenia benigna da infância foram os principais achados na análise das alterações hematológicas (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição das principais comorbidades e intervenção cirúrgica cardíaca de pacientes com SD atendidos no Ambulatório de Pediatria do HC-UFU de 2016 a 2019

	Grupo 1		Grupo 2		OR	IC	Valor P
	n	%	n	%			
Sistema Cardiovascular	27	(90%)	21	(87,5%)	1,286	0,2765 - 5,924	>0,9999
Intervenção cirúrgica Cardíaca	18	(60%)	10	(47,6%)	2,200	0,6465 - 6,748	0,2425
Sistema endócrino	25	(83,3%)	16	(66,7%)	2,500	0,7239 - 8,407	0,2056
Aparelho de Visão	11	(36,7%)	12	(50%)	0,5789	0,1866 - 1,695	0,4098
Sistema hematológico	10	(33,3%)	5	(20,8%)	1,900	0,5701 - 6,069	0,3704
Sistema nervoso	6	(20%)	3	(12,5%)	1,750	0,4495 - 6,941	0,7153
Sistema Genital	3	(10%)	4	(16,7%)	0,5556	0,1300 - 2,284	0,6868
Sistema Locomotor	2	(6,7%)	4	(16,7%)	0,3571	0,06439 - 1,690	0,3890
Alterações da parede abdominal	2	(6,7%)	3	(12,5%)	0,5000	0,08408 - 2,660	0,6457
Aparelho auditivo	2	(6,7%)	3	(12,5%)	0,5000	0,08408 - 2,660	0,6457
Sistema digestivo	3	(10%)	1	(10%)	2,556	0,3543 - 34,45	0,6204
Sistema urinário	1	(3,3%)	0	0	∞	0,08889 - ∞	>0,9999

Teste exato de Fischer; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; * valor de $p < 0,05$.

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

A idade dos pacientes foi calculada em meses e utilizou-se como referência a idade do participante na data da realização do exame sorológico de anticorpos pós-vacinal. Verificamos que a mediana dos pacientes do grupo 1 foi de 63 meses e foi significativamente menor que a idade do grupo 2, 95 meses ($p=0,0134$).

Na avaliação da imunidade humoral, de um modo geral, verificamos que os pacientes apresentaram médias de IgG (1056 mg/dL), IgA (140 mg/dL) e IgM (65 mg/dL) normais para idades específicas de acordo com a tabela brasileira de imunoglobulinas infantis (FUJIMURA; SAMPAIO, 1991).

Ao analisar os valores entre os grupos, observamos que os níveis de IgG e IgM foram considerados normais para as idades específicas e não houve diferença significativa entre seus valores. Por outro lado, os níveis séricos de IgA também foram considerados normais para idades específicas em cada grupo, no entanto, os valores encontrados no grupo 1 foi significativamente menor do que os níveis séricos de crianças SD sem infecção (Tabela 3).

Tabela 3 – Mediana e intervalo de confiança dos valores de imunoglobulinas séricas e linfócitos de pacientes com SD atendidos no Ambulatório de Síndrome de Down do HC-UFU de 2016 a 2019

	Grupo 1		Grupo 2		Valor p
	Mediana	IC 95%	Mediana	IC 95%	
Idade (meses)	63	41-78	95	75-120	0,0134*
Imunoglobulinas Séricas					
IgG	982	777-1136	1032	933-1130	0,2695
IgA	97	59-148	149	119-183	0,0356*
IgM	56	43-78	61	48-74	0,5734
IgE total	10	3,07-63	61	7-531	0,2122
Linfócitos					
CD3	1838	1342-2248	1427	1240-1992	0,3392
CD4	859	629-993	731	559-845	0,1235
CD8	933	579-1294	571	440-1106	0,4049
CD19	199	118-293	162	123-238	0,4226

Teste Mann-Whitney; IC: intervalo de confiança; * valor de $p < 0,05$.

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Outro achado interessante, nenhum prontuário relatou a elevação de IgE total. Também não houve registros de sensibilização a aeroalérgenos ou sensibilização alimentar IgE mediada.

A contagem de linfócitos CD3, CD4 e CD8 mostraram valores adequados para as idades, enquanto que os linfócitos CD19 apresentaram-se ligeiramente reduzidos quando comparados às crianças normais da mesma idade. Ainda assim, não houve diferença estatística entre os grupos (Tabela 3).

A avaliação dos anticorpos após a administração da VPP23 mostrou uma frequência mediana de soroconversão em 28,60% (28,6-57,2) dos sorotipos avaliados no grupo 1 e 92,90% (42,9-100,0) no grupo 2, mostrando diferença estatística ($p=0,0052$) entre os grupos (Tabela 4).

Tabela 4 – Resposta sorológica à VPP 23 dos pacientes SD atendidos no Ambulatório de Pediatria do HC-UFU de 2016 a 2019

	Grupo 1		Grupo 2		Valor p
	Mediana	IC 95%	Mediana	IC 95%	
Idade (meses)	63	41-78	95	75-120	0,0134*
Soroconversão pos VPP23 (%)	28,6	28,6-57,2	92,9	42,9-100	0,0052*

Teste Mann-Whitney; IC: interval de confiança; * valor de $p < 0,05$.

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Verifica-se nessa análise uma diferença estatisticamente significativa da idade entre os grupos ($p=0,0134$), dessa forma, optamos por realizar o pareamento dos mesmos, por meio da retirada de *outliers*, a fim de saber se com o pareamento dos grupos haveria diferença na avaliação da resposta vacinal.

O pareamento da idade entre os grupos foi realizado com a retirada de 6 pacientes do grupo com infecção recorrente, sendo cinco pacientes na faixa etária de dois anos de idade e um paciente com 20 anos. Assim, totalizaram 24 pacientes em cada grupo.

Observa-se após o pareamento que a frequência mediana de soroconversão pós VPP23 continuou apresentado diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,0024$), sendo 28,60% (IC=0-100) nos sorotipos avaliados no grupo1 e 92,90% (IC=0-100) no grupo 2 (Tabela 5).

Tabela 5 – Resposta sorológica à VPP 23 após pareamento dos grupos de pacientes SD atendidos no Ambulatório de Pediatria do HC-UFU de 2016 a 2019

	Grupo 1		Grupo 2		Valor <i>p</i>
	Mediana	IC 95%	Mediana	IC 95%	
Idade (meses) sem outliers	67	48-127	95	75-120	0,0552
Soroconversão pos VPP23 (%) sem outliers	28,6	14,3-57,2	92,9	42,9-100	0,0024*

Teste Mann-Whitney; IC: intervalo de confiança; * valor de $p < 0,05$.

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

6 DISCUSSÃO

A compreensão das razões pelas quais os pacientes com SD têm um maior número de infecções em relação a outras crianças tem sido o tema de vários pesquisadores.

No acompanhamento de pacientes com SD, a equipe médica assistencial tem notado com clareza uma diferença entre os pacientes com a síndrome, bem como em outras crianças, sendo que um grupo deles apresenta infecções recorrentes, enquanto outro grupo tem uma frequência e gravidade de infecções semelhantes a crianças sem a síndrome. Por este motivo, decidiu-se por estudar os pacientes com SD, comparando-os entre eles mesmos e dividindo-o em dois grupos, com e sem infecções recorrentes, utilizando como critério os sinais de alerta para imunodeficiências primárias.

A amostra apontou dados sobre gênero com predomínio significativo de pacientes do sexo masculino quando comparamos com a proporção sexual esperada de 1:1 nascimentos. Apesar de não haver predomínio de gênero na SD, alguns estudos apontam maior incidência da síndrome no sexo masculino (BOY et al., 1995; CARRION, 2015; SHIN et al., 2009).

Na análise citogenética verifica que a trissomia simples, forma mais comum ou frequente da SD, foi a mais encontrada no estudo e corrobora com estudos publicados anteriormente. Mulcahy (1979) descreve a prevalência da trissomia livre em 235 casos de SD em um estudo de 10 anos na Austrália Ocidental. Figueiredo e colaboradores (2012) na análise de 156 pacientes com SD, constataram que 90% dos perfis citogenéticos corresponderam à trissomia livre, prevalência também evidenciada na pesquisa na Irlanda do Norte por Devlin e Morrison (2004).

Na avaliação dos pacientes atendidos no Ambulatório de SD do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, a trissomia simples foi a representação de cariótipo mais encontrada (94,5%), posteriormente a translocação (2,6%) e por último, o mosaicismo (2,3%) (BERMUDEZ, 2016).

A análise da faixa etária materna apresentou dados semelhantes à literatura. Nossa amostra apresentou mais de 50% dos pacientes portadores de mães acima de 35 anos de idade. Estudos anteriores mostraram um aumento da incidência de nascimentos com SD relacionados ao avanço da idade materna e demonstraram um

risco aumentado de 6,5 vezes entre 35 e 39 anos quando comparado ao grupo de 20 a 24 anos, e 20,5 vezes na faixa etária entre 40 a 44 anos (COOLEY; GRAHAM, 1991; PENROSE, 2009).

Hassold e Jacobs (1984) aponta que a incidência da SD varia diretamente de acordo com o avanço da idade materna, sendo, de 15 a 29 anos, ocorrência de 1 em cada 1500 nascimentos; 30 a 34 anos, 1 em 800; 35 a 39 anos, 1 em 270; de 40 a 44 anos, 1 em 100 e acima de 45 anos, 1 em 50.

A via de nascimento mais comum foi a cesariana (77,7%) e esse achado pode ser explicado devido à alta prevalência de partos cesáreos no Brasil, principalmente na região Sul e Sudeste, onde as taxas encontram-se acima da média nacional (HOFELMANN, 2012; GUIMARÃES et al., 2021). Rahman et al. (2018) apontam o aumento de partos cesáreos relacionados a idade materna, evidenciado principalmente em mães com 35 anos ou mais.

Os nascimentos ocorreram, em sua maioria, dentro do período adequado, ou seja, a termo. Algumas complicações gestacionais foram relatadas, entre elas a infecção do trato urinário. Trigo et al. (2019) aponta a maior probabilidade de infecções urinárias em gestações de mulheres com idade tardia e afirma a importância do cuidado pré-natal no auxílio de identificar cromossomopatias, bem como fatores de risco gestacional.

Com relação ao diagnóstico, verifica que a suspeita e confirmação da síndrome foi realizada principalmente após o nascimento (90,7%). Skotko et al. (2009) e Paul et al. (2013) apontaram que o diagnóstico, na maioria dos nascimentos, foi feito no período pós-natal. Isso comprova a dificuldade do diagnóstico pré-natal, seja pelos métodos invasivos ou pelo custo e disponibilidade dos mesmos (SCHWARTZMAN, 1999).

Os percentis de peso ao nascer dos pacientes com SD foram semelhantes ao estudo realizado na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Mogi-Guaçu, que mostrou a maioria acima de 2,5 Kg (ROCHETTO; MARINI; MIRANDA, 2014). É importante destacar a utilização de curvas de crescimento específicas para a população brasileira com SD, uma vez que as curvas estabelecidas pela OMS e pelo Centros de Controle e Prevenção de Doenças nos Estados Unidos não representam o padrão de desenvolvimento dessa população (BERTAPELLI et al., 2016).

Variações nos padrões de peso e estatura podem ser observadas nas crianças com SD. Dentre as características mais comuns estão a baixa estatura na infância e

adolescência, o baixo peso nos primeiros anos de vida, e sobrepeso após os dois anos de idade (CRONK et al., 1988)

Desde o nascimento múltiplas condições clínicas já podem ser observadas nas crianças com SD. Nesse estudo, apenas uma criança não apresentou comorbidade associada à síndrome. A alta frequência de alterações clínicas sugere a necessidade de triagem para várias doenças, entre elas, alterações auditivas, ortodônticas, visuais, cardíacas, endócrinas, locomotoras, digestivas, neurológicas, hematológicas e imunológicas (DAVIDSON et al., 1997; DESAI, 1997; ROIZEN; PATTERSON, 2003; BRASIL, 2013; NISHIHARA; MASSUDA; LUPIAÑES, 2014).

Verifica um alto percentual de doenças cardíacas nas crianças com SD, o que também é relatado em outros estudos e confirmado por Fudge et al. (2010) que aponta uma prevalência 40-60% de cardiopatia congênita nessa população. Na Europa, Morris et al. (2014) analisou 7.044 nascidos vivos e óbitos fetais com SD e encontrou que 43,6% dos nascimentos tiveram uma anomalia cardíaca. Na análise de prevalência de cardiopatias congênitas em portadores da SD em Pelotas, 46,8% dos pacientes apresentavam diagnóstico de cardiopatia congênita (BOAS; ALBERNAZ; COSTA, 2009).

Outro destaque na análise de doenças associadas à SD foram as disfunções endócrinas, presentes em mais de 75% dos nossos pacientes, em especial as alterações tireoidianas. Dias et al. (2005) destaca uma frequência variável dessas alterações na população SD, comprometendo 20 a 66% destes indivíduos. A redução da produção dos hormônios da tireoide e aumento do hormônio estimulante da tireoide são os principais achados encontrados na SD (PUESCHEL; PEZZULLO, 1985; DINANI; CARPENTER, 1990).

O hipotireoidismo na população estudada foi diagnosticado em 62,9% dos pacientes, o que comprova ser o transtorno endocrinológico mais frequente na SD. Rossi (2021) destacou a elevada prevalência de hipotireoidismo subclínico na população SD.

Na distribuição das principais comorbidades e intervenção cardíaca verifica-se que nesse estudo, diferentes de trabalhos anteriores, não houve diferença estatística na presença de infecção de repetição. Apesar disso, alguns estudos apontam associação entre cardiopatias congênitas e infecções recorrentes em pacientes com trissomia do cromossomo 21 (RIBEIRO et al., 2003; FARIA et al., 2014).

O aumento da susceptibilidade às infecções na SD, especialmente respiratórias,

é relatado em vários estudos e alterações imunológicas que podem explicar a frequência e gravidade das infecções neste grupo têm sido estudadas há algum tempo (CHAUSHU et al., 2002; COSTA-CARVALHO et al., 2006; DA ROSA UTIYAMA et al., 2008; CARSETTI et al., 2015; VALENTINI et al., 2015; IGLESIAS ROJAS et al., 2016; EIJSVOOGEL., 2017).

As alterações na imunidade têm sido evidenciadas e associadas à maior suscetibilidade para o desenvolvimento de quadros infecciosos e neoplasias e, por conseguinte, à elevada taxa de mortalidade nessa população (UGAZIO et al.,1990; THILAGANATHAN et al.,1993; NESPOLI et al.,1993).

Este estudo comparou os pacientes com SD com e sem infecção de repetição observando os sinais de alerta para imunodeficiência primária na criança e, até onde sabemos, é o primeiro estudo de análise imunológica que compara pacientes com SD entre eles mesmo.

Os pacientes apresentaram níveis normais de imunoglobulinas séricas (IgG, IgM e IgA) para idades específicas, mostrando níveis de IgG no percentil 75 e IgM no percentil 10. Burns e Esterl (2000), em “Genética baseada em evidências – Síndromes e Heranças”, afirma que até aproximadamente 5 anos de vida os níveis de IgG são encontrados dentro da normalidade e, após esse período, verifica-se o aumento dos valores que podem, provavelmente, ser justificados devido a estimulação policlonal, resultante das infecções de repetição.

Burgio e colaboradores (1975), na análise de 83 pacientes com SD, relatou normalidade dos níveis séricos de imunoglobulina em menores de 5 anos e observou uma hiperglobulinemia definitiva do tipo IgG e IgA após os 6 anos de vida.

Estudos mostram níveis normais de IgM até a adolescência e, por conseguinte, valores reduzidos no adulto (BURNS; ESTERL, 2000; UGAZIO et al.,1990). Burgio et al. (1975) notou uma discreta redução dos níveis de IgM nos pacientes com SD de 16 a 25 anos de idade.

Embora nossos pacientes apresentem níveis de IgA adequados para idades específicas, os pacientes com infecção de repetição mostraram valores estatisticamente menores quando comparados às crianças SD sem infecção recorrente. Assim como Burns e Esterl (2000), Burgio et al. (1975) e Nespoli et al. (1993) descrevem valores adequados para IgA até os 5 anos, quando então começam a aumentar.

Eijsvoogel et al. (2017) aponta a sensibilização alérgica reduzida nas crianças

com SD. Nessa amostra não houve registro de aumento de IgE, sensibilização a aeroalérgenos ou sensibilização alimentar. Os níveis de IgE são geralmente mais baixos e isso pode explicar a menor incidência de doenças atópicas na SD (BURNS; ESTERL, 2000; SULLIVAN et al., 2017)

A contagem de linfócitos CD3, CD4 e CD8 mostrou valores dentro da normalidade e uma leve redução de linfócitos B CD19, ainda assim, não foi encontrado diferença estatística entre os grupos. Ribeiro (2011) também observou a diminuição de linfócitos B CD19 e encontrou diferença estatística entre os pacientes estudados.

Estudos revelam que o número total de linfócitos T circulantes é normal ou ligeiramente diminuído em indivíduos sindrômicos e mostram variações em algumas subpopulações quando comparado a um grupo controle da mesma idade e sem alterações cromossômicas (MARTINEZ, 1997).

No estudo de De Hingh et al. (2005), as subpopulações de linfócitos T nas crianças com SD, alcançaram valores normais ao longo do tempo, enquanto que os linfócitos B apresentaram-se baixos durante a infância. Kusters et al. (2010) acredita que as alterações nos linfócitos T na SD são mais provavelmente decorrentes de um defeito intrínseco do que pela senescência precoce do sistema imunológico.

Embora não tenha observado uma diferença em outras análises imunológicas, ao verificar a taxa de soroconversão pós VPP23 encontramos uma diferença significativa na comparação dos grupos com e sem infecção de repetição. A baixa taxa de soroconversão nos pacientes SD com infecções recorrentes indicam níveis compatíveis com uma deficiência de anticorpos antipolissacarídeos, conhecida pela deficiência de anticorpos específicos. A deficiência específica de anticorpo antipolissacarídeo de pneumococo compromete a resposta de IgG específica aos antígenos polissacarídeos e expressa-se análoga às outras deficiências de imunoglobulinas, com infecções periódicas do trato respiratório (BARRETO et al., 2013).

Joshi et al. (2011) na análise da resposta à vacina pneumocócica nos pacientes com SD, encontrou resultados subótimos. Nurmi et al. (1982) verificou níveis séricos de anticorpos pós vacinais mais baixos nos pacientes com SD quando comparados a pacientes sem a síndrome. Já Costa-Carvalho et al. (2006) relatou aumento nos níveis pós-imunização contra todos os sorotipos analisados, porém ao comparar os pacientes SD com os controles, observou níveis reduzidos no grupo com a síndrome.

A diminuição de linfócitos T e B associado à deficiência funcional dessas células dificulta a resposta imune adaptativa a antígenos vacinais, resultando em uma resposta mais lenta, de menor intensidade e com menor avidéz dos anticorpos, prejudicando a formação de memória imunológica (KUSTERS et al., 2011b).

Portanto, considerando as peculiaridades da resposta vacinal nos indivíduos com SD, é necessário seguir as recomendações do PNI assegurando a imunização de acordo com o calendário específico para os portadores da síndrome, bem como o acompanhamento da resposta adequada a vacina.

O estudo apresentou alguns fatores limitantes, sendo o principal deles a análise da resposta à VPP23 de apenas 7 sorotipos, especialmente os incluídos nas vacinas conjugadas. No entanto, a fraca resposta pós vacinal reforça ainda mais a presença de alterações na resposta de anticorpos num grupo de pacientes com SD.

A pesquisa em um único centro, o número de participantes e o formato retrospectivo também podem ser consideradas limitações. Algumas variáveis foram perdidas devido ao não registro na maioria dos prontuários e poderiam ter sido utilizadas para enriquecer o estudo. Outra limitação poderia ser a diferença de idade entre grupos, porém, comparando a resposta mediana de polissacarídeos com a referência de idade em pacientes sem SD, apenas o grupo com infecções atinge critérios para ser considerado com deficiência de anticorpos antipolissacarídeos. Ainda assim, essa limitação foi minimizada após o pareamento das idades por meio da retirada de *outliers*.

7 CONCLUSÃO

Foram selecionados para o estudo 54 pacientes com SD de 2 a 20 anos, com predominância do sexo masculino. A trissomia simples foi a mais encontrada e o diagnóstico foi realizado principalmente após o nascimento. Observamos uma variabilidade de comorbidades associadas à síndrome e as principais alterações foram vistas no sistema cardiovascular e endócrino.

Os pacientes com SD e infecções recorrentes apresentaram uma resposta a VPP23 significativamente menor que o grupo sem infecções e, nesse caso, níveis compatíveis com uma deficiência de anticorpos antipolissacarídeos, conhecida por deficiência de anticorpos específicos. Também apresentaram um nível de IgA significativamente menor que o grupo sem infecções, embora considerado dentro da normalidade.

A análise do perfil imunológico, epidemiológico e clínico na SD mostra a importância e necessidade de implementar medidas protetivas e terapêuticas adaptadas à síndrome. As avaliações imunológicas correlacionadas às infecções de repetição são úteis para o manejo e aconselhamento das crianças com SD. Embora não seja o objetivo do estudo, os pacientes com infecções recorrentes e deficiência de anticorpos antipolissacarídeos aqui apresentados foram tratados com antibioticoterapia profilática e/ou reposição de imunoglobulina com controle significativo de infecções e melhoria na qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A.H.; PILLAI, S. *Imunologia Celular e Molecular*. 8ª Edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

ABBAS A.; LICHTMAN A. H.; POBER, J. S. *Imunologia Celular & Molecular*. 9ª edição. Rio de Janeiro: Gen Guanabara Koogan, 2019.

AITKEN, D. A. et al. Dimeric inhibin A as a marker for Down's syndrome in early pregnancy. *N Engl J Med.*, v. 334, n. 19, p. 1231-1236, 1996.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199605093341904>

ALFIREVIC, Z.; MUJEZINOVIC, F.; SUNDBERG, K. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 3, n. CD003252, 2003. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003252>

ALVES, F. *Para entender a Síndrome de Down*. Rio de Janeiro: Wak Editora, 2007.

BARRETO, B. A. P. et al Deficiência específica de anticorpo antipolissacarídeo de pneumococo e resposta humoral a vacinas pneumocócicas: atualização em diagnóstico. *Braz J Allergy Immunol.* v. 1, n. 5, p. 253-260, 2013. Disponível em: <http://aaai-asbai.org.br/imageBank/pdf/v1n5a04.pdf>. Acesso em: 16 dez. 2021.

BERMUDEZ, B. E. B. V. *Perfil dos pacientes acompanhados no Ambulatório de Síndrome de Down do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná*. 2016. Tese (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Universidade Federal do Paraná, Curitiba. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1884/45129>. Acesso em: 27 mai. 2021.

BERTAPELLI, F. et al. *Gráficos de crescimento para crianças brasileiras com síndrome de Down: Do nascimento aos 20 anos de idade*. 2016. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Médicas. Universidade Federal de Campinas. Campinas.

BERTHOLD, T. B. et al. Síndrome de Down: aspectos gerais e odontológicos. *R. Ci. méd. biol.*, v. 3, n. 2, p. 252-260, 2004. Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/handle/ri/20398>. Acesso em: 10 jul. 2021.

BLOEMERS, B. L. P. et al. Increased risk of respiratory tract infections in children with Down syndrome: the consequence of an altered immune system. *Microbes Infect.* v.12, n. 11, p. 799-808, 2010.
<https://doi.org/10.1016/j.micinf.2010.05.007>

BOAS, L. T. V.; ALBERNAZ, E. P.; COSTA, R. G. Prevalência de cardiopatias congênitas em portadores da síndrome de Down na cidade de Pelotas (RS). *Jornal de Pediatria [online]*. v. 85, n. 5, p. 403-407, 2009.
<https://doi.org/10.1590/S0021-75572009000500006>

BOGART, M. H.; PANDIAN, M.R.; JONES O.W. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn.*, v. 7, n. 9, p. 623-630, 1987.
<https://doi.org/10.1002/pd.1970070904>

BOTÃO, R. B. S. et al. Busca e adesão a tratamento: aspectos sociodemográficas e biológicas dos usuários com Síndrome de Down de um serviço de aconselhamento genético. In: VIII Encontro da Associação Brasileira de Pesquisadores em Educação Especial. Anais. Londrina: 2013, p. 2375- 2386.

BOY, R. et al. Síndrome de Down: análise clínica, citogenética e epidemiológica de 165 casos. *J Pediatr.*, v. 71, n. 2, p. 88-92, 1995. Disponível em:
<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/41201>. Acesso em: 10 jul. 2021.

BRAMBATI, B. et al. Low maternal serum levels of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in the first trimester in association with abnormal fetal karyotype. *Br J Obstet Gynaecol.*, v. 100, n. 4, p. 324-326, 1993.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1993.tb12973.x>

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Departamento de vigilância epidemiológica. Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais. 3º ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2006. Disponível em:
https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_centro_referencia_imunobiologicos.pdf. Acesso em: 19 set. 2021.

BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down. [Internet]. 1ª ed. 1ª reimp. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2013. Disponível em:
http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_pessoa_sindrome_down.pdf. Acesso em: 10 jul. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 5. ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_centros_imunobiologicos_especiais_5ed.pdf. Acesso em: 10 jul. 2021.

BRUNONI, D. Aconselhamento genético. Ciência e Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, v. 7, n. 1, p. 101-107, 2002. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232002000100009>

HUGGARD, D.; DOHERTY, D. G.; MOLLOY, E. J. Immune Dysregulation in Children With Down Syndrome. Front Pediatr. 2020 Feb 27;8:73. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00073>

BULL, M. J.; COMMITTEE ON GENETICS. Clinical Report - Health Supervision for Children With Down Syndrome. Pediatrics, v. 128, n. 2, p. 393-406, 2011. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1605>

BURGIO, G. R. et al. Derangements of immunoglobulin levels, phytohemagglutinin responsiveness and T and B cell markers in Down's syndrome at different ages. European journal of immunology, v. 5, n. 9, p. 600-3, 1975. <https://doi.org/10.1002/eji.1830050904>

BURNS, D. A.; ESTERL, S. I. As alterações imunológicas na Síndrome de Down. In: MUSTACCHI, Z. (org.). Genética Baseada em Evidências - Síndromes e Heranças. São Paulo: CID editora, 2000, p. 558-93.

CANICK, J. A. et al. Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome. Br J Obstet Gynaecol., v. 95 n. 4, p.330-3, 1988. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1988.tb06601.x>

CARRIÓN, M. Características clínico-epidemiológicas en niños con síndrome de Down atendidos en consulta externa de genética del Hospital Teófilo Dávila, Machala junio 2015- junio 2018. 2020. Trabalho de conclusão de curso (Medicina) Universidad Católica de Cuenca.

CARSETTI, R. et al. Reduced numbers of switched memory B cells with high terminal differentiation potential in Down syndrome. European journal of immunology, v. 45, n. 3, p. 903-14, 2015. <https://doi.org/10.1002/eji.201445049>

CHAN, M. et al. A carga do vírus sincicial respiratório (RSV) associada a infecções respiratórias inferiores agudas em crianças com síndrome de Down: uma revisão sistemática e meta-análise. *J Glob Health*, v. 7, n. 2, 2017.

CHAUSHU, S. et al. Severe impairment of secretory Ig production in parotid saliva of Down Syndrome individuals. *Journal of dental research*, v. 81, n. 5 p. 308-12, 2002. <https://doi.org/10.1177/154405910208100504>

COOLEY, W. C; GRAHAM, J. M. Common Syndromes and Management Issues for Primary Care Physicians: Down Syndrome - An Update and Review for the Primary Pediatrician. *Clinical Pediatrics*. v. 30, n. 4, p. 233-253, 1991. <https://doi.org/10.1177/000992289103000407>

COSTA-CARVALHO, B. T. et al. Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in Down syndrome patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research [online]*, v. 39, n. 12, p. 1587-1592, 2006. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2006001200010>

CRONK, C.; CROCKER, A.C.; PUESCHEL, S.M.; SHEA, A.M.; ZACKAI, E.; PICKENS G, REED, R.B. Growth charts for children with Down syndrome: 1 month to 18 years of age. *Pediatrics*. v. 81, n 1, p.102-10,1988. <https://doi.org/10.1542/peds.81.1.102>

DA ROSA UTIYAMA, S. R. et al. Autoantibodies in patients with Down syndrome: early senescence of the immune system or precocious markers for immunological diseases?. *Journal of paediatrics and child health*, v. 44, n. 4, p. 182-6, 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2007.01229.x>

DAVIDSON, M. A. et al. Primary care for children and adolescents with Down syndrome. *Pediatr Clin North Am.*, v. 55, n.5, p.1099-111, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2008.07.001>

DE HINGH, Y. C. M. et al. Intrinsic abnormalities of lymphocyte counts in children with down syndrome. *J Pediatr*. v. 147, n. 6, p. 744-72, 2005 <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.07.022>

DESAI, S. S. Down syndrome: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. v. 84, n. 3, p. 279-85, 1997. [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(97\)90343-7](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(97)90343-7)

DEVLIN, L.; MORRISON, P.J. Accuracy of the clinical diagnosis of Down syndrome. *Ulster Med J.* v. 73, n. 1, p. 4-12, 2004. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2475449/>. Acesso em: 30 out. 2021.

DIAS, V. M. et al. Etiological assessment of hyperthyrotropinemia in children with Down's syndrome. *Jornal de Pediatria*, v. 81, n. 1, p. 79-84, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/7n7dRJnzhWYfBYy7XcYxSQM/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 22 set. 2021. <https://doi.org/10.1590/S0021-75572005000100015>

DINANI, S.; CARPENTER, S. Down syndrome and thyroid disorder. *J Ment Def Res*, v. 34, p. 187-93, 1990. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.1990.tb01528.x>

EIBL, M. M.; WOLF, H. M. Vaccination in patients with primary immune deficiency, secondary immune deficiency and autoimmunity with immune regulatory abnormalities. *Immunotherapy*, v. 7, n.12, p. 1273-92, 2015. <https://doi.org/10.2217/IMT.15.74>

EIJSVOOGEL, N. B. et al. Declining antibody levels after hepatitis B vaccination in Down syndrome: A need for booster vaccination?. *Journal of medical virology*, v. 89, n. 9, p. 1682-1685, 2017. <https://doi.org/10.1002/jmv.24813>

EIJSVOOGEL, N. B. et al. Lower percentage of allergic sensitization in children with Down syndrome. *Pediatr Allergy Immunol.* v. 28, n. 8, p. 852-857, 2017. <https://doi.org/10.1111/pai.12796>

FARIA, P. F. et al. Association between congenital heart defects and severe infections in children with Down syndrome. *Rev Port Cardiol.* v. 33, n. 1, p. 15-18, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.repce.2013.05.008>

FERREIRA, L. D. S. et al. A importância da Vacina Pneumocócica Polissacarídica 23-Valente (PPSV23) na prevenção de doenças pneumocócicas no Brasil. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 13, n. 10, 2021. <https://doi.org/10.25248/reas.e8981.2021>

FIGUEIREDO, et al. Síndrome de Down: aspectos citogenéticos, clínicos epidemiológicos. *Rev. para. Med.*, v. 26, n. 3, 2012. Disponível em <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-663169>. Acesso em: 25 set. 2021.

FUDGE, J. C. JR. et al. Congenital heart surgery outcomes in Down syndrome: analysis of a national clinical database. *Pediatrics*, v. 126, n. 2, p. 315-22, 2010. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-3245>

FUJIMURA, M. D.; SAMPAIO, M. M. S. C. Níveis séricos das subclasses de imunoglobulina g em crianças normais e nefróticas. 1991. Universidade de São Paulo, São Paulo, 1991. Disponível em <https://repositorio.usp.br/item/000732941>. Acesso em: 20 de setembro de 2021.

GARRISON, M. M. et al. Risk of death for children with down syndrome and sepsis. *J Pediatr.*, v. 147, n. 6, p. 748-52, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.06.032>

GUIMARÃES, N. M. et al. Partos no Sistema Unico de Saúde (sus) brasileiro: prevalência e perfil das parturientes. *Brazilian Journal of Development*, v.7, n.2, p.11942-11958. 2021. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n2-019>

HALL, B. Mongolism in newborn infants. An examination of the criteria for recognition and some speculations on the pathogenic activity of the chromosomal abnormality. *Clin Pediatr (Phila)*, v. 5, n. 1, p. 4-12, 1966. <https://doi.org/10.1177/000992286600500102>

HASSOLD, T.J.; JACOBS, P.A. Trisomy in man. *Annu Rev Genet.*, v. 18, p. 69-97, 1984. <https://doi.org/10.1146/annurev.ge.18.120184.000441>

HOFELMANN, D. A. Tendência temporal de partos cesáreos no Brasil e suas Regiões: 1994 a 2009. *Epidemiol. Serv. Saúde*, v. 21, n. 4, p. 561-568, 2012. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742012000400005&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 19 out. 2021.

HOOK, E. B. Chromosome abnormalities and spontaneous fetal death following amniocentesis: further data and associations with maternal age. *Am J Hum Genet.* v. 35, n. 1, p. 110-6, 1983. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6218752/>. Acesso em: 10 jul. 2021.

IGLESIAS ROJAS, M. B. et al. Inmunodeficiencias y síndrome de Down. *Rev Ciencias Médicas*, v. 20, n. 3, p. 113-122, 2016. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S156131942016000300021&lng=es&nrm=iso. Acesso em: 13 out. 2021.

ILLOUZ, T. et al. Immune Dysregulation and the Increased Risk of Complications and Mortality Following Respiratory Tract Infections in Adults With Down Syndrome. *Front Immunol.*; v. 25, n. 12, 2021. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.621440>

JOSHI, A.Y. et al. Immune evaluation and vaccine responses in Down syndrome: Evidence of immunodeficiency? *Vaccine*, v. 29, n. 31, p. 5040-5046, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.04.060>

JEFFREY MODEL FOUNDATION. Jeffrey Model Foundation: the 10 warning signs of primary immunodeficiency. New York: JMF; 2020. Disponível em: <http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs>. Acesso em: 15 set. 2021.

KLUGMAN, K. P. et al. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med.*, v. 349, n. 14, p. 1341-1348, 2003. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035060>

KOZMA, C. O que é a Síndrome de Down? In: STRAY-GUNDERSEN, K. Crianças com Síndrome de Down: Guia para pais e Educadores. 2ª Ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

KUSTERS, M. A. A. et al. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review. *Clin Exp Immunol.* v. 156, n. 2, p. 189-93, 2009. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.03890.x>

KUSTERS, M. A. A. et al. Both normal memory counts and decreased naive cells favor intrinsic defect over early senescence of Down syndrome T lymphocytes. *Pediatr Res.* v. 67, n. 5, p. 557-62, 2010. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181d4eca3>

KUSTERS, M. A. et al. Impaired avidity maturation after tetanus toxoid booster in children with Down syndrome. *Pediatr Infect Dis J.*, v. 30, n. 4, p. 357-9, 2011. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181ff85a8>

KUSTERS, M. A. et al. Down syndrome: is it really characterized by precocious immunosenescence?. *Aging Dis.*, v. 2, n. 6, p. 538-45, 2011b. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22396900/>. Acesso em: 22 mar. 2022.

KUSTERS, M. A. et al. Influenza A/H1N1 vaccination response is inadequate in down syndrome children when the latest cut-off values are used. *Pediatr Infect Dis J.*, v. 31, n. 12, p. 1284-5, 2012. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182737410>

KUSTERS, M. A. et al. Functionality of the pneumococcal antibody response in Down syndrome subjects. *Vaccine*, v. 31, n. 52, p. 6261-5, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.09.070>

LIAO, C. et al. Efficacy and safety of cordocentesis for prenatal diagnosis. *Int Gynecol Obstet.*,v. 93, p. 13-17, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2006.01.005>

LIMA, F. A.; CARNEIRO-SAMPAIO, M. M. S. O papel do timo no desenvolvimento do sistema imune. *Pediatria (São Paulo)*, São Paulo, v. 29, n. 1, p. 33-42, 2007. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-463869>. Acesso em 18 out. 2020.

MALONE, F. D. et al. First-Trimester or Second-Trimester Screening, or Both, for Down's Syndrome. *N Engl J Med.*, v. 353, n. 19, p. 2001-11, 2005. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043693>

MALONE, F. D. et al. Rastreamento para Síndrome de Down no Primeiro Trimestre. In: QUEENAN, J. T. *Gestação de Alto Risco:Diagnóstico e tratamento baseados em evidências*. Porto Alegre: Artmed; 2010.

MALT, E. A. et al. Health and disease in adults with Down syndrome. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* v. 133, n. 3, p. 290-294, 2013.

MALUF, S. W.; RIEGEL, M. *Citogenética Humana*. Porto Alegre: Artmed, 2011.

MARTINEZ, R. M. A. *Avaliação alergológica em pacientes com síndrome de Down*. 1997. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 1997. Disponível em: <http://repositorio.unifesp.br/handle/11600/15323>. Acesso em: 22 mar. 2022.

MCGROTHER, C. W.; MARSHALL B. Recent trends in incidence, morbidity and survival in Down's syndrome. *J Ment Defic Res.* v. 734, n. 1, p. 49-57, 1990. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.1990.tb01514.x>

MERKATZ, I. R. et al. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.*, v.148, n. 7, p. 886-894, 1984. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(84\)90530-1](https://doi.org/10.1016/0002-9378(84)90530-1)

MIKKELSEN, M. Down syndrome: cytogenetical epidemiology. *Hereditas.* v. 86, n. 1, p.45-50,1977. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5223.1977.tb01211.x>

MONTEIRO, C. N. et al. Coverage by the public health services of medication and vaccines for the population with diabetes mellitus. *Ciênc. Saúde coletiva*, v. 20, n. 2, p. 557-64, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/NkGpTKvfjxwFqV9gR85dTrv/?lang=en&format=pdf>. Acesso em: 15 set. 2021. <https://doi.org/10.1590/1413-81232015202.02112014>

MORAES-PINTO, M. I. et al. Valores de referência de Linfócitos/mm³ em população brasileira saudável. *Brazilian Group for Immunodeficiency.* v.3, p. 1-4, 2006. Disponível em: <http://soperj.com.br/wp-content/uploads/2021/03/Folheto-EII-Valores-de-Referencia.pdf>. Acesso em: 15 set. 2021.

MORRIS, J. K. et al. Major congenital anomalies in babies born with Down syndrome: a EUROCAT population-based registry study. *American journal of medical genetics.*, v. 164A, n. 12, p.2979-86, 2014. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36780>

MULCAHY, M. T. Down's syndrome in Western Australia: Cytogenetics and incidence. *Hum Genet.*, v. 48, p. 67-72, 1979. <https://doi.org/10.1007/BF00273276>

MUSTACCHI, Z.; PERES, S. *Genética baseada em evidências: síndromes e heranças.* Cid Editora, 2000.

NESPOLI, L. et al. Immunological features of Down's syndrome: a review. *J Intellect Disabil Res.* v. 37, p. 543-551, 1993. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.1993.tb00324.x>

NISIHARA, R. M.; MASSUDA, P. H.; LUPIAÑES, P. M. P. Aspectos imunológicos da Síndrome de Down. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, v. 12, n. 3, p. 246-251, 2014. Disponível em: http://www.sbcm.org.br/revistas/RBCM/RBCM20_1403.pdf#page=59. Acesso em: 11 ago. 2021.

NURMI, T. et al. Antibody response to pneumococcal vaccine in patients with trisomy-21 (Down's syndrome). *Clin Exp Immunol.* v. 48, n.2, p. 485-90, 1982. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6213331/>. Acesso em: 22 mar. 2022.

NUSSBAUM, R. L.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F. Thompson & Thompson - *Genética Médica. Sétima Edição.*, Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A, 2008.

ORANGE, J. S. et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: a working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* v. 130, n. 3, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.002>

PARK, E. et al. Partial impairment of immune functions in peripheral blood leukocytes from aged men with Down's syndrome. *Clin. Immunol.*, v. 95, n. 1, p. 62-69, 2000. <https://doi.org/10.1006/clim.2000.4834>

PAUL, M. A. et al. ¿Cómo reciben los padres la noticia del diagnóstico de su hijo con síndrome de Down?. *Rev. méd. Chile*, v. 141, n. 7, p. 879-886, 2013. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872013000700007>

PAVARINO, E. C. et al. Down Syndrome: Clinical and Genetic Aspects, Genetic Counseling and Prenatal Screening and Diagnosis. In: *Down Syndrome*. London: IntechOpen: 2013.

PENROSE, L. S. The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. 1933. *J Genet.*; v. 88, n. 1, p. 9-14, 2009. <https://doi.org/10.1007/s12041-009-0002-5>

PUESCHEL, S. M.; PEZZULO, J. C. Thyroid dysfunction in Down syndrome. *Am J Dis Child*, v. 139, p. 636-9, 1985. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1985.02140080106045>

RAHMAN, M. M. et al. Determinants of caesarean section in Bangladesh: Cross-sectional analysis of Bangladesh Demographic and Health Survey 2014 Data. *PloS one*, v. 13, n. 9, 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202879>

RAM, G.; CHINEN, J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. Clin Exp Immunol. v. 164, n.1, p. 9-16, 2011. <https://doi.org/10.1111/j.1365-249.2011.04335.x>

RANIGA, S.; DESAI, P. D.; PARIKH, H. Ultrasonographic soft markers of aneuploidy in second trimester: are we lost? MedGenMed, v. 8, n. 1, p. 9, 2006. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1681991/?tool=pubmed>. Acesso em: 05 fev. 2021.

RIBEIRO, L. M. A. et al. Avaliação dos fatores associados a infecções recorrentes e/ou graves em pacientes com síndrome de Down. J. Pediatr. (Rio J.), Porto Alegre, v. 79, n. 2, p. 141-148, 2003. <https://doi.org/10.1590/S0021-75572003000200009>

RIBEIRO, L. M. A. Imunorregulação central e periférica em pacientes com Síndrome de Down e autoimunidade. 2011. Tese (Doutorado em Pediatria) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo.

ROCHETTO, N. F.; MARINI, D. C.; MIRANDA, S. C. Perfil de pacientes portadores da Síndrome de Down da APAE de Mogi Guaçu-SP. FOCO: Caderno de Estudos e Pesquisas, v. 5, n. 6, p. 53-70, 2014. Disponível em: <https://revistafoco.inf.br/index.php/FocoFimi/article/view/44/47>. Acesso em: 11 ago. 2021.

ROIZEN, N. J.; PATTERSON, D. Down's syndrome. Lancet.; v. 36, n. 9365, p.1281-1289, 2003. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12987-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12987-X)

ROSSI, I. C. B. Disfunção tireoidiana e doença autoimune da tireoide em pacientes com Síndrome de Down. 2021. 77 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2021.

SCHWARTZMAN, J. S. Generalidades. In Schwartzman J. S. (Org.), Síndrome de Down. São Paulo: Mackenzie, 1999, p. 16-31.

SHIN, M. et al. Prevalence of Down syndrome among children and adolescents in 10 regions of the United States. Pediatrics., v. 124, n. 6, p.1565-71, 2009. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0745>

SILVA, N. L. P.; DESSEN. M. A. Síndrome de Down: etiologia, caracterização e impacto na família. Interação em Psicologia, v.6, n. 2, p. 167-176, 2002. <https://doi.org/10.5380/psi.v6i2.3304>

SIMPSON, J. L. Invasive procedures for prenatal diagnosis: any future left? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* v. 26, n. 5, p. 625-638, 2012.

<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2012.05.007>

SKOTKO, B.G. et al. Prenatal diagnosis of Down syndrome: how best to deliver the news. *Am J Med Genet A.*, v. 149A, n. 11, p. 2361-2367, 2009.

<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33082>

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Diretrizes de atenção à saúde de pessoas com Síndrome de Down. [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22400b-Diretrizes_de_atencao_a_sau_de_de_pessoas_com_Down.pdf. Acesso em: 10 jul. 2021.

SORENSEN, R. U. et al. Post-immunization pneumococcal antibody titers and IgG subclasses. *Pediatric pulmonology.* v 22, n.3, p. 167-173, 1996.

[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199609\)22:3<167::AID-PPUL5>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199609)22:3<167::AID-PPUL5>3.0.CO;2-M)

SOUZA, A. B. et al. Caracterização do desempenho funcional de indivíduos com síndrome de Down. *Revista de Terapia Ocupacional da Universidade de São Paulo*, v. 26, n. 1, p. 102-108, 2015. <https://doi.org/10.11606/issn.2238-6149.v26i1p102-108>

STRAY-GUNDERSEN, K. Crianças com Síndrome de Down: Guia para pais e Educadores. 2ª Ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

SULLIVAN, K. D. et al. Trisomy 21 causes changes in the circulating proteome indicative of chronic autoinflammation. *Sci Rep.*, v. 7, n. 1, 2017.

<https://doi.org/10.1038/s41598-017-13858-3>

TEMPSKI, P. Z. et al. Protocolo de cuidado à saúde da pessoa com Síndrome de Down - IMREA/HCFMUSP. *Acta Fisiátr.* v. 18, n. 4, p. 175-186, 2011.

<https://doi.org/10.11606/issn.2317-0190.v18i4a103661>

THILAGANATHAN, B. et al. Abnormal fetal immunological development in Down's syndrome. *British journal of obstetrics and gynaecology*, v. 100, n. 1, p. 60-2, 1993.

<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1993.tb12952.x>

TRIGO, I. G, et al. Idade materna avançada e seus desfechos. Revista Cadernos de Medicina, v. 2, n. 3, 2019. Disponível em: <https://www.unifeso.edu.br/revista/index.php/cadernosdemedicinaunifeso/article/view/1691/0>. Acesso em: 11 ago. 2021.

UGAZIO, A. G. et al. Immunology of Down syndrome: a review. American journal of medical genetics. v. 7, p. 204-12, 1990. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320370742>

VALENTINI, D. et al. Generation of switched memory B cells in response to vaccination in Down syndrome children and their siblings. Vaccine. v. 3, n. 48, p. 6689-6696, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.10.083>

ZACHARIAH, P. et al. Down syndrome and hospitalizations due to respiratory syncytial virus: a population-based study. J Pediatr, v. 160, n.5, p. 827-31, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.11.004>

APÊNDICES

Apêndice A - Instrumento para levantamento de dados em prontuários

Participante

Código _____

Idade: _____

Data da coleta dos dados: ___/___/_____

Histórico Gestacional e Dados do Nascimento

Grau de parentesco dos pais: _____

Idade materna ao nascimento: _____ anos

Idade Gestacional: _____ semanas

Tipo de Parto: __ Vaginal __ Cesáreo

Intercorrências na gestação: __ Sim __ Não Qual: _____

Peso: _____ g Comprimento: _____ cm Perímetro Cefálico: _____ cm

APGAR: _____ e _____

Diagnóstico SD:

trissomia simples

translocação

mosaicismo.

Cariótipo: _____

Triagem auditiva: _____

Teste do coração: _____

Triagem visual: _____

Teste do pezinho: _____

Ultrassonografia de crânio: _____

Ecocardiograma: _____

Ultrassonografia da tireoide: _____

Intercorrências gestacionais / neonatais: _____

Antecedentes familiares

Grau de parentesco dos pais: _____

Doenças Importantes na Família:

Imunodeficiências:

Síndromes Genéticas:

Doenças Autoimunes:

Mal formação congênita

Sistema Cardiovascular	
CIV	
Canal AV	
CIA	
PCA	
CIA/Canal AV	
CIA / CIV	
CIA / PCA	
CIV/PCA/Válvula aórtica displásica	
Cleft mitral com prolapso	
Fallot	
DSAV	
Aparelho da Visão	
Estrabismo	
Nistagmo	
Catarata	
Vício de refração	
Pseudo-estenose do ducto lacrimal	
Aparelho Auditivo	
Perda auditiva	
Otite de repetição	
Sistema Digestório	
Pâncreas anular	
Estenose/ Atresia duodenal	
Atresia de esôfago	
Megacolon aganglionar/ Doença de Hirschsprung	

Doença Celíaca	
Megacólon congênito	
Atresia anal	
Sistema Nervoso	
Autismo	
Síndrome de West	
Sistema Endócrino e Aparelho Urinário	
Hipotireoidismo	
Hipertireoidismo	
Agnesia renal unilateral	
Hidronefrose	
Sistema Locomotor e Alterações em Membros	
Subluxação cervical sem lesão	
Subluxação cervical com lesão medular	
Luxação de quadril	
Instabilidade das articulações em algum grau	
Sindactilia	
Pé torto	
Encurtamento do tendão de Aquiles	
Sistema Hematológico	
Leucemia	
Anemia	
Anomalias genitais	
Criptorquidia	
Defeitos de Parede Abdominal	
Hérnia umbilical	
Onfalocele	

Imunização

➤ **INFECCÕES**

Infecções pregressas	Data de Início	Quantidade	Intervalo	Obs:
Pneumonia				
Otite				
Meningite				
Sinusites				
Amigdalite				
Rinofaringite				
Estomatite				
Osteoartrite, septicemia				
Asma grave, doença do colágeno ou doença autoimune				
Efeito adverso ao BCG e/ou infecção por microbactéria				
Abcessos de repetição ou furúnculos;				
Fenótipo clínico sugestivo de síndrome associada à imunodeficiência. Histórico familiar positivo de imunodeficiência.				

Dados Laboratoriais
Sorologia para Pneumococos

Sorotipo	Pré		Pós		Pré		Pós	
4								
6B								
9v								
14								
18C								
19F								
23F								
Exames	Data	Data	Data	Data	Data	Data	Data	Data
Hemograma								
CD3								
CD4								
CD8								
CD19								
CD56								
IgG								
IgA								
IgM								
IgE								
IgG Rubéola								
Anti HBs								
Anticorpos Anti TPO								
Anticorpos Anti tireoglobulina								
TSH								
T4 Livre								

ANEXOS

Anexo A - Valores de referência de linfócitos/mm³ em população brasileira saudável

	Cordão									
	0-3m	3-6m	6-12m	1-2a	2-6a	6-12a	12-18a	19-44a		
CD3	p10	798	2438	1919	2156	1969	1515	1280	1161	844
	p50	1532	3352	3404	3413	3209	2180	1854	1505	1331
	p90	2994	5247	5368	5004	4392	3701	2413	2077	1943
CD4	p10	485	1686	1358	1360	957	780	618	630	476
	p50	1115	2282	2248	2064	1620	1178	907	837	813
	p90	2263	3417	3375	3066	2727	2086	1348	1182	1136
CD8	p10	264	486	523	560	563	453	390	332	248
	p50	461	877	881	1108	1030	730	612	449	418
	p90	982	1615	1798	1803	1753	1700	1024	776	724
CD19	p10	278	395	955	811	711	631	471	460	138
	p50	548	1053	1795	1278	1184	962	728	690	234
	p90	1228	1697	2596	1792	1553	1283	1031	1143	544
NK	p10	279	239	199	164	153	135	217	114	134
	p50	674	499	379	416	318	269	236	228	235
	p90	2151	1020	731	801	703	601	515	446	545

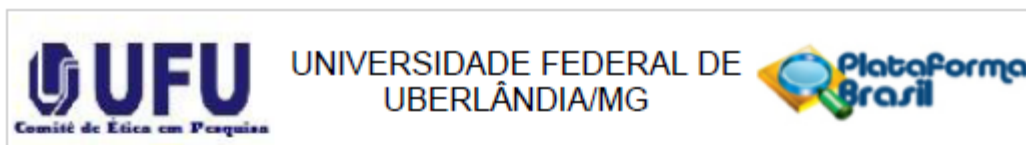
Fonte: Moraes-Pinto MI et al, 2005.

Anexo B - Níveis séricos de imunoglobulinas de subclasse de IgG (mg/dl) na população brasileira

3 a 6mm								4 a 4,9a							
	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4		IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	338	4	25	119	9	1	2	Percentil 3	564	28	58	288	58	15	3
P10	338	4	59	147	10	3	2	P10	616	40	64	423	72	33	4
P25	406	7	32	192	16	17	3	P25	799	56	87	496	112	40	7
P50	491	16	38	249	32	22	6	P50	892	85	103	599	167	50	12
P75	589	22	42	369	43	42	9	P75	1051	123	138	732	187	82	23
P97	698	27	52	426	58	55	12	P97	1318	215	176	857	247	118	67
6 a 9mm								5 a 5,9a							
	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4		IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	338	4	30	192	4	1	2	Percentil 3	564	50	59	306	27	19	10
P10	365	7	35	239	9	3	2	P10	616	64	74	410	37	22	11
P25	428	14	47	274	26	23	3	P25	799	88	86	530	90	29	13
P50	540	30	61	319	43	33	5	P50	892	124	114	628	151	53	20
P75	693	42	73	406	65	47	7	P75	1116	155	133	760	227	90	25
P97	764	73	86	436	82	59	11	P97	1318	191	166	834	242	140	30
9 a 12mm								6 a 7,9a							
	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4		IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	364	7	37	169	22	2	3	Percentil 3	665	47	49	204	89	19	19
P10	425	7	44	231	30	2	3	P10	680	66	54	347	102	26	22
P25	532	21	51	343	44	8	5	P25	799	85	75	496	112	50	28
P50	711	38	59	412	55	25	6	P50	892	127	86	597	173	62	38
P75	792	66	78	466	85	41	9	P75	1100	174	120	791	217	86	49
P97	918	83	87	543	112	65	13	P97	1465	267	218	1065	261	110	63
12 a 18mm								8 a 9,9a							
	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4		IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	520	7	29	323	22	4	3	Percentil 3	672	70	67	439	95	28	0
P10	586	7	47	349	22	7	3	P10	680	98	69	482	112	28	10
P25	667	21	78	369	34	23	6	P25	799	112	80	531	180	41	21
P50	746	48	99	483	83	25	7	P50	892	153	91	619	189	65	43
P75	829	84	113	559	97	40	13	P75	1166	203	114	799	242	81	59
P97	875	130	138	643	128	52	16	P97	1537	311	139	917	331	105	75
18 a 24mm								10 a 11,9a							
	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4		IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	526	7	40	399	14	14	3	Percentil 3	739	113	65	256	86	19	16
P10	586	7	67	439	28	15	5	P10	793	150	76	467	112	24	22
P25	693	30	76	479	45	25	6	P25	860	166	82	545	125	36	24
P50	820	55	103	499	62	33	11	P50	923	192	103	661	218	65	45
P75	875	77	126	533	139	35	14	P75	1182	213	125	757	277	80	51
P97	951	149	154	543	208	49	16	P97	1475	248	134	844	368	104	66
2 a 2,9a								12 a 13,9a							
	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4		IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	540	11	43	350	37	10	7	Percentil 3	680	113	46	252	106	21	8
P10	589	12	44	377	61	11	7	P10	799	118	51	446	114	30	13
P25	737	22	73	415	79	23	8	P25	923	134	77	554	135	40	22
P50	838	50	97	544	107	33	9	P50	1149	161	106	661	237	50	34
P75	932	98	114	592	137	48	11	P75	1301	199	126	751	309	66	61
P97	1116	192	194	786	187	76	31	P97	1611	254	152	1011	368	82	84
3 a 3,9a								Adulto							
	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4		IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	513	29	43	169	18	1	5	Percentil 3	739	84	81	256	180	12	13
P10	651	35	44	439	18	1	7	P10	793	99	92	256	192	29	23
P25	773	51	73	504	27	12	10	P25	860	132	103	401	214	43	30
P50	838	68	97	574	142	44	17	P50	986	179	124	579	266	55	45
P75	951	118	120	689	198	63	22	P75	1116	255	144	756	304	72	71
P97	1046	142	158	818	272	87	34	P97	1390	354	167	877	372	92	78

Fonte: Fujimura M.D. - Níveis séricos das subclasses de IgG em crianças Normais e Nefróticas (Tese de Doutorado - FMUSP, 1991. Área de Pediatria).

Anexo C - Parecer consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO IMUNOLÓGICA DE PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN COM INFECÇÃO DE REPETIÇÃO ATENDIDOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Pesquisador: Gesmar Rodrigues Silva Segundo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 92851018.0.0000.5152

Instituição Proponente: Universidade Federal de Uberlândia/ UFU/ MG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.851.425

Apresentação do Projeto:

Trata-se de análise de respostas às pendências apontadas no parecer consubstanciado número 2.798.050, de 02 de Agosto de 2018.

Conforme apresenta o protocolo: Trata-se do projeto de pesquisa intitulado "Avaliação Imunológica de Pacientes com Síndrome de Down com Infecção de Repetição Atendidos no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia" cujo objetivo será avaliar as alterações imunológicas dos pacientes com SD, que apresentam infecções de repetição, atendidos no Hospital de Clínicas de Uberlândia. Será realizado um estudo observacional, descritivo do tipo coorte retrospectivo com análise quantitativa, por meio da análise de dados contidos nos prontuários dos participantes. A pesquisa será realizada por meio da análise de dados contidos nos prontuários dos participantes. Será utilizada uma amostra de conveniência não probabilística, composta pela totalidade de prontuários, independente do número, diagnosticados com SD e atendidos no Ambulatório de Pediatria do Hospital de Clínicas durante o período de 2014 a 2018. Os pesquisadores solicitam dispensa do TCLE que e apresenta as justificativas, a saber: i) por ser um estudo observacional, analítico ou descritivo retrospectivo, que empregará apenas informações de prontuários médicos e/ou sistemas de informação institucionais sem utilização de material biológico; ii) porque todos os dados serão manejados e analisados de forma anônima, sem

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 2.851.425

identificação nominal dos participantes de pesquisa; iii) porque os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes, e iv) porque se trata de um estudo não intervencionista e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante da pesquisa, e conseqüentemente sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos. A coleta de dados será realizada através de questionário com variáveis socioeconômicas, demográficas, clínicas e laboratoriais descritas no prontuário do participante. Serão incluídos todos prontuários dos participantes diagnosticados com SD e atendidos no Ambulatório de Pediatria do Hospital de Clínicas durante o período de 2014 a 2018. Serão excluídos os prontuários dos participantes que não apresentarem os dados registrados no prontuário, sendo os mesmos essenciais para a avaliação. Será utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliação da normalidade. As variáveis numéricas serão representadas pelas medidas de tendência central. Para as variáveis categóricas será utilizado o teste de t de Student e o teste de Mann-Whitney e para as variáveis contínuas o teste de Qui-quadrado e o Teste Exato de Fisher. Em todos os testes será dotado um nível de significância de 5%.

Objetivo da Pesquisa:

Nos termos do projeto:

Objetivo Primário:

Avaliar as alterações imunológicas dos pacientes com SD, que apresentam infecções de repetição atendidos durante o período de 2014 a 2018 no Ambulatório de Pediatria do Hospital de Clínicas de Uberlândia.

Objetivo Secundário:

Avaliar e descrever as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de pacientes com SD;

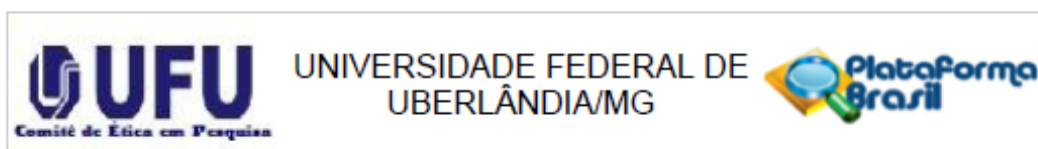
Avaliar o perfil da resposta imunológica de crianças com SD;

Associar alterações da resposta imunológica com infecção de repetição em crianças com SD.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Nos termos do projeto:

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
 Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
 UF: MG Município: UBERLÂNDIA
 Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 2.851.425

Riscos:

A utilização de dados dos prontuários dos participantes da pesquisa não lhes acarretará nenhum ônus quanto a sua integridade física, mental, moral e social. O único risco ao qual o participante está exposto é sua identificação, assim a equipe executora se compromete a respeitar as Resoluções Nº.466, de 12 de dezembro de 2012, e Nº. 510 de 7 de abril de 2016, do Conselho Nacional de Saúde, mantendo o sigilo absoluto da identidade dos mesmos. Para proteger os participantes do estudo, eles não serão identificados na ficha com uma identificação alfanumérica.

Benefícios:

A realização deste trabalho permite reunir informações indispensáveis à necessidade de investigação do sistema imunológico de forma rotineira nos portadores de SD, bem como colaborar com uma melhor assistência, além de contribuir e direcionar a terapêutica dos mesmos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa pertinente e importante do ponto de vista acadêmico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados e adequados.

Recomendações:

Não há,

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências apontadas no parecer consubstanciado número 2.798.050, de 02 de Agosto de 2018, foram atendidas.

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

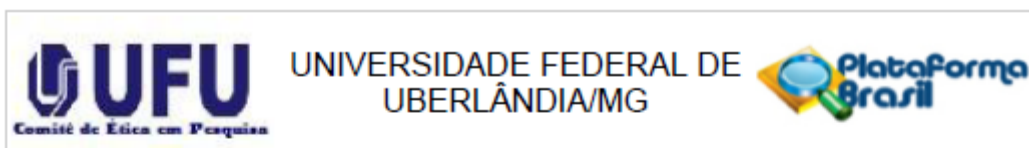
O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Data para entrega de Relatório Parcial ao CEP/UFU: Abril de 2019.

Data para entrega de Relatório Parcial ao CEP/UFU: Abril de 2020.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
 Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
 UF: MG Município: UBERLÂNDIA
 Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 2.851.425

Data para entrega de Relatório Final ao CEP/UFU: Abril de 2021.

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 466/12, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução CNS 466/12, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Orientações ao pesquisador :

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma via original do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS 466/12), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 466/12). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.e).

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
 Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
 UF: MG Município: UBERLÂNDIA
 Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 2.851.425

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1153902.pdf	16/08/2018 13:32:22		Aceito
Outros	Cartaresposta.pdf	16/08/2018 13:31:42	KAMILA ROSA MARTINS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Modelo_TCLE_responsavel.doc	03/08/2018 12:31:41	KAMILA ROSA MARTINS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Modelo_Termo_ASSENTIMENTO_MENOR.doc	03/08/2018 12:31:24	KAMILA ROSA MARTINS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DE_PESQUISA.docx	03/08/2018 12:28:20	KAMILA ROSA MARTINS	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	02/07/2018 09:45:47	KAMILA ROSA MARTINS	Aceito
Outros	Ficha_de_coleta_de_dados.pdf	02/07/2018 09:44:37	KAMILA ROSA MARTINS	Aceito
Outros	Curriculolattes.docx	08/06/2018 10:35:04	KAMILA ROSA MARTINS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensatcle.pdf	07/06/2018 16:11:33	KAMILA ROSA MARTINS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	equipeexecutoraassinado.pdf	07/06/2018 16:03:22	KAMILA ROSA MARTINS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracaoinstituicao.pdf	07/06/2018 16:03:10	KAMILA ROSA MARTINS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
 Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
 UF: MG Município: UBERLÂNDIA
 Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: oep@propp.ufu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA/MG



Continuação do Parecer: 2.951.425

UBERLÂNDIA, 28 de Agosto de 2018

Assinado por:
Karine Rezende de Oliveira
(Coordenador)

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
UF: MG Município: UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br