

Curvas padrão pômdero-estatural de portadores
de Síndrome de Down procedentes da
região urbana da cidade de São Paulo

ZAN MUSTACCHI

Tese para obtenção do grau de
DOUTOR

Orientador:
Prof. Dr. DANIEL GIANNELLA NETO

São Paulo, 29/11/2002

ERRATAS

- Na **página 21** nas **linhas 10 a 13**, o texto “...anomalias do trato digestivo ocorrem em cerca de 3 a 7,5%, entre as quais doença celíaca (BONAMICO et al, 1986; SACHETTI et al, 1996; CARLSSON et al, 1998; NOT et al, 1998), megacólon (doença de Hirshprung)”, foi **retirado, modificado e inserido no texto do segundo parágrafo da página 22**, conforme próximo item (EM ANEXO COM CORREÇÃO).
- Já na **página 22**, das **linhas 11 a 14**, onde **lia-se** “Cerca de 3% a 7,5% apresentam atresia duodenal que em 65% dos casos se associa à obstrução jejunal ou ileal, podendo ocorrer também atresias digestivas altas com ou sem fístulas traqueo-esofagianas, Doença de Hirshprung (aganglionose em 2% de SD)...”, **lê-se** “Essas anomalias ocorrem em cerca de 3 a 7,5%, entre as quais doença celíaca (BONAMICO et al, 1996; SACHETTI et al, 1996; CARLSSON et al, 1998; NOT et al, 1998) e megacólon (doença de Hirshprung - aganglionose em 2% de SD) relacionam-se com síndromes de má absorção. Apresentam ainda atresia duodenal que em 65% dos casos associa-se à obstrução jejunal ou ileal, podendo ocorrer

também atresias digestivas altas com ou sem fístulas traqueo-esofagianas...” (EM ANEXO COM CORREÇÃO).

- Na **página 32, linha 20**, onde **lia-se** “1.6.1...”, **lê-se** “1.6.2.1” (EM ANEXO COM CORREÇÃO).

- Na **página 40, linha 7**, onde **lia-se** “...(ROBINSON, 1999; DIETZ, 1983)...”, **lê-se** “...(DIETZ, 1983; ROBINSON, 1999)...” (EM ANEXO COM CORREÇÃO).

- Na **página 52, linha 11**, onde **lia-se** “...2.543 (61,2%)...”, **lê-se** “...3.317 (82,5%)...” (EM ANEXO COM CORREÇÃO).

- Na **página 60, linha 20**, onde **lia-se** “...*Cardíaca*...”, **lê-se** “...Cardíaca...” (EM ANEXO COM CORREÇÃO).

- Na **página 90, Figura 4**, na legenda há a descrição da linha tracejada F, mas não aparece a linha na figura (EM ANEXO COM CORREÇÃO).

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Programa de Pós-Graduação em Farmácia
Área de Análises Clínicas

Curvas padrão pômdero-estatural de portadores
de Síndrome de Down procedentes da
região urbana da cidade de São Paulo

ZAN MUSTACCHI

Tese para obtenção do grau de
DOUTOR

Orientador:
Prof. Dr. DANIEL GIANNELLA NETO

SÃO PAULO

2002

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Programa de Pós-Graduação em Farmácia
Área de Análises Clínicas

**Curvas padrão pômdero-estatural de portadores
de Síndrome de Down procedentes da
região urbana da cidade de São Paulo**

ZAN MUSTACCHI

**Tese para obtenção do grau de
DOUTOR**

Orientador:
Prof. Dr. DANIEL GIANNELLA NETO

SÃO PAULO

2002

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Mustacchi, Zan
M991c **Curvas padrão pondero-estatural de portadores de síndrome
de Down procedentes da região urbana da cidade de São Paulo.**
/ Zan Mustacchi. -- São Paulo, 2002.
192p.

Tese (doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo. Departamento de Análises Clínicas e
Toxicológicas.

Orientador: Gianella-Neto, Daniel

1. Síndrome de Down 2. Antropometria 3. Biometria
I. T. II. Gianella-Neto, Daniel.

616.858842 CDD

Zan Mustacchi

**Curvas padrão pôndero-estatural de portadores
de Síndrome de Down procedentes da
região urbana da cidade de São Paulo**

Comissão Julgadora

**DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE
DOUTOR**

Prof. Dr. Daniel Giannella Neto
Orientador/Presidente

Prof. Dr. Profa. Dra. Ana Campa
1º. Examinador

Prof. Dr. Profa. Dra. Chong Ae Kim
2º. Examinador

Profa. Dra. Vera Lucia Jornada Krebs
3º. Examinador

Profa Dra. Maria Rita Passos Bueno
4º. Examinador

SÃO PAULO, 29/11/2002

“O homem observa muito o que recebe da sociedade, mas não o que dá à sociedade e esta é composta por muitos indivíduos, que pensam da mesma maneira.

Por isso, a sociedade está sempre em falta.

Os indivíduos nunca dão à sociedade tanto quanto dela tiram”

*Dedico esta obra a todos que realmente acreditam na
educação médica, na singularidade de cada criança e nas
particularidades ambientais e culturais que caracterizam a
diversidade do povo brasileiro.*

Zan Mustacchi

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Daniel Giannella Neto (Professor Livre Docente da Disciplina de Endocrinologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP; Responsável pela Equipe Médica de Diabetes do Hospital das Clínicas da FMUSP; Responsável-Substituto pelo Laboratório de Endocrinologia Celular e Molecular, LIM/25, da FMUSP) por ensinar-me a refletir com objetividade e racionalidade, sem, contudo, interferir em minha liberdade de expressão, como amigo exigente e professor capaz de apoiar minha metodologia de trabalho científico, pela sua franqueza e pela confiança que delegou ao meu trabalho.

À Dra. Rosalba de Carvalho Mustacchi, pelo incentivo profissional e pessoal, principalmente nos mais difíceis momentos de trabalho como Médica Pediatra da Equipe de Genética do Hospital Infantil Darcy Vargas (HIDV).

Aos pais e responsáveis dos pacientes do Hospital Infantil Darcy Vargas (HIDV) e do Centro de Estudos e Pesquisas Clínicas de São Paulo (CEPEC-SP) por compreenderem e colaborarem no objetivo deste trabalho.

Aos meus pacientes, por aceitarem e acreditarem no profissional e amigo que os examina, possibilitando a realização deste.

À Equipe de Enfermagem do HIDV – UGA III, pelos especiais cuidados com os nossos pacientes.

Aos Médicos da Equipe Multidisciplinar e à Diretoria do HIDV, pela forma com que vêm atendendo, apoiando nosso trabalho e cuidando de nossos pacientes.

À Profa. Dra. Rita de Cassia Stocco dos Santos (Mestra e Doutora em Genética Humana pelo Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo; Especialista em Biologia Molecular e Genética Humana pela Wayne State University Detroit – EUA; Pesquisadora Científica Nível VI da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo - Instituto Butantan), orientadora de minha Tese de Mestrado, que compreendeu minhas dificuldades e incentivou-me incontestavelmente na realização deste trabalho.

À Equipe Técnica do CEPEC-SP: Profa. Dra. Suelly Cecilia Oliven Limongi (Professora Livre Docente do Departamento de Fisioterapia/Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional de Medicina da USP; Mestra em Lingüística Aplicada pela PUC de São Paulo; Doutora em Psicologia Social pelo Instituto de Psicologia da USP); Dra. Cristina Hamamura (Professora Assistente do Curso de Fisioterapia da Universidade Cidade de São Paulo – UNICID; Fisioterapeuta do CEPEC-SP); Profa. Dra. Rosângela Viana Andrade (Fonoaudióloga junto ao Corpo Docente do Curso

de Fonoaudiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP; Fonoaudióloga do CEPEC-SP); Profa. Dra. Vânia de Fátima Tonetto Fernandes (Mestra em Endocrinologia pela Escola Paulista de Medicina; Chefe do Serviço de Endocrinologia do HIDV; Endocrinologista do CEPEC-SP).

À minha Secretária e Administradora do CEPEC-SP Maria Marluce de Carvalho Martins Castromil, pelo apoio, paciência, dedicação e tolerabilidade nos meus momentos intempestivos, pela digitação e diagramação deste trabalho, sendo meu real braço direito, colaborando com carinho e atenção, tendo tido o apoio da Secretária Márcia Santana de Souza.

À minha Assistente de Enfermagem do CEPEC-SP Ameli Richter Venturole, pelos especiais cuidados e atenção para com os pais e com os nossos pacientes.

À Dra. Vânia Aparecida Baltieri Bergantin, Médica Pediatra e minha Assistente tanto no HIDV, quanto no CEPEC-SP, que não mediu esforços na revisão bibliográfica e no controle dos dados biométricos colhidos para esta tese, tendo uma constante e paralela ajuda do Biólogo Sami Karlic.

Aos dinâmicos Designers Gráficos Ricardo Romin e Henrique Miranda Natalino pelos gráficos e pela elaboração da apresentação dinâmica desta tese.

Às minhas filhas Fernanda de Carvalho Mustacchi e Roberta de Carvalho Mustacchi, por mais uma vez entenderem a importância deste trabalho para minha pessoa, compreendendo meus limites, meu entusiasmo, ocultando minhas falhas e minhas ausências para com elas.

À Sra. Rachel Lena Mustacchi e Sr. Edouard Jacques Mustacchi, pelo eterno apoio e paciência que tiveram, dirigindo essa caminhada, orientando meus principais padrões éticos e morais com a clara singularidade de serem 'meus pais'.

E mais uma vez àquela que, além de ter me dado o que tenho de mais sagrado (nossas filhas), soube me apoiar, organizar, limitar, acreditar, lapidando passos profissionais e muitas vezes substituindo-me no âmbito familiar e principalmente no profissional, minha amiga e esposa Rosalba de Carvalho Mustacchi.

ÍNDICE

Abreviaturas	
Preâmbulo	
1- INTRODUÇÃO.....	1
1.1- Histórico.....	10
1.2- Epidemiologia da Síndrome de Down.....	10
1.3- Aspectos Genéticos da Síndrome de Down.....	12
1.4- Diagnóstico da Síndrome de Down.....	14
1.4.1- Diagnóstico Pré-natal.....	14
1.5- Aspectos Específicos na Conduta da Síndrome de Down.....	16
1.6- Principais variantes que comprometem o crescimento na infância.....	24
1.6.1- Condição Nutricional – Método Antropométrico.....	26
1.6.2- Fatores Genéticos e Obesidade Infantil.....	31
1.6.2.1- Etiologia da Obesidade Infantil.....	32
1.6.2.2- Genética e Peso de Nascimento.....	33
1.6.2.3- O “Tracking” (seguimento) da Obesidade, da Infância à Idade Adulta.....	34
1.6.2.4- A Obesidade na Criança e a Influência Familiar.....	34
1.6.2.4.a) Estudos de Famílias.....	35
1.6.2.4.b) Estudos sobre Gêmeos e Crianças Adotadas.....	36
1.6.2.5- Distúrbios Mendelianos e Mutações de um Único Gene.....	37
1.6.2.6- Análise Genética dos Fenótipos da Obesidade.....	38
1.6.2.6.a) Locus de Traços Quantitativos (QTL= <i>quantitative trait locus</i>).....	39
1.6.3- Influência dos Fatores Ambientais Domésticos no Desenvolvimento da Obesidade Infantil.....	40

1.6.3.1- Fatores Socioeconômicos que Influenciam a Obesidade Infantil.....	40
1.6.3.2- Consumo de Alimentos e Hábitos Alimentares	41
1.6.3.2.a) Disponibilidade de Alimentos.....	42
1.6.3.2.b) Preferências Alimentares e Práticas Alimentares na Infância.....	42
1.6.3.2.c) O Ambiente de Aprendizado Social....	42
1.6.3.3- Atividade Física.....	43
1.6.4- Determinantes de Padrões Populacionais – Parâmetros de Atenção Preventiva.....	43
1.6.5- Idade gestacional.....	43
1.6.6- Doenças cardíacas.....	44
1.6.7- Herança genética de tamanho.....	44
2-OBJETIVO.....	46
3- CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	47
3.1- Determinação Quantitativa de tiroxina total (T ₄), tiroxina livre (T ₄ L), triiodotironina (T ₃) e tireotropina (TSH).....	54
3.2- Estudo Citogenético.....	56
3.3- Avaliação Imunológica Bioquímica.....	58
3.4- Investigação Cardíaca Morfofisiológica por Ecocardiografia.....	60
3.5- Métodos Estatísticos.....	62
3.6- Levantamento Bibliográfico.....	63
4- RESULTADOS.....	64
5- DISCUSSÃO.....	67
5.1- Uso das Tabelas de Crescimento.....	79
6- CONCLUSÃO.....	82
7- RESUMO.....	84
8- SUMMARY.....	85
9- FIGURAS.....	86
10-TABELAS.....	133
11- APÊNDICES.....	140
12- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	160

ABREVIATURAS

ANS: Ácido 8-anilino-1-naftaleno sulfônico

CEPEC-SP: Centro de Estudos e Pesquisas Clínicas de São Paulo

CIA: Comunicação interatrial

CIV: Comunicação interventricular

CPCg: Cardiopatia congênita

CV: Coeficiente de variação

DP: Desvio-padrão

HIDV: Hospital Infantil Darcy Vargas

Ig: Imunoglobulinas

INF γ : Interferon- γ

NCHS *National Center for Health Statistics*

OAVC: Defeito do canal atrioventricular (*ostium-atrio-ventricularis comunis*)

PC: Perímetro cefálico

PCA: Persistência do canal arterial

SD: **SÍNDROME DE DOWN**

SOD1: Superoxidesmutase cobre-zinco

T₃: Triiodotironina

T₄: Tetraiodotironina-tiroxina

TBG: *Tiroxin-binding-globulina* (tireoglobulina)

TBPA: **Tiroxin-binding-prealbumina**

TRH: Fator liberador de TSH

TSH: Hormônio tireoestimulante

PREÂMBULO

Nascem a cada ano cerca de três milhões de brasileiros, dos quais oito mil são portadores de síndrome de Down (SD), segundo estimativa baseada em dados censitários referentes à frequência e prolificidade das mulheres de cada classe etária em nossa população. No Brasil a cada minuto nascem 100 crianças das quais 20% morrem no primeiro ano de vida, 70% dos sobreviventes não terão assistência médica e serão mal nutridos, estes por sua vez estarão sujeitos a danos físicos e mentais. A fome e a falta da educação produzem a miséria social, que traz em seu topo a deficiência (MUSTACCHI & ROZONE, 1990).

Várias são as determinantes que comprometem o desenvolvimento pôndero-estatural. Estas dividem-se em dois principais grupos de etiologia: congênita e ambiental. Dentre as causas congênitas, as alterações cromossômicas, tanto estruturais como numéricas, são as mais facilmente reconhecidas. E particularmente, por sua frequência, a SD é a mais reconhecida.

Às múltiplas síndromes de herança Mendeliana e poligênica também competem com alterações do desenvolvimento, sendo estas encontradas com associações a malformações isoladas dos grandes sistemas morfo-funcionais (SNYDER et al, 1977; FALKNER & TANNER, 1986).

A definição e o delineamento dos padrões de crescimento requerem métodos precisos de medidas e sistema de registros confiáveis

representativos de uma dada população, considerando condições adequadas, distinguidas as diferenças biológicas próprias de cada população (HALL et al, 1995).

1- INTRODUÇÃO

O crescimento físico é um dos mais importantes indicadores da saúde da criança. Para sua avaliação adequada, utilizam-se gráficos padronizados de crescimento baseados em amostra representativamente igual ou semelhante à população da qual advém o propósito (OPITZ et al, 1985).

A expectativa do desenvolvimento do corpo humano envolve uma variável específica dependente da idade e da antropometria, que podem sofrer mudanças dramáticas desde o período fetal até o término da adolescência por várias interações entre a genética, hormônios e fatores ambientais. O uso da antropometria na descrição e análise de variações normais e anormais nas dimensões do corpo humano tem uma longa história na antropologia e medicina (MARCONDES, 1970; HALL et al, 1995).

Durante os anos 70 e 80, os métodos antropométricos começaram a ser usados com maior frequência para ajudar na caracterização de muitas doenças cromossômicas monogênicas. Descrições antropométricas abrangentes se tornaram disponíveis para muitas situações para as quais não havia dados suficientes. Foram desenvolvidos padrões para diversas doenças baseados na avaliação do incremento estatural, ponderal e perímetro cefálico (PC) das crianças afetadas em comparação aos observados em um grupo de crianças afetadas com as mesmas anomalias. A antropologia física contribuiu em muito no desenvolvimento do conhecimento no âmbito da antropometria das doenças genéticas. WARD &

MEANEY (1984) apresentaram exemplos desta união de esforços na aplicação da antropometria e taxonomia numérica a dois problemas centrais na genética clínica: diagnóstico e classificação da síndrome. Numa revisão recente sobre aplicações clínicas da antropologia física, ROBINOW (1982) reconheceu os aspectos morfológicos da clínica genética e a necessidade de pesquisas adicionais em dismorfologia por parte de clínicos e antropologistas físicos. De acordo com OPITZ et al (1985), a análise do crescimento representa um dos mais importantes avanços metodológicos na clínica genética e deveria ser aplicada com maior frequência e melhor perícia, determinando novos parâmetros na facilitação de diagnóstico.

São escassos os relatos referentes a anomalias genéticas para as quais estejam disponíveis dados antropométricos. Os dados existentes referem-se a um pequeno número de síndromes clínico-genéticas (GARN, 1955; STENGEL et al, 1984; GARN et al, 1985). Embora se possa encontrar listas parciais em SMITH, 1982 e HALL, 1995, não existe uma lista abrangente de dados antropométricos normativos para avaliação de desarranjos morfológicos. De acordo com FEINGOLD (1983), as medidas de variáveis antropométricas são importantes para a descrição de características clínicas anormais e fontes apropriadas sobre dados normativos devem estar disponíveis para uso clínico (SIVAN et al, 1982, 1983 e 1984).

Para um adequado acompanhamento do crescimento são necessárias avaliações de peso e estatura, utilizando-se gráficos provenientes de estudos longitudinais, visto que estes diferem dos estudos

transversais e não geram distorções, propiciando curvas-padrão idênticas a curvas individuais. Em um estudo longitudinal, também chamado de vertical, os indivíduos analisado são acompanhados e medidos periodicamente durante todo o seu crescimento, obtendo-se assim uma série de curvas individuais completas (JOHNSTON, 1980; MARQUES et al, 1982; MARCONDES, 1989).

Este tipo de estudo é, evidentemente, muito mais difícil de realizar do que um estudo transversal, pois exige uma garantia de continuidade, restrição das variações pessoais de medida, que são expressas e garantidas pela ausência das mudanças dos recursos humanos e a motivação das famílias, cujos pacientes são incluídos no estudo. É quase impossível que todos os indivíduos da mostra inicial do estudo cheguem ao seu fim e as taxas de abandono são imprevisíveis (FALKNER, 1966).

A antropometria tornou-se uma ferramenta científica valiosa em 5 áreas da genética clínica, a saber: nosologia; variação humana; etiologia e patogênese; diagnóstico e prognóstico; e tratamento. O sucesso destes esforços atribui-se em parte ao poderoso conjunto de métodos de análise de variáveis múltiplas. MERYASH et al (1984) destaca que "a relação entre as várias medições físicas num mesmo indivíduo pode ser mais importante do que as dimensões absolutas na produção da aparência característica associada a uma síndrome genética".

A inexistência de gráficos e tabelas de variáveis antropométricas de indivíduos com Síndrome de Down (SD) selecionados na população

brasileira dificulta sobremaneira a caracterização clínica e avaliação do desenvolvimento pômdero-estatural destes pacientes.

Os dados antropométricos norte-americanos disponíveis em curvas pômdero-estaturais construídas com dados transversais (CRONK et al, 1988; TASAKI & LAZARINE et al, 1992) são considerados impróprios para o uso clínico em nosso meio, porquanto expressam a influência dos fatores ambientais determinantes genéticos daquela população.

No *Children's Hospital of Boston* foram avaliados fatores determinantes sobre o potencial de crescimento infantil da SD, incluindo: idade gestacional no nascimento, presença de doenças cardíacas congênitas significativas e herança genética para tamanho do corpo (CRONK, 1978; CRONK & PUESCHEL, 1984).

Ademais, poucos estudos avaliaram diretamente o comprimento ao nascer de grande amostra de crianças com SD e a análise dos resultados de estudos que incluem apenas pequeno número de recém-nascidos é pouco confiável.

Por exemplo, ROCHE (1965) examinou dados de estudos anteriores de BRONSSEAU & BRAINERD (1928), BENDA (1946) e OSTER (1953) e sugeriu que o comprimento dos portadores da SD ao nascer estava bem abaixo dos valores normais.

Mas o número total de crianças no conjunto de amostras era inferior a 30, e algumas crianças da amostra de OSTER (1953) eram natimortos. Usando dados das mesmas amostras avaliadas por PUESCHEL et al (1976), CRONK & PUESCHEL (1984) observaram que a média do

comprimento ao nascer apresentada nos registros hospitalares de nascimentos estavam inferiores ao comprimento dos bebês 'normais' (48,9 cm para crianças com SD contra 50 cm para crianças normais). Quando, entretanto, excluiu-se do grupo as crianças com SD cuja idade gestacional era inferior a 38 semanas, deixou de haver diferença de tamanho.

Os estudos anteriores associaram claramente a pequena estatura à SD. A natureza do déficit do crescimento pós-natal na primeira infância e na fase infantil não foi bem compreendida até os anos 70 e 80, quando tornaram-se disponíveis dados longitudinais em crianças educadas em seu ambiente familiar. De fato, dados longitudinais adequados para a infância e adolescência são escassos.

Admite-se que a média da estatura dos indivíduos com SD na idade adulta é reduzida em aproximadamente dois desvios padrão (i.e., é menor que o quinto percentil) (BENDA, 1939 e 1969; DUTTON, 1958; GUSTAVSON, 1964; OSTER, 1953; RARICK & SEEFELDT, 1974; ROCHE, 1965). Os estudos anteriores com indivíduos vivendo em instituições sugeriram que o maior déficit de crescimento ocorre nos primeiros anos de vida. BENDA (1939) afirmou que o crescimento era menor que o normal durante os primeiros anos e normal a partir do 8 anos. DUTTON (1958) estimou a curva de crescimento para meninos com SD, de 6-18 anos, por computar a porcentagem da estatura média do adulto padrão para cada idade. Ele concluiu que o progresso do crescimento durante todo o período estudado era semelhante ao dos meninos normais, corroborando as afirmações de BENDA (1939). GUSTAVSON (1964) e ROCHE (1965)

avaliaram o número médio de desvios padrão abaixo da média para vários grupos de idade de indivíduos com SD. Em geral, estes dados indicaram déficits de aproximadamente -2 DP (menor que o quinto percentil) para dois anos de idade, com déficits variáveis de mais de -4 DP entre dois anos e a idade adulta. ROCHE (1965) não encontrou diferenças no grau de déficit entre os sexos em sua amostra. Ademais, observou-se grande variação no tamanho das amostras da população de indivíduos com SD do que para seus controles “normais”.

ROCHE (1965) e RARICK & SEEFELDT (1974) também analisaram registros seriais detalhando o período de 10 a 18 anos de idade. ROCHE (1965) observou que a maioria dos indivíduos (36 de 41) de sua amostra experimentou aumento súbito na velocidade de crescimento (< 5 cm/ano) na adolescência. Os valores máximos de crescimento variaram de 5 cm para cerca de 13 cm por ano, o que é semelhante ao normal e estes crescimentos súbitos ocorreram em idades bastante semelhantes às dos adolescentes “normais”. Interrupção no crescimento em altura nas amostras de ROCHE (1965) ocorreu significativamente mais cedo do que em adolescentes “normais” (15,5 anos, faixa 13,9–18,0 anos em meninos; 14,3 anos, faixa 12,2–14,0 anos em meninas). A idade óssea no período de interrupção de crescimento não estava compatível com a maturação. RARICK & SEEFELDT (1974) observaram que os indivíduos de sua amostra apresentavam estatura 2 DP abaixo da média para 10 anos de idade, com poucos indivíduos dentro da faixa normal. Este grupo apresentava maior variabilidade na estatura que os adolescentes “normais”. A velocidade de

crescimento durante o período de observação diferiu apenas discretamente do normal (aproximadamente 0,5 cm/ano menos).

O estudo longitudinal de crianças com SD realizado no *Children's Hospital of Boston*, 1970-1976, consistiu de uma amostra de 10 crianças vivendo em ambiente familiar desde recém-nascidos até a idade de 3 anos (alguns até a idade de 7 anos) com avaliação de medidas antropométricas em intervalos de 3 a 6 meses até completarem 3 anos de idade e, a partir daí, anualmente (CRONK, 1978; CRONK & PUESCHEL, 1984; PUESCHEL, 1984). As médias da estatura para crianças "normais" e para crianças com SD parecem ser semelhantes até aproximadamente 11 ou 12 anos de idade em meninos. Depois desta idade a distância entre as curvas das crianças "normais" e com SD é maior.

Um subgrupo de crianças do estudo do *Children's Hospital of Boston* foram intermitentemente monitoradas durante a infância. O número de crianças com SD observadas variou 43 crianças aos 4 anos para apenas 5 crianças aos 10 anos de idade. Havendo erros que mostram o desvio padrão para este grupo de referência. Tanto para a SD como para a amostragem de referência quando os valores médios para os dois sexos foram combinados. Estas observações estão de acordo com as pseudo-velocidades extraídas do estudo de CRONK et al (1988) e reforçam a constatação de que o crescimento através da fase média da infância é lento em crianças com SD. Isto foi corroborado pela observação de RARICK e colaboradores (1975) de que o componente pré-puberal da curva de crescimento ajustado usando-se a função logística dupla contribuiu de forma importante para a diferença

entre a altura final da criança com SD em sua amostra quando comparado com os controles "normais".

RARICK & SEEFELDT (1974) puderam demonstrar menor crescimento no período de 10-18 anos dos indivíduos com SD quando comparado ao controle normal. Estes autores relataram que o crescimento de meninos com SD foi menor do que em adolescentes "normais" durante este intervalo de idade, enquanto que o crescimento durante este período não foi diferente dos "normais" do grupo controle. Quando subdividiram o período em outros dois menores (10-14 e 14-18 anos), estes autores observaram que ao fim da puberdade, meninas com SD de fato tinham um crescimento significativamente maior do que as meninas "normais", sugerindo a ocorrência de um crescimento súbito puberal tardio em meninas. As análises subseqüentes sugeriram que crescimento tardio continuado ocorria no segmento superior (como medido por altura em posição sentada). Não havia, porém, um paralelo para os meninos.

A velocidade de crescimento em altura anual máxima foi de 7,83 cm para os meninos com SD (comparados com 9,14 cm para meninos "normais") e 6,61 cm para meninas (comparado com 7,83 cm para meninas "normais"). A idade do máximo crescimento foi semelhante em adolescentes com SD (11,8 anos para meninas e 13,79 anos para meninos) e adolescentes "normais" (12 anos para meninas e 14 anos para meninos). Porém, análises usando curvas logísticas duplas ajustadas para a SD e para os dados de controle indicavam que, em média, o crescimento súbito para ambos os sexos com SD ocorria um ano mais tarde do que para

adolescentes "normais" (RARICK et al, 1975). Usando dados sobre volume de água corporal medida por análise de diluição de óxido de deutério, CULLEY e colaboradores (1974) determinaram que meninos com SD começam seus crescimentos súbitos a uma média de altura inferior à dos meninos "normais".

Várias curvas de crescimento específicas foram desenvolvidas para crianças americanas com SD (CRONK et al, 1988; HALL, 1995). Os méritos deste enfoque para classificação de síndrome (WARD & MEANEY, 1984; PREUS, 1985) e diagnóstico (PREUS & FRASER, 1976) são exemplificados por PREUS em seus estudos sobre as síndromes de: Williams (MEANEY & FARRER, 1986); Noonan (RANKE et al, 1988; WITT et al, 1986); de Lange (PREUS & FRASER, 1976; PREUS & REX, 1983); Down (PREUS & FRASER, 1976; REX & PREUS, 1982); del(4p) (PREUS et al, 1985); Osteogênese Imperfeita por WARD & MEANEY (1984); displasia diastrófica; displasia espôndilo-epifisária congênita e pseudo-acondroplasia (HORTON et al, 1982); acondroplasia (HORTON et al, 1977 e HORTON et al 1978).

Análise de variáveis múltiplas facilitou grandemente a avaliação e interpretação de dados antropométricos. Por exemplo, o propósito da análise de aglomerações é posicionar os objetos em grupos ou aglomerações sugeridas pelos dados, *a priori* não definidos, de forma tal que os objetos em um dado grupo sejam de alguma forma similares um ao outro (STENGEL-RUTKOWSKI et al, 1984).

1.1- Histórico

Em 1773, um quadro intitulado “Lady Cockburn y sus hijos”, pintado por Sir Joshua Reynolds, retratava uma criança cujos traços faciais esboçavam características típicas do fenótipo facial dos portadores da SD.

Em 1838, Juan Esquirol descreveu um presumível caso de SD. Em 1846, Seguin relata uma criança provavelmente portadora de SD, definindo-a como portadora de “idiotia furfurácea”. Em seguida Duncan em 1866, descreve uma criança do sexo feminino com cabeça pequena, rosto arredondado, olhos inclinados, língua protusa e com vocabulário reduzido (PUESCHEL, 1991). Naquele mesmo ano, John Langdon Down em sua monografia intitulada *Observations on an Ethnic Classification of idiots* (DOWN, 1866) descreve detalhadamente as principais características clínicas da SD. Foi Jerome Lejeune (LEJEUNE et al, 1959) que propõe o epônimo “Síndrome de Down” ao determinar a etiologia do então denominado mongolismo à trissomia do cromossomo 21. Concomitantemente, representantes da República Mongólica recorrem à Organização Mundial de Saúde (OMS) para que seja abolido o termo “mongol” por ser considerado pejorativo.

1.2- Epidemiologia da Síndrome de Down

De acordo com a OMS, 10% da população mundial em 1985 apresentava alguma deficiência, 50% destes apresentavam deficiência

mental, 20% deficiência física, 13% deficiência auditiva, 7% deficiência visual e 10% deficiências múltiplas (ALBANO, 2000).

Segundo MULLER & YOUNG (1995) cerca de 50% dos fetos portadores de cromossomopatias são abortados espontaneamente, sendo 25% desses certamente portadores de trissomias.

A SD é a principal causa geneticamente determinada de comprometimento intelectual, cuja incidência varia entre 1/600 ou 800 nascimentos (HOOK, 1981) e 1/700 nascidos vivos (SCRIVER et al, 1989); havendo correlação direta evidente entre a idade materna avançada e o risco para o nascimento de uma criança portadora desta síndrome (PENROSE, 1933; BERTOLINI et al, 1991). O mesmo acontecendo nos diagnósticos pré-natais por amniocentese (NYBERG & CHRANE, 1990). Contudo, há também um aumento da frequência em mães muito jovens, provavelmente relacionado à maior prolificidade nesta faixa etária (LEISTI et al, 1985; SELIKOWITZ, 1990).

Há uma dificuldade epidemiológica vinculada a imprecisa determinação do diagnóstico de SD ao nascimento (VENTERS, 1976; THULINE, 1987).

O fato da melhor atenção aos cuidados primários dos portadores da SD propiciou um progressivo aumento na expectativa de vida destas pessoas (BAIRD & SADOVNICK, 1989; MCGROTHER & MARSHALL, 1990).

1.3- Aspectos Genéticos da Síndrome de Down

A “trissomia simples” do cromossomo 21 é a causa mais freqüente da SD (95% dos casos) por não-disjunção (fenômeno em que não ocorre a segregação dos cromossomos homólogos na primeira divisão meiótica, ou das duas cromátides irmãs na segunda divisão meiótica ou mitose) durante a meiose, na formação dos gametas (KORENBERG, 1991). A translocação parcial ou total do cromossomo 21 corresponde a 3% das situações da SD, sendo mais comuns a translocação para os cromossomos 14 e 15 e menos freqüentemente para o próprio 21. O mosaicismo corresponde a 2% do total de portadores da SD (FLÓREZ et al, 1997). O diagnóstico da alteração genética do portador da síndrome tem importância para o aconselhamento genético, determinando o risco de recorrência que é em torno de 1% para as trissomias simples e maior no caso de translocação (BERTOLINI et al, 1991). Em especial a translocação Robertsoniana 21q21q é a mais rara e ocorre quando o cromossomo translocado é o próprio 21 equilibrado em um dos genitores e, nessa situação, sua prole sempre apresentará uma translocação 21/21. A análise de polimorfismo do DNA de portadores de SD, nos casos *de novo*, supostos de translocação 21/21, foi caracterizada pela presença do isocromossomo i(21q) e não por translocações Robertsonianas. Tendo sido definido que a translocação 21q21q originou-se de um isocromossomo, com dois braços longos do cromossomo 21 (GRASSO, 1989; ANTONARAKIS, 1990).

Recentemente, vários modelos de camundongos foram identificados e produzidos, dando oportunidade a uma melhor interpretação e viabilização dos processos que envolvem o conhecimento da expressão dos genes responsáveis pela SD. Um destes genes DSC1 (*Down Syndrome Candidate 1*) foi considerado como envolvido na expressão do desenvolvimento fetal por estar implicado na patogênese do comprometimento intelectual e cardíaco dos portadores de SD (PATTERSON et al, 1993; FLÓREZ, J. et al, 1997).

Dos modelos animais para experimentos o primeiro descrito foi o MMU16, camundongo portador da trissomia do cromossomo 16 que em sua porção distal e equivalente ao braço longo congrega uma seqüência gênica idêntica à existente na porção distal do braço longo (q) do cromossomo 21 humano. Neste cromossomo 16 existem, entretanto, genes que estão aparentemente repetidos no cromossomo 10 e 17 do mesmo camundongo, como também, dos cromossomos humanos 16, 22 e 3 (LU et al, 2000).

A segunda modalidade de camundongos que despertou grande interesse foi os transgênicos que contém seguimentos cromossômicos mais amplos (do tamanho de várias megabases), que tem sido clonados em cromossomos artificiais de leveduras (YAC, *Yeast Artificial Chromosomes*). Mediante técnicas especiais tem-se conseguido produzir camundongos transgênicos que contém um YAC humano de 650 kb, no qual encontra-se o gene AD1 (proteína precursora amilóide: APP) completo de 400 kb pertencente ao cromossomo 21 humano; este último gene está intimamente relacionado à indução da proteína β -amilóide e à doença de Alzheimer.

Outros dois loci determinados a partir dessa investigação técnica foram: ALS1 (esclerose lateral amiotrófica) e EPM1 (epilepsia mioclônica progressiva) (FLÓREZ et al, 1997; DETERA-WALDHEIGH et al, 1997; ONODERA & PATTERSON, 1997; LU et al, 2000).

A correlação genótipo/fenótipo foi facilitada pela identificação de genes em regiões deste cromossomo envolvidos na expressão do comprometimento intelectual, do risco de cardiopatias congênicas, leucemias e outras doenças (KOREMBERG, 1991; DAHAMANE et al, 1995; BROMAN et al, 1998).

O sequenciamento do DNA do cromossomo 21 humano revelou 225 genes conhecidos, 98 dos quais ainda não relacionados com as síndromes clínicas e 59 pseudogenes, envolvendo 108.965 bp (pares de bases) (SHIMIZU et al, 1995; NAGAMINE et al, 1997; KATSANIS et al, 1998; GARDINER & YASPO, 1998; HATTORI et al, 2000) (Apêndice 1). Enquanto que dos genes homólogos ao cromossomo 16 do camundongo foram identificados 77 até o ano 2000 e 138 até 2002 (11/04/2002) (NCBI, 2002) (Apêndice 2).

1.4- Diagnóstico da Síndrome de Down

1.4.1- Diagnóstico Pré-natal

Utilizando-se da análise da bioquímica sérica, da análise do líquido amniótico, de estudo citogenético, da genética molecular e do diagnóstico por imagem, a SD tem sido o acometimento genético que mais tem

contribuído para o desenvolvimento do diagnóstico pré-natal (DARNULE et al, 1990; KRONQUIST et al., 1990; PORSTMANN et al, 1991; CUCKLE, 1992; KNIGHT, 1992; KELLY et al, 1994; BOUÉ & MULLER, 1995; OURY, 1995; WALD, 1988 e 1996).

No período neonatal as dez principais características fenotípicas, que ocorrem em mais de 40% dos portadores da SD, são: face achatada; hiporreflexia de Moro; hipotonia; hiperflexibilidade articular; prega cutânea em região cervical posterior; fenda palpebral oblíqua; displasia da pelve; anormalidades em pavilhão auricular; displasia da falange média do 5º dedo; prega única palmar transversa (HALL, 1966).

A freqüência de sinais clínicos nas diferentes faixas etárias, de 15 dias a 1 ano, de 1 a 5 anos e acima de 5 anos, foram estudadas e observou-se que sinais como: hipotonia muscular, língua protusa, pele abundante no pescoço e diástase dos músculos retos do abdome se atenuaram ou tenderam a desaparecer (MUSTACCHI & ROZONE, 1990). Outros sinais tornam-se mais freqüentes com a idade, como língua fissurada, braquidactilia (mais evidente), fronte enrugada e pés pequenos (TURKEL, 1989; SCHWARTZMAN, 1999; PUESCHEL & BIER, 1992).

Os sinais que permanecem estáveis são os seguintes: fenda palpebral oblíqua, palato ogival, manchas de Brushfield (alterações multifocais de pigmentação na íris), orelhas displásicas, micropênis, criptorquidia e hipotonia, além dos sinais dermatoglíficos (palmares, plantares, digitais, prega palmar transversa única e sulco entre o hálux e o 2º artelho) que são determinados pelo índice de Walker (WALKER, 1958).

Observou-se também alterações dermatoglíficas específicas como indicadores em 95% dos pacientes com suspeita de SD, com 99% de confiabilidade (REX & PREUS, 1982).

1.5- Aspectos Específicos na Conduta da Síndrome de Down

Na SD há evidências de casos de hipoplasia pulmonar, hipertensão pulmonar primária ou secundária, hipoplasia do maciço facial (FISCHER-BRANDIES, 1988) e comprometimentos imunitários caracterizando a maior vulnerabilidade a infecções politópicas (SIEGEL, 1948; LEVIN et al, 1975; OSTER et al, 1975; EPSTEIN et al, 1980; NURMI et al, 1982; LEVIN, 1987; AVANZINI et al, 1988; LOCKITCH et al, 1989; COOLEY & GRAHANA, 1991).

Quanto à imunidade humoral, foram descritas alterações funcionais das células B, demonstrando que os níveis séricos de imunoglobulinas (Ig) são normais na primeira infância e os níveis de IgG e IgA encontram-se elevados, com redução de IgM na adolescência (BURGIO et al, 1975; BURGIO & UGAZIO, 1978; BURGIO et al, 1979 e 1983; TRINCADO et al, 1984; PHILIP et al, 1986; LOCKITCH et al, 1989). Havendo referências de que as subclasses do tipo IgG1 e IgG3 estão elevadas e IgG2 e IgG4 estão mais freqüentemente reduzidas no início da adolescência, entre 9 e 12 anos de idade (ANNERÉN et al, 1992). Na resposta da imunidade celular dos portadores de SD são descritos vários comprometimentos por anormalidades estruturais: do timo (LEVIN et al, 1979; TROISI et al, 1985);

da diferenciação dos linfócitos-T, prejudicando a imunocompetência para vírus, fungos, bactérias e síntese de anticorpo (MURPHY et al, 1995); da produção de interleucinas (GEREZ et al, 1991); e da resposta ao interferon- γ (INF γ) (SASAKI & OBARA, 1969; RIGAS et al, 1970; MURPHY et al, 1993; TORRE et al, 1995).

Os portadores da SD podem apresentar um aumento da frequência de patologias auto-imunes e dentre estas estão: doença celíaca; hipotireoidismo por tireoidite de Hashimoto; diabetes melito; disfunção adrenal; anemia perniciosa; e hepatite crônica ativa (BAXTER et al, 1975; LIVO & GREEN, 1977; RUCH et al, 1985; BETTERLE et al, 1987; KENNEDY et al, 1992; CASTRO et al, 1993; GEORGE et al, 1996). Tendo sido caracterizada a prevalência do hipotireoidismo subclínico entre 28% e 64% em pacientes com SD (BAXTER et al, 1975; FORT et al, 1981; KENNEDY et al, 1992).

Foram descritas na SD ocorrências precoces de acometimentos neoplásicos (LOCKITCK et al, 1987; NESPOLI et al, 1993; CUADRADO & BARRENA, 1996) e que o desenvolvimento de leucemias é 10 a 18 vezes maior nestas crianças, sendo causa importante de mortalidade entre 2 a 4 anos de idade (EVANS & STEWARD, 1972; FONG & BRODEUR, 1987; DRABKIN & ERICKSON, 1995).

Os portadores da SD nascem com cardiopatia congênita (CPCg) expressa na anatomia cardíaca em cerca de 40% dos casos (SILVA, 1990; MARINO, 1992). Uma em cada vinte crianças que nascem com defeito cardíaco tem trissomia do cromossomo 21, comparado com 0,3% do evento

em crianças sem cromossomopatia (SANTANA, 2000). A CPCg definida como defeito do canal atrioventricular (OAVC), comparece em 43%, a comunicação interventricular (CIV) em 32%, a comunicação interatrial (CIA) do tipo 'fossa oval' em 10%, a tetralogia de Fallot em 6% dos casos, persistência do canal arterial (PCA) em 5% e outros tipos de malformações menos freqüentes em 4% dos casos (MARINO, 1992; SANTANA, 2000). Observou-se uma forte associação entre CIV e a trissomia do cromossomo 21, o que não é observado em outras anormalidades cromossômicas. Fato este que levou à especulação de que alguma importante função no crescimento ou na aderência do coxim endocárdico fosse determinada por genes do cromossomo 21 com alteração de moléculas de adesão (SILVA, 1990; MARINO, 1992; O'SULLIVAN, 1994; SANTANA, 2000).

Distúrbios endócrino-metabólicos em mais que 50% dos casos foram descritos na SD (NALIN, 1975; HELD & MAHAN, 1978; HAMILL et al, 1979; MURDOCH, 1980; WARK et al, 1983; JARILLA et al, 1984; BLUMBERG & AVRUSKIN, 1987; GARRÉ et al, 1987; PEETERS & POON, 1987; LEJEUNE et al, 1988; ANNERÉN et al, 1989; STORM, 1990).

A alteração da função tireoideana poderia estar vinculada ao desenvolvimento anômalo da glândula, resultando em infiltrado linfocitário, inflamatório, sugestivo de tiroidite auto-imune (MUSTACCHI & ROZONE, 1990).

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

colaboradores evidenciam a freqüência de disfunções tireoideanas entre 2% a 63% nos indivíduos portadores de SD (PUESCHEL & BIER, 1992).

Por existir evidências de que o timo em SD tem uma involução vinculada ao zinco, Napolitano tentou correlacionar o hipotireoidismo à deficiência de zinco observada na população com SD por MILUNSKY, HACKLEY e ASTET (1970). Ocorre normalização do eixo hipofisário-tireoideano pela complementação de zinco nesta população de SD com hipotireoidismo (NAPOLITANO apud PUESCHEL & BIER, 1992).

Outras manifestações endocrinológicas estão vinculadas ao comprometimento da glândula pituitária apresentando alteração da secreção do hormônio de crescimento, deficiência adrenal em cerca de 50%, alterações vinculadas aos hormônios gonadais em 27% com criptorquidia e eixo hipofisário- gonadal normal. As mulheres apresentam ciclo menstrual regular, variando entre 22 e 33 dias com período menstrual por volta de 4 dias, havendo várias referências de fertilidade (PUESCHEL & BIER, 1992). Há evidências de hipomotilidade dos espermatozóides dos portadores da SD, havendo descrições com comprovação de fertilidade masculina nesses pacientes. Alguns países impõem uma histerectomia total nas adolescentes com SD, com o argumento de “prevenção” de asseio para os ciclos menstruais e que, na visão de alguns autores, agridem impunemente os direitos humanos (FLÓREZ et al, 1997; MUSTACCHI & PERES, 2000).

As evidências de manifestações de diabetes melito do tipo 1, doença de Graves, doença celíaca, falência adrenal, hipoparatiroidismo, hepatite crônica ativa, tireoidite de Hashimoto, tireoidite linfocítica crônica, “alopecia

areata” e vitiligo demonstram a maior predisposição dos portadores de SD aos acometimentos auto-ímmunes (ALBANO, 2000).

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

Estudos “post-mortem” enfatizam a ausência de ateromas e menor incidência de arteriosclerose em pacientes com SD em relação à população normal (PUESCHEL & BIER, 1992).

O encontro de baixa concentração de selênio em pacientes portadores de SD (NEVE et al, 1983) foi descrito como relacionado a alterações da atividade da glutathiona-peroxidase eritrocitária podendo, portanto, existir um vínculo com as propriedades nutricionais e antioxidantes eventualmente relacionados ao envelhecimento prematuro e quadros específicos de demência, motivo pelo qual ANNERÉN (1989) sugere suplementação de selênio nesses indivíduos. Além disso, STORM (1990)

descreve hipercarotenemia, correlacionada com proteção à agressão oxidativa as células em SD.

Por apresentarem massa corporal pequena e crescimento menor do que as crianças “normais”, os pacientes de SD requerem menos calorias e nutrientes para o seu metabolismo energético, ocorrendo obesidade em adolescentes quando consomem similar quantidade energética que uma criança “normal” na mesma faixa etária (HELD & MAHAN, 1978).

Alterações hematológicas mielodisplásicas na primeira infância e aumento da suscetibilidade à leucemia (LUBIN et al, 1992; VIDAL-TABOADA et al, 1998), bem como alterações megacariocíticas.

Policitemia (MILLER & COSGRIFF, 1983), macrocitose em 65% dos casos por deficiências vitamínicas principalmente relacionada aos folatos e anemias hemolíticas (LUBIN et al, 1992), aumento da concentração intra-eritrocitária da superóxido-dismutase cobre-zinco (SOD1) (PANTELAKIS et al, 1970), havendo relação desta enzima com a doença de Alzheimer (ANNERÉN et al, 1986; PERCY et al, 1990).

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

às custas da redução das ramificações sinápticas e não redução do número de neurônios (EPSTEIN, 1991; FLÓREZ, 1992).

Cerca de 50% dos portadores de SD apresentam algum tipo de obstrução de vias aéreas superiores. Em 90% deles, esta se associa a hipoxemia gerando desconforto e incoordenação dos movimentos respiratórios, podendo ocorrer completa obstrução alta, requerendo então intervenções (SOUTHALL et al, 1987; REY & BIRMAN, 1990).

As anomalias do trato digestivo da SD têm uma ocorrência importante. Essas anomalias ocorrem em cerca de 3 a 7,5%, entre as quais doença celíaca (BONAMICO et al, 1996; SACHETTI et al, 1996; CARLSSON et al, 1998; NOT et al, 1998) e megacólon (doença de Hirshprung - aganglionose em 2% de SD) relacionam-se com síndromes de má absorção. Apresentam ainda atresia duodenal que em 65% dos casos associa-se à obstrução jejunal ou ileal, podendo ocorrer também atresias digestivas altas com ou sem fístulas traqueo-esofagianas, ânus imperfurado, estenose do piloro, pâncreas anular, diafragma intraduodenal, vícios de rotação e colecistolitíase (PUESCHEL, 1991; MUSTACCHI, 1996; MUSTACCHI et al, 1999).

Sendo estes os mais importantes comprometimentos envolvidos no distúrbio do crescimento e pertinentes a associação com SD, os mesmos deverão ser excluídos com estudos laboratoriais em todos aqueles pacientes, cujo traçado antropométrico caracteriza desvios pôndero-estaturais. Apesar da literatura caracterizar claramente que os portadores da SD apresentam baixa estatura estaremos talvez permitindo questionar esta

afirmação quando excluimos os acometimentos adversos associados à trissomia do cromossomo 21.

Vários foram os protocolos sugeridos para o acompanhamento clínico do portador de SD, dentre estes, o protocolo de atendimento dos portadores de SD configurado pela experiência da prática clínica enfatiza os principais aspectos específicos pertinentes a esta cromossomopatia. A utilização de um protocolo de atendimento pode ser útil na conduta do paciente com SD. Abaixo estão relacionados os principais exames de um protocolo mínimo de atendimento que, em conformidade com a opinião de outros colegas especialistas, seus resultados poderiam auxiliar na conduta clínica específica na SD (MUSTACCHI, 1994):

- Eletrocardiograma;
- Ecodopplercardiografia bidimensional colorida;
- Raio-X de tórax;
- Ultrassom de abdômen global;
- Ultrassom de sistema nervoso central via fontanela;
- Fundoscopia e avaliação da acuidade visual;
- B.E.R.A. (Audiometria de Tronco Cerebral – acuidade auditiva);
- Avaliação por outros especialistas;
- Iniciar estimulação precoce.
- Cariotipagem;
- Investigar órgãos neurosensoriais, oftalmológicos e otorrinolaringológicos;
- Determinação de tirotropina (TSH), triiodotironina (T₃) e tiroxina total (T₄);

- Urina tipo I;
- Hemograma com plaquetas;
- Ca, P e fosfatase alcalina;

São importantes, ainda, enfatizar a aplicação de imunização complementar (anti-hepatite B, anti-hepatite A, anti-varicela, anti-pneumococcica e anti-gripal nas datas previstas) e solicitar a opinião de outros especialistas (cardiologista, neurologista, ortopedista e endocrinologista).

1.6- Principais Variantes que Comprometem o Crescimento na Infância

Os dados laboratoriais de análises clínicas e a biometria são utilizados para o diagnóstico de vários desarranjos clínicos ou, também, genéticos, e derivam de análises discriminatórias. Este procedimento modelador permite uma combinação linear de variáveis que maximizam a distância entre dois ou mais grupos. Funções discriminatórias têm sido usadas com êxito para classificar pacientes com SD (REX & PREUS, 1982), mal de Huntington (FARRER & YU, 1985), síndrome de Marfan (PYERITZ et al, 1985), síndrome de Stickler (SAKSENA et al, 1983) e prolapso hereditário da valva mitral (SCHUTTE et al, 1981). No futuro esta técnica poderá também facilitar o diagnóstico pré-clínico, bem como pré-natal, confiável do mal de Huntington (FARRER & YU, 1985) e a identificação de predisposição genética para fenda facial (NAKASIMA & ICHINOSE, 1983).

Para tentar compreender como o fenômeno de crescimento ocorre e o que realmente acontece é acrescentado o termo “desenvolvimento”, mais descritivo e explicativo. Subentende-se um processo de maturação, diferenciação progressiva em níveis celulares e teciduais enfocando-se desta forma, os verdadeiros mecanismos biológicos envolvidos no crescimento.

A morfogênese (crescimento e desenvolvimento) é um processo biológico que tem um sistema de controle subjacente a nível celular e tecidual. O clínico atua na avaliação da evolução desse processo de controle em estágios adequados e modifica algumas das atividades do mecanismo de controle com uma regulação clínica programada. O processo de desenvolvimento biológico verdadeiro que ocorre é basicamente homogêneo nos mecanismos indutores do crescimento. A função histogênica das células e tecidos carrega potenciais individuais, mas os sinais controladores que ativam seletivamente seu conjunto, podem ser, hoje clinicamente manipulados.

Quando os sinais intrínsecos de crescimento do próprio organismo são modificados ou complementados pelo clínico, tanto a taxa, como a velocidade, direção e magnitude das divisões celulares e da diferenciação tecidual podem sofrer alterações, acarretando então repercussões no crescimento somático.

À medida que o músculo continua a se desenvolver em massa e função, ele sobrepuja o osso no qual está inserido, tanto em tamanho como em capacidade mecânica.

Uma visualização significativa de todos os fenômenos deve ser a base do diagnóstico clínico. O alvo direto da intervenção clínica deve ser o processo de controle que regula a biologia do crescimento e do desenvolvimento.

As tabelas de crescimento na prática médica propiciam uma indicação geral sobre a saúde do indivíduo quando dados mais pormenorizados são de difícil obtenção.

Um dado alterado em um gráfico desperta a atenção do médico quando aquele foge dos padrões estatísticos sem que o paciente tenha manifestado qualquer outro tipo de problema, pois muitos destes somente iniciam-se com um distúrbio de crescimento.

Frequentemente tabelas ou gráficos bem elaborados são substituídos por variáveis clínicas com erros de interpretação principalmente por inúmeras determinantes ambientais tais como condições sócio-econômicas e principalmente variantes geográficas.

1.6.1- Condição Nutricional - Método Antropométrico

Avaliar a condição nutricional de um indivíduo ou de uma comunidade é essencial para o estabelecimento de atitudes de intervenção. Desta forma é de fundamental importância a padronização da avaliação a ser utilizada para cada faixa etária, uniformizando assim os critérios empregados pela equipe de saúde.

Como estratégia para combater a problemática nutricional preconiza-se mundialmente a implantação de um sistema contínuo de coleta de dados

constituindo o Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN). O SISVAN pode ser definido como “processo permanente e regular de compilar, analisar e distribuir informação necessária para manter o conhecimento atualizado da produção, qualidade e consumo de alimentos e do estado nutricional da população, identificar suas causas e tendências, prever suas possíveis variações e decidir, oportunamente, as ações preventivas ou corretivas que o caso demande” (COMITÊ DE NUTRIÇÃO, 1992).

A antropometria, pela facilidade de execução e baixo custo tem se revelado como o método isolado mais utilizado para o diagnóstico nutricional populacional, sobretudo na infância (SARNI, 2001).

Pela aferição do peso e altura podem ser calculados os três índices antropométricos mais frequentemente empregados e preconizados pela OMS: peso/idade, altura/idade e peso/altura.

Para se estabelecer uma comparação de um conjunto de medidas antropométricas com um padrão de referência, várias escalas podem ser utilizadas, sendo a mais comum a escala dos percentis.

Os percentis são derivados da distribuição, em ordem crescente, dos valores de uma variável observados para uma determinada idade ou sexo. A classificação de uma criança em um determinado percentil permite estimar quantas crianças, de mesma idade e sexo, estão acima ou abaixo em relação à variável avaliada. A distribuição em percentis é a preconizada pelo Ministério da Saúde e AIPI (Atenção Integrada às Doenças Prevalentes na

Infância) sendo o padrão de referência o do *National Center for Health Statistics* (NCHS).

As classificações antropométricas mais utilizadas e que tem se mantido ao longo do tempo são: GÓMEZ e colaboradores (1956); WATERLOW e colaboradores (1977).

No primeiro trimestre de vida deve-se levar em conta, para avaliação do estado nutricional, o aspecto clínico, vitalidade, movimentação, número de micções, evacuações e sono. Nesta fase, coloca-se como norma o ganho de peso médio de aproximadamente 30 g/dia. Caso haja ganho de peso menor ou igual a 20 g/dia estabelece-se a situação de risco nutricional. Com relação ao ganho estatural espera-se que nesta fase seja superior a 2 cm/mês e na média de 3,5 cm/mês.

No presente estudo o ganho de peso para crianças com SD no primeiro trimestre foi de 12,17 g/dia e o ganho de estatura foi de 2,82 cm/mês. Estes últimos dados referentes ao primeiro trimestre frequentemente geram conflitos de interpretação, pois quando sobrepostos às taxas da tabela NCHS (habitualmente utilizados pelos pediatras) determinam uma situação de risco nutricional, isto porque obviamente estão usando gráficos inadequados. E em conseqüência propostas terapêuticas de complementos dietéticos desnecessários.

Nas crianças sem SD cuja faixa etária varia de 3 meses a 2 anos de idade, preconiza-se a utilização do Critério de Gomez para considerar seus aspectos nutricionais (DOUECK & LEONE, 1995). Enquanto que nas

crianças de 2-10 anos de idade recomenda-se a classificação de WATERLOW/BATISTA (WATERLOW et al, 1977).

Métodos estatísticos de análise de perfil, muitos dos quais foram pesquisados por GARN (1955), também foram aplicados aos dados antropométricos. Por exemplo, GUIZAR-VAZQUEZ et al (1983) desenvolveram os "perfis somatométricos" para displasias ósseas, os quais não apenas dão uma visão geral do crescimento e desenvolvimento de alterações, mas são também úteis em estudos de heterogeneidade e no estabelecimento de prognósticos clínicos. MILLER et al (1980) empregaram a abordagem proposta por ROSS & WILSON (1974), para comparar dados antropométricos de pacientes com aneuploidias em homens e mulheres de grupos de controle. Esta abordagem abriu um padrão de proporcionalidade sistemática entre os indivíduos com aneuploidias e os de controle, que parecia estar relacionado a cada aneuploidia específica. Finalmente, a análise do perfil do padrão metacarpo-falângico (MCPF) tornou-se uma importante ajuda no diagnóstico de vários desarranjos do desenvolvimento ósseo. Este método gráfico, de exposição do comprimento dos ossos tubulares da mão e as relações entre eles, foi apresentado por POZNANSKI et al (1972) e posteriormente revisado por POZNANSKI (1984) e BUTLER et al (1986).

Devido a estas importantes mudanças físicas dos fenótipos, o qual também ocorrem no padrão de sua antropometria, esperar-se que algumas síndrome genéticas ou desordens metabólicas, passem a ser melhor reconhecidas, quando utilizados padrões antropométricos próprios,

específicos e peculiares aos diferentes estágios do desenvolvimento de cada uma das síndromes e em particular da SD (MUSTACCHI & CARAKUSHANSKY, 2000).

Os critérios biométricos e morfológicos fetais são avaliados pelos estudos ultrassonográficos, chamados de “morfometria ultrassonográfica fetal” e deve ser considerada para determinar os efeitos estatisticamente significativos das idades gestacionais, sexo e os desvios em relação a critérios biométricos morfológicos previamente estabelecidos de diferentes seguimentos fetais (NYBERG & CHRANE, 1990; BLANK, 1997).

O uso da ultrassonografia gestacional tem sido realizado rotineiramente no intuito de acompanhar o desenvolvimento fetal, a evolução, idade gestacional e as condições anátomo-fisiológicas da relação materno-fetal. Em determinadas situações específicas tem-se usado a via transvaginal, por permitir melhor avaliação e medição, principalmente de indicadores cefálicos, para identificar fetos de risco. Eventualmente, essa medição pode ser realizada por estudos radiológicos de esqueletos fetais *post-mortem* (PRETORIUS & MAHONY, 1990).

Uma das grandes implicações clínicas da detecção de um crescimento anormal de uma criança é que a terapia introduzida imediatamente pode reduzir a morbidade prevenindo ou reduzindo o atraso de maturação física ou mental. Objetivando alcançar esse propósito torna-se necessário um estudo longitudinal com o objetivo de normatizar medidas antropométricas traduzidas por curvas de crescimento em ambos os sexos e em diferentes idades.

No estudo das síndromes com sinais dismorfológicos, procura-se reconhecer estigmas, os quais auxiliam na definição e determinação da condição específica. Estes sinais reconhecíveis podem apresentar-se de forma diferente, durante os períodos da evolução de vida em uma mesma síndrome. Usando o exemplo da SD e considerando seus aspectos embriopáticos, depreende-se que o fenótipo do feto depende da idade gestacional que está sendo observado, variando sua expressividade até próximo ao nascimento e de forma paralela mudando o fenótipo da infância até a idade adulta, condicionando em algumas circunstâncias, a dificuldade de reconhecer a SD neste último momento (MUSTACCHI & CARAKUSHANSKY, 2000).

A ausência de dados precisos para a avaliação de peso, estatura e perímetro cefálico da população com SD nascida no Brasil fez com que profissionais envolvidos no acompanhamento dessas crianças utilizem gráficos de outros países que sofrem interferência de fatores ambientais tais como: de ordem social e cultural e obviamente de fatores de determinantes genéticos. A variabilidade de uma sociedade para outra é uma importante determinante que envolve conhecimentos de condições socioeconômicas que repercutem na nutrição e na saúde pública.

1.6.2- Fatores Genéticos e Obesidade Infantil

A prevalência da obesidade infantil aumentou durante as últimas décadas, em países industrializados (TROIANO et al, 1991), o que não

chega a surpreender porque, nos últimos anos, crianças e adolescentes vem aumentando de peso à razão de 0,2 kg por ano, aproximadamente.

As conseqüências metabólicas danosas da obesidade podem ser observadas já na infância e mesmo as crianças pequenas podem sofrer de doenças graves (STRAUSS, 1999). Uma pesquisa realizada em Muscatine, Iowa, nos Estados Unidos, mostrou que a incidência da obesidade familiar está relacionada com maior incidência de fatores de risco coronarianos nas crianças e nos seus familiares (BURNS et al, 1989).

A constatação de que filhos de pais obesos têm maior possibilidade de se tornarem obesos precocemente sugere o envolvimento de fatores hereditários na pré-disposição à obesidade infantil. Essa idéia é reforçada pelo fato de existir uma pequena, mas significativa, relação entre a gordura de pais e filhos, mesmo em crianças separadas de seus pais biológicos. O acúmulo de adiposidade na família não pode, portanto, ser exclusivamente atribuído ao estilo de vida em comum e à exposição ao mesmo ambiente. Na verdade, os dados sustentam a hipótese de que características genéticas também contribuem para o risco da obesidade (GOLAN, 2000; UKKOLA & BOUCHARD, 2002).

1.6.2.1- Etiologia da Obesidade Infantil

Para haver ganho de peso é necessário um balanço energético positivo. Assim, os hábitos alimentares têm papel importante na incidência de sobrepeso e obesidade. Também reconhece-se, habitualmente, que

baixos níveis de atividade física, contribuem para o problema (BOUCHARD, 2000).

1.6.2.2- Genética e Peso de Nascimento

A relação entre o peso do recém-nascido e a obesidade.

Fatores maternos são responsáveis por cerca de dois terços das diferenças no peso de nascimento entre indivíduos. O genótipo só é responsável por cerca de 15% a 20% da variação. Alguns genes e seqüências variantes têm sido associados ao peso de nascimento nos últimos anos. Foi observada uma associação entre um marcador polimórfico de seqüências repetitivas no gene da insulina e o tamanho ao nascer (DUNGER et al, 1998).

Essas observações sugerem a possibilidade de que o tamanho ao nascer, nos bebês que mantêm a relação peso-comprimento estável do nascimento até os dois anos de idade, é fortemente dependente de fatores uterinos maternos. Em outra pesquisa, mutações do gene da glicoquinase do feto foram associadas a uma redução média de peso de aproximadamente 500 g (HATTERSLEY et al, 1998). Finalmente, entre neonatos de origem sul-asiática, um polimorfismo no gene da paraoxonase foi associado ao baixo peso de nascimento (BUSCH et al, 1999). Esses são os primeiros estudos que mostram a possibilidade de se definir o componente genético do tamanho da criança, ao nascer, em termos de genes e mutações específicos.

1.6.2.3- O “Tracking” (seguimento) da Obesidade, da Infância à Idade Adulta

Constatou-se, num conjunto de oito análises longitudinais, que o risco de obesidade na idade adulta com o passar dos anos era pelo menos duas vezes maior para as crianças obesas (SERDULA et al, 1993). Foi sugerido que cerca de 1/3 das crianças obesas em idade pré-escolar continuariam obesas quando adultas e que cerca da metade das crianças obesas em idade escolar se tornariam adultos obesos.

WHITAKE et al (1997) demonstraram que a obesidade parental mais que duplica, na idade adulta, o risco de obesidade de crianças obesas ou não com menos de dez anos de idade, sendo a obesidade parental muito importante até os seis anos de idade. Antes dos três anos de idade, o indicador primário da obesidade na vida adulta estava no nível de obesidade dos pais; nessa tenra idade, a obesidade da própria criança não era um indicador do risco de obesidade na idade adulta. Em contraste, em crianças com mais de dez anos, a obesidade dos pais tem efeito menor sobre a futura obesidade da criança (WHITAKE et al, 1997).

1.6.2.4- A Obesidade na Criança e a Influência Familiar

A maioria dos estudos (sobre famílias, gêmeos e adoções) sustenta a idéia da existência de um componente genético importante no desenvolvimento da obesidade (BOUCHARD et al, 1988; MAES et al, 1997). As contribuições da genética e dos fatores ambientais para a freqüência da obesidade na família variam de estudo para estudo, embora a influência de

um ambiente familiar comum pareça ser mínima (BOUCHARD et al, 1988). Sem dúvida, o desenvolvimento da obesidade é resultado da combinação e interação entre predisposição genética e fatores comportamentais (BOUCHARD, 1991).

1.6.2.4.a) Estudos de Famílias

Os estudos de famílias demonstraram que a hereditariedade do índice de massa corpórea (IMC) está entre as faixas de 30% a 50% (BOUCHARD et al, 1988). Interessantemente, a frequência da obesidade familiar reflete-se nos recém-nascidos (WHITELAW, 1976). Alguns estudos sugeriram que a aparente contribuição familiar torna-se mais importante, do nascimento à vida adulta, talvez por fatores genéticos (PROVINCE & RAO, 1985; CARDON, 1991). Não existe evidência clara para uma maior influência materna do que paterna, na obesidade infantil. Em quase todos os estudos, ambos os pais parecem contribuir igualmente para o risco da obesidade.

Quanto ao peso dos pais, nota-se consistentemente que filhos de pais obesos correm grande risco de tornarem-se obesos. Existem evidências de que os filhos de pais obesos, sejam eles obesos ou não, correm mais que o dobro do risco de desenvolverem obesidade na vida adulta (WHITAKER et al, 1997). STRAUSS & KNIGHT (1999) relataram que a obesidade materna era o indicador mais importante da obesidade infantil.

1.6.2.4.b) Estudos sobre Gêmeos e Crianças Adotadas

Os níveis de hereditariedade do IMC, baseados em estudos de gêmeos monozigóticos e dizigóticos que vivem juntos ou separados são da ordem de 50% a 80% de concordância (BOUCHARD et al, 1988).

Um estudo sobre a superalimentação de gêmeos adultos jovens do sexo masculino demonstrou uma variação de aumento de peso três vezes maior entre as duplas do que entre os irmãos, sugerindo que fatores genéticos têm um papel importante na predisposição a um aumento de peso (BOUCHARD et al, 1990).

É evidente que a obesidade se desenvolve como resultado dos efeitos combinados de predisposição genética, fatores comportamentais e suas interações.

Um estudo dinamarquês de crianças adotadas entre sete e treze anos de idade, no qual foram utilizadas suas medidas anuais de estatura e peso, uma das principais constatações foi de que a correlação entre o IMC dos adotados e de seus pais adotivos era menor do que a existente com seus pais biológicos (SORENSEN et al, 1992).

Evidenciou-se uma grande relação entre o nível de atividade física paternas e de seus filhos em idade pré-escolar; bem como os hábitos alimentares dos pais têm influência sobre a ingestão de nutrientes dos filhos na mesma idade (MOORE et al, 1991).

1.6.2.5- Distúrbios Mendelianos e Mutações de um Único Gene

Um maior apoio à idéia de que fatores genéticos contribuem para o desenvolvimento da obesidade é fornecido pelos distúrbios mendelianos, dos quais a obesidade é apenas uma manifestação e por casos de obesidade humana causada por mutações de um único gene.

A obesidade é um dos muitos sinais clínicos que caracterizam várias síndromes mendelianas. Para muitas delas, o defeito genético específico não é conhecido. Tendo outras características em comum como retardo mental, malformações congênitas, hipogonadismo e retardo de crescimento. A síndrome de Prader-Willi é o mais comum destes distúrbios mendelianos. Estima-se que a incidência seja de 1:25.000. Obesidade, hipotonia neonatal, retardo de crescimento, hipogonadismo, retardo mental e mãos e pés pequenos são as principais características.

Pacientes com síndrome de Prader-Willi tem deleções cromossômicas de origem paterna no cromossomo 15q11.2. Dissomia materna em 15q11 (CHAGNON et al, 2000).

As mutações de um único gene que causam obesidade compreendem a mutação do gene codificador das proteínas da leptina (por exemplo, leptina e receptor de leptina) e da via da melanocortina (por exemplo, pró-hormônio convertase, pró-opiomelanocortina, receptor da melanocortina-4) (CHAGNON et al, 2000). Outras mutações semelhantes são encontradas nos receptores beta dos hormônios tireoideanos e dos genes receptores gama do ativador da proliferação dos peroxissomas (CHAGNON et al, 2000).

MONTAGUE e colaboradores (1997) descreveram duas crianças severamente obesas que pertenciam à mesma família com taxa elevada de consangüinidade; estas apresentavam leptina plasmática muito baixa, apesar da massa adiposa alta; uma mutação causadora de inativação do gene da leptina foi encontrada em ambas (MONTAGUE et al, 1997).

Foram descobertas mutações no gene do receptor da leptina, causando o estabelecimento precoce da obesidade, ausência de maturação sexual e diminuição da secreção do hormônio de crescimento e da tirotrópina (CLÉMENT et al, 1998).

Há uma mutação que altera a seqüência gênica de um aminoácido da MC4R (receptor da melanocortina-4) denominada N62S e é a única mutação associada a um padrão de herança recessiva da obesidade severa até hoje descrita. Esta é caracterizada clinicamente por hiperfagia, tendência a grande estatura, hiperinsulinemia e função reprodutiva preservada. Além disso, foi observado um aumento de densidade mineral óssea em todos os indivíduos afetados por essa síndrome. Relatórios recentes sobre mutações do gene do MC4R indicam que esta é a mais comum das causas monogênicas da obesidade conhecida até hoje.

1.6.2.6- Análise Genética dos Fenótipos da Obesidade

O número de genes, de marcadores e de regiões cromossômicas associadas ou ligadas aos fenótipos da obesidade humana é maior que 200 (CHAGNON et al, 2000).

Variações genéticas nos *locus* do gene do metabolismo da lipoproteína pode alterar a relação entre a obesidade e os níveis de lipoproteína. Crianças obesas com o alelo E2 da apolipoproteína eram mais propensas a apresentarem hipertrigliceridemia do que as portadoras do alelo E4, que por sua vez, apresentavam aumento da lipoproteína de baixa densidade (LDL) (PARLIER et al, 1997).

1.6.2.6.a) Locus de Traços Quantitativos (QTL=*quantitative trait locus*)

A maioria dos fatores de risco e correlatos da obesidade pode ser considerada como traços quantitativos (WARDEN & FISLER, 1994). A disponibilidade de grande quantidade de marcadores genéticos altamente polimórficos que abrangem todo o genoma e métodos de análise de ligação de um ou múltiplos pontos, tornou possível a prospecção do genoma para identificar *loci* que escondiam características quantitativas (WARDEN & FISLER, 1994). Regiões genômicas que abrigavam QTLs para a obesidade foram encontrados nos cromossomos: 1q; 2p; 5q; 10p; 11q; 18q e 20q (CHAGNON et al, 2000); não tendo sido caracterizados no cromossomo 21.

Há grandes expectativas que se devem principalmente aos avanços no sequenciamento do genoma humano, à disponibilidade de grande número de polimorfismos de nucleotídeos únicos em regiões reguladoras e do crescente avanço da estatística genética e das ferramentas da bioinformática.

1.6.3- Influência dos Fatores Ambientais Domésticos no Desenvolvimento da Obesidade Infantil

A família e outros ambientes socialmente influentes interagem com as predisposições genéticas à obesidade infantil. Vários estudos demonstraram que fatores de risco para o aumento de peso nas crianças em idade escolar estão fortemente ligados à baixa atividade física e às características do meio familiar (DIETZ, 1983; ROBINSON, 1999), que é a principal origem de fatores ambientais que determinam o equilíbrio energético em crianças pequenas.

Nível socioeconômico, educação e trabalho dos pais, tamanho da família, peso dos pais, número de obesos na família, estado civil, forma de educar os filhos, relações interfamiliares, compreensão e diálogo, tipo de alimentação e padrão de atividade, tudo é importante na etiologia da obesidade.

1.6.3.1- Fatores Socioeconômicos que Influenciam a Obesidade Infantil

O nível socioeconômico e o tamanho da família. As crianças cujas mães são obesas ou cujas famílias são de baixa renda e que recebem pouco estímulo cognitivo, correm um risco significativamente maior de desenvolverem obesidade, independentemente de outras características demográficas ou socioeconômicas (PARSONS et al, 1999; STRAUSS & KNIGHT, 1999).

Filhos de mães solteiras negras ou filhos de pais sem formação profissional também apresentaram possibilidade significativamente maior de se tornarem obesos durante os seis anos do período de acompanhamento (BRADDON et al, 1988).

Estado Civil, comportamentos ligados à saúde ou ao pouco estímulo intelectual podem influenciar o equilíbrio energético diretamente ou aumentar indiretamente a predisposição à obesidade nas populações já portadoras de risco elevado (DIETZ, 1983; STRAUSS & KNIGHT, 1999).

1.6.3.2- Consumo de Alimentos e Hábitos Alimentares

Pessoas obesas e não obesas têm ingestão similar de energia, indicando que a obesidade é o resultado de pequenos desequilíbrios entre ingestão e consumo de energia (ROLLAND-CACHERA & BELLISLE, 1986). O aumento da ingestão energética de apenas 150 kcal/dia acima do nível necessário para a manutenção do peso normal pode resultar em um substancial aumento de peso após um ano (ROSENBAUM & LEIBEL, 1998).

O ambiente doméstico pode, portanto, afetar o equilíbrio energético da criança de várias maneiras. Esse ambiente afeta a composição das dietas pela disponibilidade de alimentos, influencia na preferência de certos alimentos, ajuda a formar os hábitos alimentares na infância, estabelece o aprendizado de um hábito social e altera outros padrões de comportamento.

1.6.3.2.a) Disponibilidade de Alimentos

Apesar do aumento de autonomia à medida que a criança cresce, o ambiente doméstico continua sendo a maior influência na alimentação e na atividade física. É responsabilidade dos pais oferecer uma variedade de alimentos saudáveis às crianças e diminuir a disponibilidade de alimentos que promovam a ingestão exagerada de energia (EVERS, 1997).

1.6.3.2.b) Preferências Alimentares e Práticas Alimentares na Infância

A análise dos hábitos alimentares e das interações familiares sugere que os pais tendem mais a superestimular ou incitar os filhos com excesso de peso do que aos irmãos mais magros (KLESGES et al, 1986).

1.6.3.2.c) O Ambiente de Aprendizado Social

A família fornece amplo campo de aprendizagem social à criança (BLANDURA, 1977). Os pais e outros membros da família estabelecem um ambiente partilhado em que o convívio pode ser propício à alimentação excessiva ou a um estilo de vida sedentário. Certos comportamentos, hábitos alimentares, atividade e lazer, que estão associados ao desenvolvimento e persistência da obesidade são frequentemente reforçados por pais e irmãos (NADER, 1993).

1.6.3.3- Atividade Física

Reduzidos níveis de atividade física e um modo de vida sedentário são conhecidos fatores de risco para a obesidade infantil (SHAH & JEFFERY, 1991; BARLOW & DIETZ, 1998).

A Academia Americana de Pediatria recomendou que o tempo de televisão fosse limitado a 1 ou 2 horas diárias (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1995).

1.6.4- Determinantes de Padrões Populacionais – Parâmetros de Atenção Preventiva

Considera-se três níveis de prevenção em saúde pública:

- a) Primária, cuja perspectiva envolve uma atenção às condições pré-concepcionais;
- b) Secundária, abordando influências e intervenções durante a gestação;
- c) Terciária, que responde por tudo e todos os momentos de atenção e desenvolvimento global após o nascimento até o fim do ciclo vital de qualquer indivíduo.

1.6.5- Idade Gestacional

Ao nascer e aos 3 meses, a média para altura e peso de crianças nascidas antes de 38 semanas de idade gestacional (escala 31-38, n=22) era significativamente menor que uma criança com idade gestacional maior ou igual a 38 semanas (PUESCHEL & BIER, 1992). A diferença desaparecia

aos 6 meses de idade, indicando assim que, como em crianças "normais" nascidas prematuramente, bebês prematuros com SD tem velocidade de crescimento maior na primeira infância do que crianças semelhantes nascidas após o período total normal de gestação (CRONK et al, 1988).

1.6.6- Doenças Cardíacas

Assim como nas crianças "normais" porém portadoras de doenças cardíacas congênitas, crianças com SD e um significativo defeito cardíaco crescem e ganham peso mais lentamente durante a infância (SANTANA, 2000).

1.6.7- Herança Genética de Tamanho

Um pequeno grupo de pais e irmãos de amostras do *Children's Hospital of Boston* foram medidas e valores padrões de suas alturas foram comparados com alturas de crianças com SD de 3 anos. As correlações foram baixas estatisticamente sem significado quanto à tamanho dos pais. Uma associação estatisticamente significativa, porém modesta ficou aparente em relação à altura de um irmão ($r=0,4$; $p < 0,05$; $n=34$) (CRONK, 1978). Isto suporta a afirmação de que a herança genética de tamanho se manifesta fracamente no crescimento de crianças com SD e talvez (assim como em crianças "normais") deva ser considerado na avaliação do crescimento (CRONK, 1978).

A estrutura familiar, o estilo de vida dos pais, as relações interfamiliares e o apoio familiar podem ter grande influência na alimentação,

nas preferências alimentares e na capacidade de controlar os padrões de ingestão e de atividade da criança. LISSEAU & SORENSEN descobriram que a estrutura familiar (pais biológicos e não biológicos e o número de irmãos) não afeta significativamente o risco de obesidade na vida adulta. Por outro lado, a omissão dos pais durante a infância aumenta muito o risco de obesidade. Crianças negligenciadas correm maior risco de se tornarem obesas na vida adulta (LISSEAU & SORENSEN, 1994).

2- OBJETIVO

Devido à falta de dados antropométricos padrões para a população portadora de SD no Brasil que permitam caracterizar precocemente as alterações do desenvolvimento, objetivou-se:

Elaborar curvas-padrão para estatura, peso e perímetro cefálico (PC) de portadores de SD, na região urbana de São Paulo, durante o período compreendido entre 1980 e 2000, que permitam facilitar o diagnóstico diferencial entre outros comprometimentos clínicos e auxiliar na investigação clínico-laboratorial.

3- CASUÍSTICA E MÉTODOS

Durante 20 anos (de janeiro de 1980 a janeiro de 2000) foram realizados 1.214.776 atendimentos pediátricos ambulatoriais e destes 28.798 foram de crianças portadoras de desvios fenotípicos na zona urbana do município de São Paulo, no serviço de genética do Hospital Infantil Darcy Vargas (HIDV) – UGA III (Unidade de Gestão Assistencial, atualmente pertencente à Secretaria de Saúde do Estado) (figuras 1 e 2) e outros 19.682 atendimentos a crianças portadoras de desvios fenotípicos no Centro de Estudos e Pesquisas Clínicas de São Paulo – CEPEC-SP.

No CEPEC-SP o atendimento foi exclusivamente de pacientes privados, que também haviam sido encaminhados por setores associados a convênios, onde não havia o atendimento de genética clínica.

No serviço de genética do HIDV o atendimento é cotidiano, onde são realizadas avaliações para definição diagnóstica, exames subsidiários complementares e exames de citogenética em colaboração com o laboratório de genética do Instituto Butantan. ()

Tanto no HIDV quanto no CEPEC-SP utiliza-se, na primeira consulta, o mesmo modelo de Anamnese e Exame Clínico (Apêndice 4) que envolve um acompanhamento na complementação dos dados com suas respectivas intercorrências evolutivas.

Por existir uma demanda assistencial reprimida de 4 meses na especialidade de genética, o atendimento ambulatorial neste serviço é feito

com marcação de no mínimo 8 consultas diárias com caráter de triagem e agendadas previamente. Todo indivíduo encaminhado por serviços externos passa inicialmente por uma avaliação biométrica despida, feita por um único profissional adequadamente treinado, que consiste em medir o peso, estatura e perímetro cefálico.

Para o peso de crianças até 15 kg foi utilizada uma balança de berçário para recém-nascidos (Filizola[®], RN, São Paulo/SP) e para os demais utilizou-se uma balança antropométrica da mesma marca para adultos. A estatura foi avaliada em decúbito dorsal e o comprimento medido com régua antropométrica de madeira. A estatura foi considerada como o comprimento desde o ápice da cabeça até a planta dos pés em dorsiflexão, em decúbito dorsal com régua antropométrica rígida de madeira (Indústria Taylor, lactente, São Paulo/SP) de acordo com o preconizado pela Sociedade Brasileira de Pediatria (figura 3).

O comprimento dos indivíduos até 100 cm foi avaliado utilizando-se esta régua antropométrica de madeira.

A estatura dos indivíduos que apresentaram estatura acima de 100 cm foi realizada com o indivíduo totalmente em pé, a partir das distâncias do ponto mais alto de sua cabeça até a planta de seus pés em posição do plano sagital ereto, estando sua cabeça levantada com os olhos olhando em plano reto dianteiro, acima da linha que margeia a linha média entre a órbita e a abertura do canal auditivo externo no plano horizontal, definido como plano de Frankfurt (figura 4). Todo grupo avaliado até 24 meses foi mensurado em

decúbito dorsal apoiado em uma mesa rígida, com a região poplítea hiperestendida conforme Figura 3.

Quanto ao peso, a escala utilizada foi gramas (g). Para recém-nascidos e lactentes até 15.000 g usou-se balança para bebês (Filizola[®], RN, São Paulo/SP), cujo intervalo mínimo de confiança é de 10 g mantendo a criança na posição em decúbito dorsal (figura 5) (em nenhuma situação foram pesados juntos adultos e crianças e posteriormente subtraído o peso do adulto).

Os valores de peso das avaliações realizadas acima de 15.000 g foram feitos utilizando-se uma balança antropométrica para adultos (Filizola[®], RN, São Paulo/SP), cuja escala varia em intervalos de 10 g até 150 kg com intervalo mínimo de confiança de 10 g, sempre em posição ereta sem tocar em nenhum objeto, exceto o piso da balança, evitando desta forma efeitos de interferências na medida (figura 6). Tanto na utilização da balança para bebês quanto na balança antropométrica para adultos, a escala era tarada antes e após cada operação.

O perímetro cefálico (circunferência craniana) é tradicionalmente medido pelo intervalo que percorre a circunferência da distância occipito-fronto-occipital, utilizando-se desta forma os pontos que demarcam a maior circunferência do crânio. Obteve-se sempre os valores de máxima circunferência craniana, mesmo que ocasionalmente não seguissem o occipito como referência. O perímetro cefálico (PC) foi definido, portanto, como o valor máximo de circunferência craniana, obtido em cada medida.

Por não termos disponível fita métrica metálica e por considerarmos a possibilidade de eventuais riscos no uso desse material, principalmente em lactentes, foi utilizada para as medidas fita métrica de material plastificado com escala milimétrica de 0 a 100 cm e precisão de 1 mm. A fita foi trocada bimensalmente e a medida acompanhava uma linha horizontal acima das sobrancelhas passando pela glabella, pelos ossos temporais ao nível supra-auricular, dirigindo-se de forma horizontal ao ponto posterior da região occipital, também conhecido como 'opistocraneo'. Para as medidas de lactentes a posição utilizada foi o decúbito dorsal e os demais permaneceram sentados (figura 7).

Com exceção das medidas obtidas no momento do nascimento, todas as demais foram realizadas pela mesma pessoa no HIDV e por outra pessoa constante no CEPEC-SP e, em ambos os serviços, sempre pelo mesmo observador.

Todos os atendimentos foram encaminhados tanto por serviços privados quanto públicos, oriundos de todo território nacional. A faixa etária dos atendidos variou de 1 dia de vida a 18 anos. Destes foram rastreados e examinados 4.005 atendimentos de indivíduos caucasóides, com idade máxima de até 8 anos 11 meses e 29 dias, sob todos os critérios mínimos de confirmação diagnóstica definidos como necessários para caracterizar a SD. O critério primário foi a caracterização citogenética da presença de trissomia do cromossomo 21. Os critérios de diagnóstico clínico utilizados foram a biometria (estatura, peso e PC), o estudo dermatoglífico com a presença de arco tibial, fundo de olho com aumento da drenagem vascular retiniana, além

de hematimetria com hemograma completo, glicemia de jejum, T₃, T₄, TSH, estudo ECG e ecocardiográfico com ecodopplercardiografia bidimensional colorida.

Os principais critérios de inclusão no estudo foram a presença da trissomia do cromossomo 21, índices hematológicos normais para as faixas etárias segundo referências do método utilizado (FLEURY, 1999), valores de glicose no sangue periférico entre 80 e 110 mg/dL, após jejum, em indivíduos caucasóides com idade até 8 anos 11 meses e 29 dias.

O consentimento informado foi obtido por escrito de todos os pais ou representantes legais das crianças envolvidas nesta investigação (apêndice 4). O projeto foi submetido à apreciação da Comissão de Ética do Hospital Infantil Darcy Vargas. As crianças vivem com pais envolvidos no acompanhamento do desenvolvimento de seus filhos. Foram excluídos os indivíduos com insuficiência cardíaca descompensada devido à cardiopatia congênita.

Com avaliações retrospectivas e prospectivas, realizamos um estudo longitudinal de parâmetros antropométricos, de um grupo de portadores da SD, que vem sendo acompanhado desde 1980 em intervalos muito próximos da precisão de determinadas e específicas faixas etárias, conforme orientação dada pela Academia Americana de Pediatria e Organização Mundial de Saúde, de acordo com as normas preconizadas pela Sociedade Brasileira de Pediatria.

A amostra foi considerada representativa da população portadora de SD na grande São Paulo em virtude de estar contida em mais do que 0,2%

da massa populacional do universo avaliado (população estimada de 14 milhões de habitantes).

Dos 48.480 atendimentos de crianças portadoras de desvios fenotípicos, 4.910 (10,1%) pacientes apresentaram o diagnóstico clínico inicial de SD. Destes pacientes 174 (3,5%) caucasóides (figura 8) obedeceram plenamente o protocolo proposto, dos quais 71 (40,8%) do sexo feminino e 103 (59,2%) do sexo masculino e todos com limite de faixa etária menor ou igual a 8 anos de idade (figura 9).

Os 174 pacientes avaliados além de serem submetidos ao exame clínico-laboratorial do protocolo estiveram envolvidos nas 4.005 avaliações observadas de forma longitudinal, onde foram compiladas 3.317 (82,5%) avaliações sem nenhum tipo de comprometimento que pudesse reconhecidamente interferir no adequado desenvolvimento pômbero-estatural, isto é: quadros de comprometimento, principalmente do sistema cardiovascular descompensado ou, também, alterações dos sistemas endócrino relacionado ao eixo hipotálamo-hipófise-tireoideano, bem como hematológico com potenciais repercussões.

Das 4005 avaliações acima referidas 95 (2,4%) (50 do sexo masculino e 45 do sexo feminino) apresentavam cardiopatia leve com hipotireoidismo terciário sem nenhum tipo de manifestação correlacionada e 593 (14,9%) (359 do sexo masculino e 234 do sexo feminino) com cardiopatia sem repercussão hemodinâmica (figura 10).

As avaliações realizadas ocorreram em número de 4.005, destas 2.500 (62,42%) foram em indivíduos do sexo masculino e 1.505 (37,58%) do sexo feminino (figura 11).

Todas as observações foram distribuídas em relação a dois grupos de faixa etária diferenciada, assim consideradas: grupo I de indivíduos entre 0-24 meses de idade, definidos como lactentes e grupo II de indivíduos acima de 24 meses e menor ou igual a 8 anos de idade.

O primeiro grupo etário foi dividido em freqüências de avaliações mensais e o outro grupo em avaliações semestrais ou, também, anuais.

Da faixa etária que variou de 0-24 meses foram realizadas um total de 2.876 avaliações, das quais 1.095 (38,07%) em indivíduos do sexo feminino e 1.781 (61,92%) do sexo masculino (figura 12).

Dentre os indivíduos lactentes do sexo feminino foram realizadas 316 (28,85%) avaliações da estatura, 452 (41,27%) de peso e 327 (29,86%) do PC (figura 13). Enquanto que no sexo masculino foram realizadas 506 (28,41%) avaliações de estatura, 741 (41,60%) do peso e 534 (29,98%) do PC (figura 14).

O segundo grupo etário foi dividido em freqüências de avaliações semestrais até 6 anos de idade completos e, a partir de então, anualmente até os 8 anos. Neste grupo foram realizadas um total de 1.129 avaliações, dentre as quais 719 (63,7%) do sexo masculino e 410 (36,3%) do sexo feminino (figura 15). As avaliações de peso realizadas nesse grupo foram em número de 430 (59,8%) e as de estatura foram de 289 (40,2%) em crianças do sexo masculino (figura 16). Já em pacientes do sexo feminino do

mesmo grupo foram realizadas 245 (59,8%) avaliações de peso e 165 (40,2%) de estatura (figura 17).

De todas as avaliações, 11 foram excluídas por apresentarem uma associação de três comprometimentos concomitantes: leucemia mielóide aguda com cardiopatia e hipotireoidismo com repercussões pertinentes.

Elaborou-se curvas biométricas do perfil pômdero-estatural e do PC, considerando desvios-padrões, médias e os percentis de 5% (P 5%), 25% (P 25%), 75% (P 75%) e 95% (P 95%), calculados para os grupos das faixas etárias referidos anteriormente como de 0-24 meses e a partir de 24 meses até 8 anos para ambos os sexos.

3.1- Determinação Quantitativa de tiroxina total (T₄), tiroxina livre (T₄L), triiodotironina (T₃) e tireotropina (TSH)

Estes hormônios foram determinados no soro de amostras de sangue total de todos os indivíduos estudados por método fluoroimunoensaio automatizado com conjuntos de reagentes adquiridos comercialmente (AutoDELFIA. Wallac Oy. Turku, Finlândia) e realizados pelo Laboratório Fleury de São Paulo. O método em fase sólida baseia-se na reação competitiva do hormônio marcado com Európio (Eu) e o hormônio presente na amostra em análise por sítios de ligação limitados do anticorpo murino monoclonal anti-hormônio em fase-líquida. A presença do segundo anticorpo anti-IgG murino em fase-sólida permite a separação do complexo antígeno-anticorpo do hormônio livre não ligado. Após o período de incubação, a

adição da solução intensificadora permite a dissociação dos íons Európio e formação de quelatos altamente fluorescentes. A intensidade da fluorescência, determinada em fluorômetro automatizado (1235 AutoDELFIA Automatic Immunassay System. Wallac Oy. Turku, Finlândia), é inversamente proporcional à concentração do hormônio presente na amostra. A dose mínima detectável para o T_4 foi de 0,39 $\mu\text{g/dL}$, os coeficientes de variação (CV) intra e interensaio do método foram de 2,8% e 1,5% ao nível de 6,17 $\mu\text{g/dL}$ e de 3,5% e 2,1% ao nível de 13,1 $\mu\text{g/dL}$, respectivamente. A dose mínima detectável para o $T_4\text{L}$ foi de 0,16 ng/dL , os CVs intra e interensaio do método foram de 2,0% e 5,4% ao nível de 0,72 ng/dL e de 1,3% e 3,6% ao nível de 1,5 ng/dL , respectivamente. A dose mínima detectável para o T_3 foi de 20 ng/mL , os CVs intra e interensaio do método foram de 3,2% e 1,5% ao nível de 89 ng/mL e de 3,0% e 1,5% ao nível de 156 ng/mL , respectivamente.

O ensaio imuofluorométrico para o TSH baseou-se no emprego de um anticorpo produzido (B6P4), altamente específico contra TSH humano, como anticorpo de captura em fase sólida (placas de microtitulação) e um anticorpo monoclonal contra subunidade alfa de TSH marcado com Európio, de origem comercial. Tal ensaio, quando aplicado a amostras de soro 100 μL , apresenta uma sensibilidade de 0,05 mUI/L , com CV intraensaio inferior a 10% entre os valores de 0,1 a 400 mUI/L e interensaio de 17,3%, 10,1% e 11,4% para soros de valores médios de 0,82, 13,7 e 36,2 mUI/L , respectivamente. Quando aplicado a amostras de sangue total colhido em papel de filtro, a sensibilidade é de 2 mUI/L com o emprego de discos de 3

mm de diâmetro, o CV intraensaio inferior a 10 por cento entre os valores 10 e 100 mUI/L e o interensaio de 10,8% para um sangue de valor de 80 mUI/L; em ambos os casos o tempo total de execução é de menos de 24 h. A aplicação da metodologia em mais de 13.000 amostras colhidas em papel de filtro, e a soros de diferentes tipos de tireoidopatias, mostrou que a mesma é superior em todos os aspectos ao radioimunoensaio até então empregado (VIEIRA et al, 1992).

3.2- Estudo Citogenético

Realizou-se estudo citogenético dos casos que expressavam fenótipo compatível com o diagnóstico clínico de SD, e que haviam sido previamente rastreados pelos exames clínicos e laboratoriais conforme os critérios previamente estabelecidos.

Foram analisadas o material de punções venosas de sangue periférico (coletadas por enfermagem do Serviço Ambulatorial de Genética), com prévia assepsia, utilizando-se algodão e álcool, coletando-se o mínimo de 2 mL de sangue periférico, com seringa descartável previamente heparinizada (Liquemine[®] - Roche), armazenada em isopor com gelo e transportada ao Instituto Butantan no tempo de transporte máximo de 1 h ou coletadas e realizadas junto ao Laboratório Fleury. Processou-se a análise citogenética de células obtidas a partir de culturas temporárias de linfócitos de sangue periférico (segundo método adaptado de MOORHEAD et al, 1960), em meio 199 (procedência Instituto Adolfo Lutz), acrescido de 10% de

soro fetal bovino (procedência Cultilab[®]), com fitohemaglutinina (PHA procedência Cultilab[®]), 0,5% da solução de estreptomicina/penicilina (procedência Sigma[®]) e 0,2% Fungizon (Squibb[®]).

As culturas foram incubadas a 37° C por 70 h e após este período adicionou-se a colchicina (16 µg/ml procedência Cultilab[®]), mantendo-se a incubação por mais 2 h.

A preparação das lâminas processou-se por tratamentos de solução hipotônica (KCl 0,075M), incubando-se por 15 min a 37° C. A fixação foi realizada por 3 trocas de fixador (metanol e ácido acético 3:1), gotejando-se o material em lâminas geladas. Essas lâminas foram em parte coradas em solução de azul de metileno (procedência Merck) segundo Giemsa, 3% em tampão fosfato pH 6,8.

Outra parte das lâminas foi submetida aos procedimentos de bandeamento G e C:

- Bandamento G: utilizando-se solução 2% de tripsina (Sigma) em tampão de fosfato pH 6,8, as lâminas foram tratadas por um período de 5 a 10 segundos, seguidas de lavagem em água destilada e coradas em solução de Giemsa 3% (segundo adaptação de SEABRIGHT, 1972) por 3 min;
- Bandamento C: com tratamento de lâmina em solução 5% de Ba(OH)₂, em banho-maria por 15 min a 55° C seguidas de lavagens sucessivas, em água destilada, ácido acético 2%; seguindo-se de incubação por 60 min em 2x SSC a 60° C e realizada coloração em solução de Giemsa 2% em tampão fosfato, pH 6,8 por 10 min (adaptada de SUMMER, 1972).

Todas as lâminas foram analisadas sob microscopia óptica convencional em aumento de 400x com imersão, sendo revistas por profissional especializado em citogenética. Os preparados foram mantidos armazenados por um período de 6 meses, em condições adequadas para permitirem revisão posterior.

3.3- Avaliação Imunológica Bioquímica

Foram obtidas amostras de 10 mL de sangue total aliqüotadas igualmente em tubos secos e contendo EDTA dos indivíduos com, pelo menos 10 h de jejum, no período matutino. Este procedimento só foi realizado nos indivíduos cujos pais concordaram com o procedimento e com a revelação do resultado das análises realizadas. O soro ou plasma foi separado imediatamente após a coleta e o material, apropriadamente identificado, foi armazenado a -20° C até o momento de sua utilização.

O diagnóstico de doença celíaca, considerada dentre as condições comprometedoras do desenvolvimento pônbero-estatural, foi realizado pela determinação dos títulos de anticorpos anti-endomísio (EMA) e anti-gliadina (IgG/IgA-AGA). Os indivíduos com anticorpos positivos foram excluídos.

Os pacientes com SD apresentando glicemia maior que 126 mg/dL foram submetidos à prova de tolerância à glicose. Os pacientes que apresentaram valores de glicemia 2 h após a sobrecarga de dose de glicose padronizada para a idade maior que 140 mg/dL foram excluídos do estudo.

Foram determinadas quantitativamente as concentrações séricas de glicose, T₄L, TSH, colesterol total, suas frações, triglicérides e títulos de AGA, EMA, anti-tireoglobulina e anti-TPO e plasmáticas de hGH, IGF-I total, IGF-I livre, IGFBP-3 e IGFBP-1 consideradas as pertinências caso a caso e excluídos os alterados (NALIN, 1975; ENGLER et al, 1994).

As amostras de plasma foram submetidas à determinação quantitativa de hGH, IGF-I, IGF-I livre, IGFBP-3, IGFBP-1 com de reagentes disponíveis comercialmente e já padronizados no Laboratório de Endocrinologia Celular e Molecular (LIM 25) da Equipe Médica de Diabetes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo). Os pacientes com resultados considerados alterados foram excluídos do estudo (TAKADA et al, 1994).

O hGH foi determinado por de ensaio imunoradiométrico (CIS Bio-international, Gif-Sur-Yvette, França). Os coeficientes de variação intra e inter-ensaios são de 2,4 a 2,8% e de 3,2 a 4,4% respectivamente, dependendo da concentração média de hGH das amostras (JUUL et al, 1997). O limite de detecção do ensaio é de 0,04 ng/mL. Não há reação cruzada com hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo estimulante (FSH), gonadotrofina coriônica (hCG), hormônio tireotrófico (TSH) e prolactina (PRL).

IGF-I total, livre, IGFBP-3 e IGFBP-1 plasmáticos foram determinados por ensaio imunoradiométrico (*Diagnostic Systems Laboratories inc, Webster, E.U.A.*). Os coeficientes de variação intra e inter ensaios para o IGF-I total são de 1,5 a 3,4% e 1,5 a 8,2% respectivamente, dependendo da

concentração de IGF-I das amostras. O limite de detecção do ensaio é de 0,8 ng/mL. Não há reação cruzada com IGF-II, insulina, pró-insulina e GH (KROSRAVI et al, 1997). Os coeficientes de variação intra e inter ensaios para o IGF-I livre são de 3,3 a 10,3% e 3,6 a 10,7% respectivamente, dependendo da concentração de IGF-I livre das amostras. O limite de detecção do ensaio é de 0,03 ng/mL. Não há reação cruzada com IGF-II, insulina, pró-insulina e GH. O ensaio para IGFBP-3 apresenta coeficientes de variação intra e inter ensaios de 1,8 a 3,9% e 0,5 a 1,9%, respectivamente, dependendo da concentração de IGFBP-3 das amostras. O limite de detecção do ensaio é de 0,5 ng/mL. A presença de 1 mg/tubo de IGFBP-1 (purificado de fluído amniótico), IGFBP-2, -4, -5, -6 recombinantes, IGF-I e -II recombinantes determinam concentrações menores que 3 ng/mL. Finalmente, o ensaio para IGFBP-1 apresenta coeficientes de variação intra e inter ensaios de 3,4 a 6% e 1 a 3,5%, respectivamente, dependendo da concentração de IGFBP-1 das amostras. O limite de detecção do ensaio é de 0,01 ng/mL. A presença de 1 mg/tubo de IGFBP-2, -3, -4 recombinantes determinam concentrações menores que 0,1 ng/mL (HAUBRUCK et al, 1993).

3.4- Investigação Cardíaca Morfofisiológica por Ecocardiografia

Todos os pacientes realizaram o estudo cardiológico com Cardiógrafo Ecodoppler (Toshiba® Corio Visium, Japão) e o objetivo da ecocardiografia é a obtenção de imagens de alta resolução por cortes ecocardiográficos

realizados pela imagem bidimensional. O sistema era equipado com modo-M, Doppler pulsátil e contínuo para mapeamento de fluxo em cores. O transdutor apresentava frequência de 5 MHz para a visualização do coração.

O modo-M é um recurso que fornece informações de pontos isolados do coração, que podem ser escolhidos pela livre movimentação do cursor. É usado para medir cavidades e movimentos rápidos de valvas ou paredes que seriam imperceptíveis pela imagem setorial.

O Doppler pulsátil e contínuo demonstra a direção e as características do fluxo sanguíneo dentro do coração e das grandes artérias, permitindo uma análise quantitativa e qualitativa dos distúrbios. Por convenção, as curvas positivas (acima da linha de base) representam fluxos que se aproximam do transdutor e as curvas negativas (abaixo da linha de base) representam fluxos que se afastam do transdutor.

O Doppler colorido (mapeamento de fluxo e cores) permite avaliar, quando presente, a extensão da turbulência. Por convenção, cores quentes (vermelho e laranja) representam fluxos que se aproximam do transdutor e cores frias (azul) representam fluxos que se afastam do transdutor.

A adição do Doppler pulsátil e em cores aumentou ainda mais a capacidade diagnóstica, particularmente no campo fisiológico e funcional.

A ecodopplercardiografia bidimensional colorida é um método preciso no diagnóstico das malformações (sensibilidade de 98,0% e especificidade de 99,9%) (SANTANA, 2000).

3.5- Métodos Estatísticos

Foram utilizados métodos estatísticos descritivos e para cada faixa etária foi calculado a média, desvio padrão e os limites de confiança para os percentis 5, 25, 75 e 95% da estatura, peso e perímetro cefálico. Os valores espúrios não foram considerados para os cálculos se estivessem 10% abaixo ou acima do 1º ou 3º quartis para estatura e perímetro cefálico, respectivamente, ou 16% abaixo ou acima do 1º ou 3º quartis para o peso, respectivamente. As curvas das médias e dos limites de confiança de cada um dos percentis foram construídas por ajustagem da média dos últimos quadrados de acordo com um polinômio de 3º grau. A população de crianças com SD foi estratificada de acordo com o sexo e faixa etária a cada mês até 24 meses, semestralmente até 5 anos e anualmente até 8 anos. Foi aplicada a prova de Kruskal Wallis na comparação entre as diferentes faixas etárias para cada sexo, entre os sexos para cada faixa etária e entre os dados da população com e sem co-morbidade. O grupo de pacientes acometidos por cardiopatias ou, também, tireoidopatias foi considerado em conjunto com o grupo sem co-morbidade por suas variáveis não terem alcançado significância estatística quando comparadas nas diferentes faixas etárias e nos sexos masculino e feminino.

3.6- Levantamento Bibliográfico

O levantamento bibliográfico foi realizado por sistema de acesso computadorizado aos programas da biblioteca da BIREME e triagem dos textos na íntegra com a autorização oficial para cópias; quanto às cópias de periódicos estrangeiros consultados, todos tem a autorização devidamente realizada.

4- RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta as médias, os desvios-padrão (DP), os percentis 5%, 25%, 75% e 95%, os valores mínimos, os 1º quartis, medianas, 3º quartis, valores máximos e os números de pacientes de cada grupo nas respectivas faixas etárias para a estatura do sexo masculino. Onde evidenciam-se 506 (63,6%) avaliações na faixa etária de lactentes, portanto até 24 meses e 289 (36,3%) avaliações na faixa etária de 2-8 anos.

A Figura 18 representa as curvas-padrão de crescimento dos pacientes com SD do sexo masculino de 0-24 meses de idade.

A Figura 19 representa as curvas-padrão de crescimento dos pacientes com SD do sexo masculino de 2-8 anos de idade.

A Tabela 2 apresenta as médias, os desvios-padrão (DP), os percentis 5%, 25%, 75% e 95%, os valores mínimos, os 1º quartis, medianas, 3º quartis, valores máximos e os números de pacientes de cada grupo nas respectivas faixas etárias para a estatura do sexo feminino. Onde observam-se 316 (65,6%) avaliações na faixa etária de lactentes e 165 (34,3%) avaliações na faixa etária de 3-8 anos.

A Figura 20 representa as curvas-padrão de crescimento dos pacientes com SD do sexo feminino de 0-24 meses de idade.

A Figura 21 representa as curvas-padrão de crescimento dos pacientes com SD do sexo feminino de 2-8 anos de idade.

A Tabela 3 apresenta as médias, os desvios-padrão (DP), os percentis 5%, 25%, 75% e 95%, os valores mínimos, os 1º quartis, medianas, 3º quartis, valores máximos e os números de pacientes de cada grupo nas respectivas faixas etárias para o peso do sexo masculino. Onde evidenciam-se 741 (63,2%) avaliações na faixa etária denominada de lactentes, isto é até 24 meses de idade e 430 (36,7%) avaliações na faixa etária de 3-8 anos.

A Figura 22 representa as curvas-padrão do ganho de peso dos pacientes com SD do sexo masculino de 0-24 meses de idade.

A Figura 23 representa as curvas-padrão do ganho de peso dos pacientes com SD do sexo masculino de 2-8 anos de idade.

A Tabela 4 apresenta as médias, os desvios-padrão (DP), os percentis 5%, 25%, 75% e 95%, os valores mínimos, os 1º quartis, medianas, 3º quartis, valores máximos e os números de pacientes de cada grupo nas respectivas faixas etárias para o peso do sexo feminino. Onde observam-se 452 (64,8%) avaliações na faixa etária denominada de lactentes, isto é até 24 meses de idade e 245 (35,1%) avaliações na faixa etária de 3-8 anos.

A Figura 24 representa as curvas-padrão do ganho de peso dos pacientes com SD do sexo feminino de 0-24 meses de idade.

A Figura 25 representa as curvas-padrão do ganho de peso dos pacientes com SD do sexo feminino de 2-8 anos de idade.

A Tabela 5 apresenta as médias, os desvios-padrão (DP), os percentis 5%, 25%, 75% e 95%, os valores mínimos, os 1º quartis,

medianas, 3º quartis, valores máximos e o número de pacientes de cada grupo nas respectivas faixas etárias para o perímetro cefálico do sexo masculino. Onde evidenciam-se 534 (62,02%) das avaliações no universo da biometria do perímetro cefálico, na faixa etária de 0-24 meses.

A Figura 26 representa as curvas-padrão para o perímetro cefálico dos pacientes com SD do sexo masculino de 0-24 meses de idade.

A Tabela 6 apresenta as médias, os desvios-padrão (DP), os percentis 5%, 25%, 75% e 95%, os valores mínimos, os 1º quartis, medianas, 3º quartis, valores máximos e o número de pacientes de cada grupo nas respectivas faixas etárias para o perímetro cefálico do sexo feminino. Onde evidenciam-se 327 (37,97%) das avaliações no universo da biometria do perímetro cefálico, na faixa etária de 0-24 meses.

A Figura 27 representa as curvas-padrão para o perímetro cefálico dos pacientes com SD do sexo feminino de 0-24 meses de idade.

5- DISCUSSÃO

Atualmente o acompanhamento do crescimento pediátrico tornou-se uma das principais questões na vigilância preventiva, não somente traduzindo uma condição de homeostase, como também por alertar e identificar prematuramente variações ponderais, estaturais e de perímetro cefálico, permitindo correlacioná-los a modelos de morbidade prematuramente, tornando essas curvas instrumentos indispensáveis para o diagnóstico, prevenção e acompanhamento.

A detecção de desvios, ou de “tendiosidades” a desvios, poderá antecipar prontamente problemas clínicos mais frequentemente relacionados à determinada faixa etária de um mesmo grupo populacional.

O fato de utilizar curvas construídas com dados de uma população da qual um determinado propósito não faz parte, pode classificá-lo incorretamente, acarretando em graves erros de interpretação e conduta (SARNI, 2001).

Obviamente, curvas de percentis necessitam ser revistas dentro de uma periodicidade, em função de mudanças na miscigenação populacional dos fatores sócio-econômicos e ambientais que atuam, de forma temporal, em uma determinada população.

As relações entre idade e peso, idade e estatura e idade e perímetro cefálico em ambos os sexos reflete a adequação do desenvolvimento, facilitando ao clínico a antecipação de morbidade, permitindo uma condição

preventiva e curativa em momentos oportunos. Facilitando ainda relacionar questões nutricionais, ambientais e de hábito e estilo de vida de uma população (COMITÊ DE NUTRIÇÃO, 1992).

A construção de curvas antropométricas, relativas a uma determinada população, revela suas características específicas, favorecendo seu diagnóstico, evitando ou reduzindo margens de erros decorrentes de uso de curvas inapropriadas, adequadas a uma população ao qual o propósito não pertence.

Salienta-se que o desenvolvimento deriva de somatórias de fatores genéticos e ambientais, onde estes últimos têm um claro poder de mascarar o evidente potencial genético limitante dos portadores da trissomia do cromossomo 21.

As curvas de desenvolvimento elaboradas nesse estudo foram comparadas às curvas da NCHS, tomadas como padrão de referência para comparação, mesmo considerando-se a diferença entre o número de avaliações como também pela etnia, enfatizando-se a característica razoavelmente homogênea do grupo em estudo.

Crianças com SD apresentam-se geralmente mais baixas durante a infância com comprometimento da estatura final na fase adulta. A Figura 28 representa a estatura de 1.156 indivíduos com SD interpolada em relação à curva-padrão de crescimento, desenvolvida pelo NCHS e adotada pela OMS (estudo longitudinal ou também transversal). Note-se a grande maioria dos indivíduos dispostos entre -1,0 DP e -2,5 DP (figura 28) (MUSTACCHI et al, 1999). Alguns pacientes situados muito abaixo do limite inferior poderiam

apresentar comprometimento de seu crescimento devido às várias intercorrências associadas à SD, cuja determinação foi estabelecida pela investigação de dados laboratoriais pertinentes ao perfil de análises clínicas. É, portanto, de extrema importância a adequada avaliação do crescimento do indivíduo com SD em relação ao seu próprio padrão de crescimento. A interpolação deste grupo de indivíduos em curvas-padrão de uma população normal é de pouca valia na caracterização de anormalidades no desenvolvimento estatural de indivíduos com SD decorrentes do hiper ou hipotireoidismo, doença celíaca, cardiopatias, leucemias e outros comprometimentos crônicos (NALIN, 1975). Ademais, a interpolação de uma criança afetada dentro da faixa esperada de crescimento é confortante para os pais. Qualquer intervenção terapêutica que vise a aceleração do crescimento poderá ser facilmente e prematuramente evidenciada com a utilização de gráficos de crescimento específicos para a SD.

Os primeiros estudos de pessoas com SD institucionalizados sugeriram que o maior déficit de crescimento ocorria nos primeiros anos de vida. BENDA em 1939 referiu que o crescimento de uma criança com SD foi inferior ao normal nos primeiros cinco anos e acompanhava o padrão de normalidade (quanto à velocidade de crescimento) a partir de 8 anos de idade.

DUTTON em 1958 afirmou que durante todo o período de crescimento de indivíduos com SD entre 6 e 18 anos era similar aos indivíduos “normais” o que apoiou a conclusão de BENDA.

GUSTAVSON (1964) e ROCHE (1965) mostraram um déficit de crescimento abaixo do quinto percentil em portadores de SD até os dois anos de idade e especificamente ROCHE caracterizou diferença entre os sexos quanto à intensidade desse déficit.

Empregando dados longitudinais de crianças que viviam em diferentes instituições, ROCHE (1965) observou que a estatura apresentava-se 2-4 DP abaixo da média para todas as idades entre 3-10 anos. Esta redução não diferia dos valores de SD computados para estatura, comprimento supino para crianças de 1-3 anos de idade. Os dados de ROCHE (1965) foram similares aos dos estudos de BROUSSEAU & BRAINERD (1928), BENDA (1946), OSTER (1953) e GUSTAVSON (1964).

CRONK (1978); CRONK & PUESCHEL (1984) avaliaram 100 crianças com SD criadas em ambiente domiciliar seguidos até a idade de três anos (alguns até os sete anos) inicialmente com intervalos trimestrais e posteriormente semestrais até os três anos e depois com intervalos anuais. Ao nascimento a estatura e o peso foram pouco diferentes (igual ou menor em cada sexo), porém, com significado estatístico em relação a crianças “normais” da mesma faixa etária. Desde o nascimento até os três anos de idade houve um decréscimo progressivo na estatura medida dos portadores de SD quando comparado aos controles “normais”. Aos três anos a diferença absoluta entre a média de estatura dos indivíduos com SD e “normais” foi de dois centímetros (ao redor do 15º percentil) e a diferença absoluta das médias foi de 3,5 cm (ao redor do 1º percentil) a variabilidade (o intervalo total de variação entre o indivíduo mais baixo e o indivíduo mais

alto) foi mais ampla em meninos com SD entendendo-se, portanto, a este respeito que os meninos com SD mostraram maior variabilidade que os meninos normais, entretanto, a variabilidade das meninas com SD foi similar àquela dos controles “normais” a partir de 9 meses de idade.

Na presente amostra, a diferença absoluta entre a média de estatura em intervalos mensais até 24 meses de idade, intervalos semestrais e anuais a partir de então, tanto para indivíduos do sexo masculino ou feminino, foi comparada entre crianças com SD e crianças “normais” nas mesmas faixas etárias, quanto ao peso e estatura, considerando-se o percentil 50 com as curvas do NCHS.

A velocidade de crescimento longitudinal dos meninos com SD a cada intervalo de 6 meses desde o nascimento até os 36 da presente amostra, está diminuída de um 1 DP (ao redor do 10^o–25^o percentil) comparada aos dados do NCHS. Durante todo o período de 36 meses a média de crescimento do menino com SD foi de 28,62 cm.

De fato, cerca de 30% da amostragem de CRONK demonstrou uma velocidade de crescimento normal intermitente, portanto, alternada com períodos de crescimento deficiente quando comparada às crianças normais e somente 10% da sua amostra manteve a velocidade de crescimento acompanhando a “normalidade”. Há de ser destacado que algumas vezes o déficit de crescimento foi tão marcado que não foram raros os períodos de crescimento que perduraram de três a seis meses, onde não foi detectado nenhum crescimento. Estas situações foram consideradas, na estatística de CRONK, bem como em nossa observação, como prováveis erros de

mensura ou especulados como fenômenos específicos do crescimento por um possível efeito desestabilizador de crescimento do cromossomo 21, onde propõe-se que simplesmente podem ocorrer períodos mais lentos do processo de crescimento como aqueles relacionados ao desenvolvimento cognitivo e emocional sugeridos por CICCHETT & SROUFE (1976).

Analisando dados longitudinais coletados no período de 0-24 meses de idade para meninos com SD, estes apresentaram uma estatura de 2 DP abaixo da média das curvas do NCHS no período de 2-22 meses (figura 29).

Quando comparada a sobreposição dos dados colhidos com as curvas de estatura do NCHS de crianças do sexo masculino sem SD com nossa amostra de crianças do sexo masculino com SD na faixa etária de 2-8 anos de idade, observamos que entre 2 e 3 anos a curva está abaixo de 1 DP, entre 3 e 4 anos varia de -1 a -2 DP e entre 4 e 5 anos de -2 DPs e a partir de 5 até 8 anos -3 DPs; a grande maioria está entre o 2º e o 3º DP abaixo da normalidade para a população das curvas do NCHS (figura 30).

Em contraposição à análise dos dados longitudinais é notável que as crianças do sexo feminino de 0-24 meses de idade, incluídas neste estudo, mostraram um crescimento normal até os 12 meses de idade, quando comparados com quadros de estatura do NCHS e da mesma forma com os estudos anteriormente citados por CRONK e colaboradores em 1988, ROCHE em 1965, RARICK & SEEFELDT em 1974 (figura 31).

Evidenciou-se um decréscimo de estatura de 1 a 2 DPs de forma progressiva entre os 12 meses e os 24 meses de idade.

Não obstante, nossa população manteve-se com estatura nos parâmetros de -1 DP de 2-5 anos e a partir de então com -3 DPs até 8 anos de idade. A transição de parâmetros tidos como paralelos às curvas do NCHS para o 1° DP abaixo deste foi evidenciado entre 4 anos e 6 meses e 5 anos e 3 meses de idade (figura 32).

Em crianças do *Children's Hospital of Boston* a diferença de tamanho absoluto entre crianças com doenças cardíacas congênitas moderadas e severas e aquelas sem doenças cardíacas congênitas ou com doença cardíaca muito leve, aumenta menos de 1 cm próximo ao nascimento até cerca de 2,5 cm aos 3 anos de idade. Até os 30 meses de idade as velocidades em ambos os grupos (cardiopatas e não cardiopatas) eram semelhantes. O peso médio de crianças com doença cardíaca congênita significativa foi também menor do que em crianças sem problemas cardíacos ou com problema menos severo, embora a velocidade de peso nos dois grupos não diferisse consistentemente na mesma faixa etária (ERSHOW, 1986). O mesmo autor também observou um efeito da doença cardíaca nas amostras de crianças com SD do *Perinatal Collaborative Project*. Os déficits nestas crianças ficaram restritos ao peso. Todavia, ela avaliou diferenças entre as crianças com qualquer tipo de defeito cardíaco e crianças sem doenças.

No presente estudo, considerou-se a faixa etária de 0-24 meses em ambos os sexos para avaliar eventual alteração de repercussões sistêmicas para com a estatura e em ambos os grupos cardiopatas e não cardiopatas não houve diferença significativa ao ganho estatural (figuras 33 e 34).

Deve-se notar que os efeitos de correção cirúrgica no crescimento não foram avaliados nos dados do *Children's Hospital of Boston* e nem foram relatados em outro lugar. Isto e a melhora do desenvolvimento do defeito podem ser a razão da falta de diferenças em idades maiores entre crianças com e sem doenças cardíacas congênitas significativas, também bem observada em nossa população, conforme caracterizado nas Figuras 33 e 34, onde evidenciamos que a estatura entre 0 e 24 meses de idade de portadores da SD com cardiopatia, tanto do sexo masculino quanto do feminino, acompanharam os limites da normalidade. Enfatizamos que o tratamento cirúrgico das correções malformativas cardíacas ocorreram durante o 1º ano de idade com maior concentração nos primeiros 6 meses em mais de 90% da nossa população com cardiopatia congênita.

Na nossa curva, combinada com a da NCHS, os dados de peso de indivíduos com SD do sexo masculino de 0-24 meses de idade observa-se na nossa amostragem uma redução abaixo de 2 DP até o 2º mês e acompanhando o -3 DP a partir do 4º mês de idade tendendo a -2 DP entre 22º e 24º mês (figura 35).

Quando comparada à sobreposição dos dados colhidos com as curvas de peso do NCHS de crianças do sexo masculino sem SD com nossa amostra de crianças do sexo masculino com SD na faixa etária de 2-8 anos de idade, observamos que a grande maioria da nossa amostragem acompanha entre 2 e 3 anos uma redução de peso que inicia-se no -2 DP atingindo o -1 DP da curva do NCHS, mantendo esse parâmetro até 7 anos de idade e a partir deste último dentro de padrões normais, onde concluímos

que, evidentemente, portadores de SD da nossa amostragem de 2-8 anos de idade apresentaram um peso mais baixo entre 2 e 3 anos de idade, mantendo-se no limiar do 3º ano próximo da normalidade com relação ao peso até 8 anos e aos 3 anos de idade 1 a 1,5 DP inferiores aos do NCHS e a partir de então até os 8 anos de idade parâmetros muito semelhantes, portanto sem diferença significativa (figura 36).

De fato, na mesma superposição de curvas de peso para o sexo feminino de 0-24 meses de idade, incluídas neste estudo, comparadas com as do NCHS ao nascimento mostram-se com diferenças pouco significativas, do nascimento ao 1º mês de idade, estando evidentemente abaixo do 1 DP e de forma progressiva, até os 3 anos nota-se um decréscimo para níveis de 2 DP e a partir de então o peso apresenta uma significativa redução mantendo abaixo do -3 DPs dos valores do NCHS até o 22º mês havendo uma tendência a redução de diferencial do -3 para -2 DPs até o 24º mês (figura 37).

A partir do 2º até o 4º ano de idade as meninas com SD de nossa população tiveram um ganho de peso progressivo, iniciando em níveis de -2 DPs atingindo o -1 DP até o 4º ano mantendo esse parâmetro até os 5 anos de idade e a partir de então novamente de forma progressiva reduzindo o peso de forma lenta entre o 5º e o 6º ano e mais evidente entre o 6º e o 8º ano onde evidencia-se um parâmetro de -3 DPs. É interessante enfatizar que enquanto o peso de meninas na curva de NCHS aumenta mais agudamente a partir dos 6 anos e 6 meses de idade o ganho de peso é progressivamente reduzido na nossa amostragem com SD, de tal forma que

observamos uma diferença de -1 até -3 DPs do NCHS a partir dos 5 anos de idade (figura 38).

Analisando dados longitudinais de três centros da costa leste dos Estados Unidos da América (EUA), CRONK et al (1988) observaram que a estatura de meninas com SD entre 2 e 11 anos e 6 meses de idade, estava ao redor de 2 DPs abaixo da média do NCHS com pequenas flutuações (-1 a -3 DPs) dependendo da idade, com pico de maior diferença (-3 DPs) em 4 anos e 6 meses. Para o mesmo período, meninos apresentavam estatura 2 DPs abaixo da média no mesmo instituto, com variação entre -2 e -3 DPs, expressando maior variação aos 5 anos de idade.

A sobreposição das curvas de estatura, da nossa população feminina de 2 a 8 anos de idade com as curvas do NCHS juntamente com as curvas de CRONK, demonstra que a nossa população acompanha valores de normalidade do NCHS dos 2-5 anos de idade, havendo um decréscimo progressivo da nossa população em relação às curvas do NCHS a partir do 5º ano até o 8º ano de idade, atingindo neste momento 3 DPs abaixo do NCHS. Quando comparadas às curvas de CRONK, a partir dos 2 anos e 6 meses até 5 anos de idade, nossa população, entretanto, permanece 1 DP acima e entre o 5º e o 7º ano de idade, de forma progressiva, atinge um paralelismo com as curvas de CRONK e colaboradores (1988), permanecendo assim até o 8º ano de idade; a partir de 7 anos e 6 meses de idade observamos uma tendenciosidade inversa. E para o mesmo período, a estatura de meninos com SD da nossa amostragem está 1 DP acima dos dados descritos por CRONK entre 2-5 anos e dos 5-8 anos de idade

acompanha, de forma paralela, as mesmas variantes estatísticas, sendo que, de fato, entre o 5º e o 6º ano observa-se a adequação desses dados (figuras 39 e 40).

Ao estabelecermos as comparações do peso de crianças portadoras de SD de nossa amostragem com a de CRONK, observamos que na faixa etária de 0-24 meses em indivíduos do sexo masculino há pouca diferença entre ambas as amostragens observando-se, entretanto, que a partir do nascimento até os 2 meses há uma diferença de 1 DP abaixo em relação às curvas de CRONK. Em contrapartida para as meninas da mesma faixa etária há uma evidente sobreposição dos valores de peso até 6 meses e a partir de então até os 24 meses nossa amostragem está 1 DP abaixo com pequenas oscilações entre o 6º e 14º mês de idade (figuras 41 e 42).

Entre 2-8 anos de idade o peso dos meninos da curva de CRONK praticamente se sobrepõe à nossa amostragem, enquanto que nas meninas de 2-8 anos o peso até os 5 anos foi praticamente igual e a partir de então dos 5-8 anos observa-se uma diferença que aos 7 anos está em 1 DP e aos 8 anos com 2 DPs caracterizando uma clara redução de peso das nossas meninas quando comparados aos dados observados por CRONK no mesmo grupo (figuras 43 e 44).

No presente estudo também foram comparadas as curvas da antropometria do perímetro cefálico (PC) obtidas de 0-24 meses de idade com as medidas descritas nas curvas do NCHS.

A partir do nascimento houve um evidente desvio estatístico de 3 DPs inferiores no PC dos indivíduos com SD do sexo feminino de nossa

amostragem, quando comparadas às curvas de PC do mesmo grupo etário do NCHS, caracterizando-se a microcefalia com proporção craniofacial descrita na literatura na população com SD. Embora o PC das crianças com SD do sexo masculino de nossa amostra também acompanhasse as curvas que definem a microcefalia proporcional, o PC dos meninos apresenta-se entre o 1-2DPs. No entanto desde o nascimento já houve uma clara expressão da referida microcefalia comparativamente às curvas do mesmo sexo descritas pelo NCHS (figuras 45 e 46).

Em relação ao desenvolvimento pós-natal, o seu atraso é mais evidente a partir do 6º mês de vida (SELIKOWITZ, 1990; MUSTACCHI, 1995; PUESCHEL, 1995) quando comparados às curvas do NCHS.

Embora existam dados adequados cruzados sobre o crescimento durante a infância e adolescência, nenhum estudo analisou cuidadosamente uma série de crianças em intervalos freqüentes para permitir generalizações sobre velocidade de crescimento depois da infância.

Os gráficos de crescimento específicos para uma mesma enfermidade variam de acordo com a região da qual provém, aparentemente, em paralelo às diferenças na estatura da população geral. Pode-se comprovar esta observação pela diferença encontrada nas curvas de crescimento de meninas com síndrome de Turner do Norte da Europa, dos Estados Unidos e do Japão (TANNER, 1981 e 1986; IKEDA et al, 1982; PARK et al, 1983).

Reduções de peso foram substancialmente menores, na faixa de -1 a 0 DP (i.e., peso médio igual aos valores das crianças "normais"). É notável que crianças incluídas no estudo de CRONK et al (1988) mostraram

crescimento normal comparado ao estudo das crianças de instituições inclusas nas amostras de ROCHE (1965), RARICK & SEEFELDT (1974) e estudos anteriores citados, de tal forma que podemos afirmar a caracterização de mesmas condições para os parâmetros de nossa amostra.

5.1- Uso das Tabelas de Crescimento

As tabelas, gráficos e figuras apresentados neste trabalho mostram os valores lapidados de 4 percentis para estatura e peso, por sexo e em duas faixas de idade. A graduação de uma determinada criança no percentil mostra a posição relativa que ela assumiria numa série de crianças com SD da mesma idade. Os percentis para estatura refletem a menor altura já esperada ao índice de crescimento mais lento, que ocorrem na síndrome de Down. A criança com SD estará em conformidade com os canais do percentil, nestes gráficos, mais facilmente que as crianças do NCHS. Nas crianças com SD ocorrem variações na velocidade do crescimento em várias fases de sua idade, variações essas de uma ampla variedade de magnitude, especialmente na primeira infância. Assim, quando comparada a uma criança sem SD, a criança com SD talvez não permaneça no mesmo nível de percentil destes gráficos.

As crianças com doença cardíaca congênita séria ou moderada mostram maior deficiência no crescimento do que as não-portadoras ou as portadoras de doença cardíaca congênita apenas leve, especialmente durante a primeira infância. Na média, uma menina com doença cardíaca

congênita será 1 cm mais baixa e 1 kg mais leve, e um menino será 2 cm mais baixo e 1 a 2 kg mais leve, do que as crianças não-portadoras, ou portadoras de doença cardíaca congênita apenas leve, durante a infância, segundo CRONK.

Quando comparadas crianças sem SD o ganho de peso em relação às crianças com SD é mais rápido que seu ganho de estatura, o que freqüentemente resulta em obesidade por volta dos 36 meses de idade. Visto que estes gráficos refletem esta tendência, deverão ser sempre utilizados em conjunto com os gráficos do NCHS para crianças normais quando se fizerem avaliações de peso. Além disso, recomenda-se fortemente o uso dos gráficos do NCHS para índices peso/estatura quando se fizerem avaliações de gordura do corpo.

Os efeitos negativos da internação em instituições, de crianças com SD em crescimento, já foram anteriormente abordados e demonstrados. Assim, é provável que as diferenças de ambiente na criação das crianças (por exemplo, maiores oportunidades de atividades, maior apoio emocional, melhor alimentação) exerçam influência substancial no crescimento adequado durante a infância.

É possível que, como já se observou em outros estudos de crianças normais, a alimentação em excesso possa resultar em maior tamanho e maior adiantamento da maturidade durante o período de crescimento. A estatura média entre essas amostragens fica similar ao final da adolescência. Isso sugere que a estatura final do adulto tende a ser similar a

despeito do ambiente em que a pessoa foi criada, embora alcançada com certo retardo nos indivíduos criados em instituições.

6- CONCLUSÃO

A valorização do crescimento de crianças com SD requer a realização de cuidadosas medidas antropométricas, o registro exaustivo da história clínica, da informação complementar, bem como um cuidadoso controle em tabelas de crescimento para crianças “normais” e específicas de portadoras da SD, pertinentes a horizontalização e equilíbrio dos fatores ambientais e de etnia.

Para a estatura, peso e PC tem-se sugerido a utilização das curvas de crescimento do NCHS (HAMILL et al, 1979) que continuam sendo inapropriadas à determinadas condições.

A etiologia do atraso do crescimento das pessoas com SD é referida na literatura como sendo multifatorial, devendo-se considerar em grande parte as múltiplas anomalias do sistema endócrino e metabólico os quais estão por sua vez relacionados com o material cromossômico em excesso. É indispensável que se obtenha uma boa história clínica considerando-se intercorrências de doenças com a finalidade de valorizar a dificuldade de crescimento a qual evidentemente supera àquela que encontra-se normalmente associada com SD.

É necessário realizar uma cuidadosa investigação sobre os efeitos do crescimento e desenvolvimento a longo prazo, tanto das situações primárias das determinantes genéticas da SD, como secundárias e possíveis

situações que determinem o atraso do crescimento e desenvolvimento, antes que se recomende um tratamento específico para portadores de SD.

A discussão acima tem limitações por obviamente não ter sido analisado o efeito das correções cirúrgicas dentre outras múltiplas variantes, nem mesmo de diferentes expressões de comprometimento cardíaco em relação ao crescimento.

As curvas obtidas embora flutuem em alguns intervalos são substancialmente úteis para traçar e determinar o adequado desenvolvimento das crianças portadoras da SD de São Paulo podendo caracterizar tendências que determinem cuidados médicos preventivos reduzindo significativamente seus riscos de saúde.

7- RESUMO

De fato, por não existir um levantamento antropométrico de crianças com síndrome de Down no Brasil, foi realizado em São Paulo um estudo biométrico prospectivo que permitiu a elaboração de curvas antropométricas avaliando taxas de peso, estatura e perímetro cefálico elaboradas por tabelas e gráficos com valores lapidados de 4 percentis de dois grupos etários de ambos os sexos divididos de 0-24 meses e de 2-8 anos respectivamente.

O estudo considerou e excluiu, quando pertinente, fatores ambientais ou genéticos paralelos que eventualmente pudessem interferir nas variáveis avaliadas.

A ampla revisão bibliográfica e a comparação dos dados antropométricos permitiram enfatizar a importância de curvas padrões nacionais para estatura, peso e perímetro cefálico de crianças com síndrome de Down, facilitando o diagnóstico diferencial entre outros comprometimentos clínicos, auxiliando na intervenção clínico-laboratorial, na prevenção e acompanhamento médico.

8- SUMMARY

Considering that there is any anthropometrical evaluation in children with Down's syndrome in Brazil, the objective of this prospective biometric investigation was to construct anthropometrical curves for weight, stature and cephalic perimeter in children with Down's syndrome living in São Paulo urban area. All measurements were obtained from January 1980 to December 1999. All height or cephalic perimeter values 10% below or above and weight values 16% below or above of the 1st and 3rd quartile were excluded. Tables for each sex during 0-24 months and 2-8 years were presented in mean, standard deviations, percentiles and quartiles and graphics were presented in percentiles.

Environmental and genetic factors associated that could interfere in development were identified and the proband excluded from the sample. The employing of a national pattern curve of stature, weight and cephalic perimeter for individuals with Down's syndrome would be useful in differential diagnosis among other clinical disorders associated to this genetic malformation providing better clinical intervention and prevention of comorbidity.

9- FIGURAS

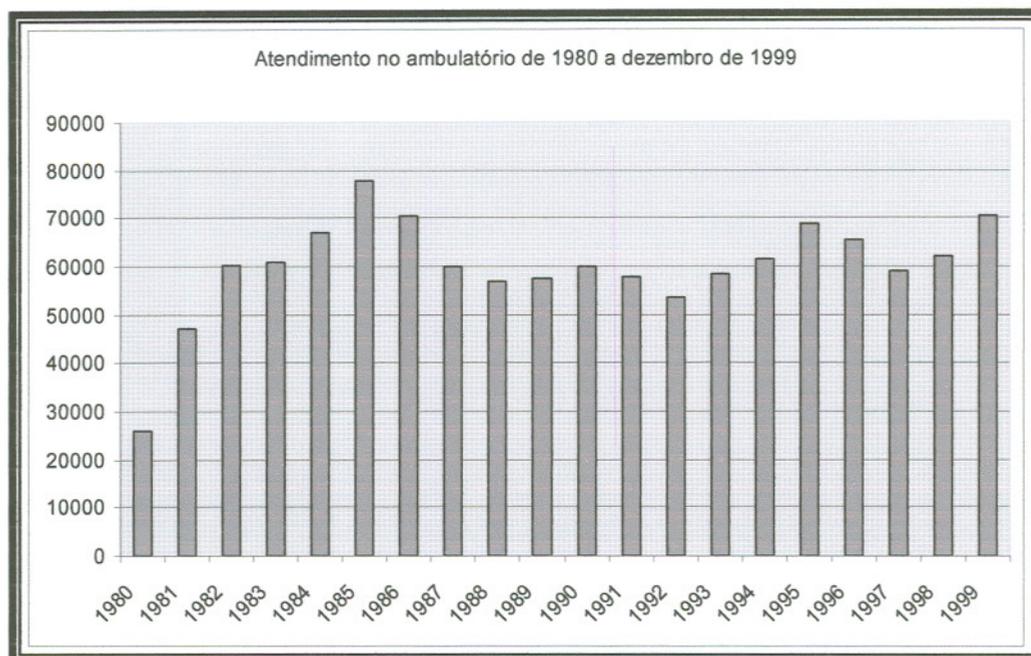


Figura 1: Frequência total de atendimentos ambulatoriais pediátricos no Hospital Infantil Darcy Vargas – UGA III, a partir de janeiro de 1980 a dezembro de 1999 divididos anualmente.

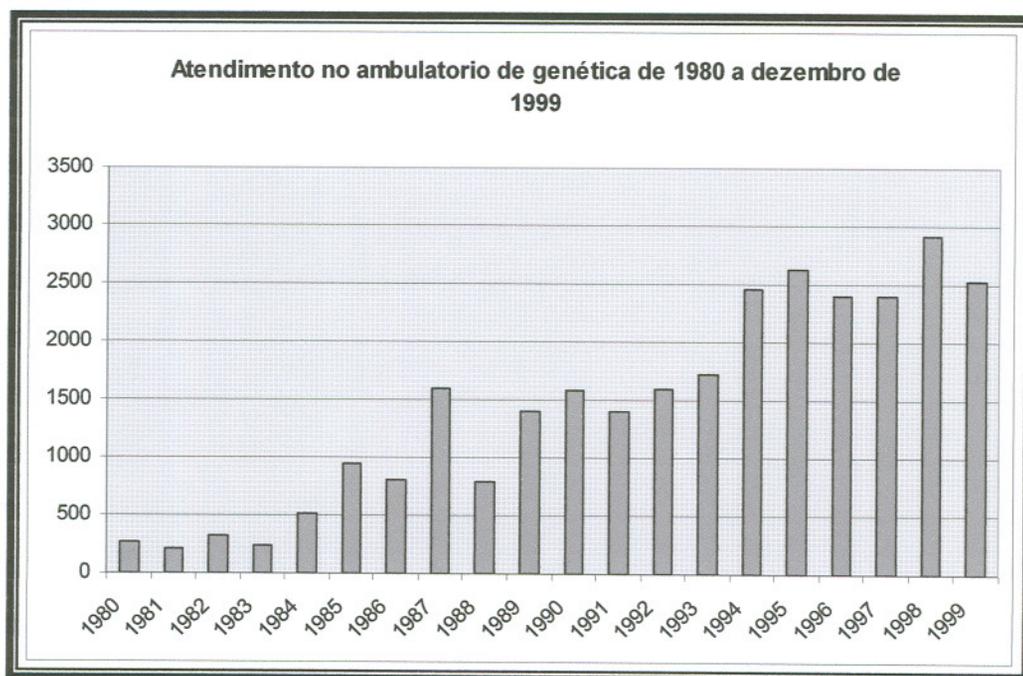
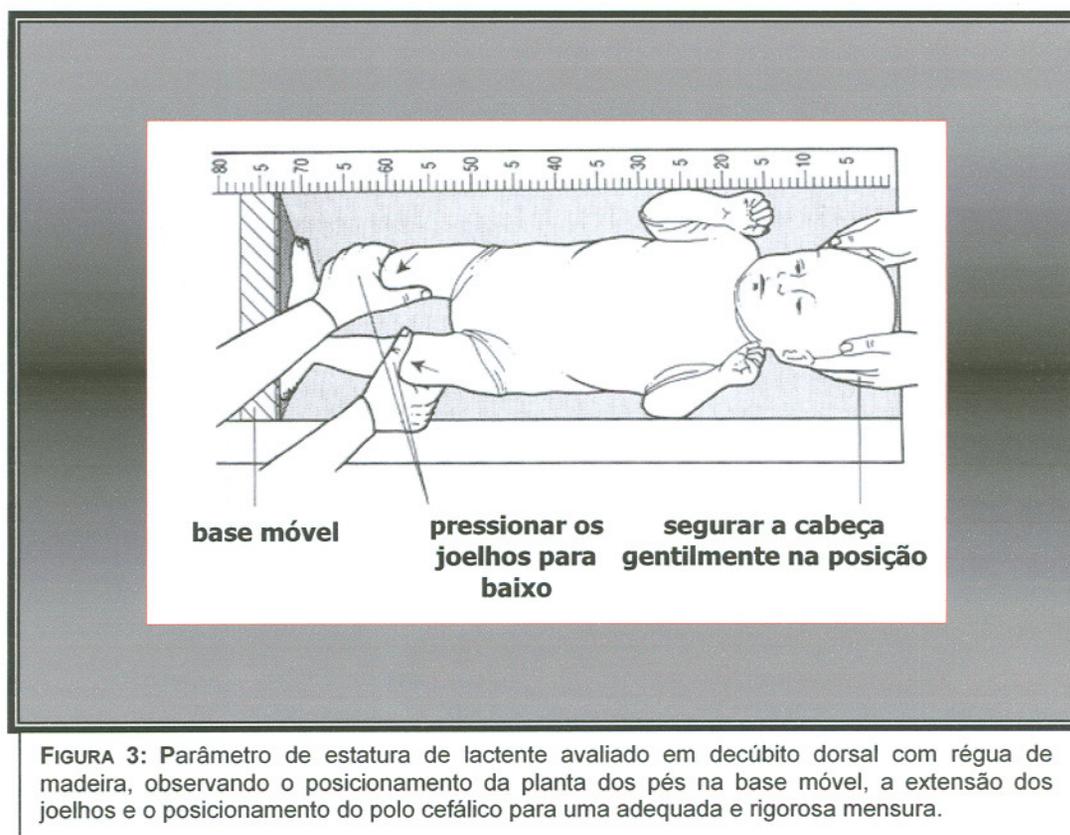


Figura 2: Gráfico da frequência anual de atendimento a pacientes ambulatoriais com distorfológicas, que forma avaliados no período de 1980 até dezembro de 1999 no Hospital Infantil Darcy Vargas – UGA III. Onde observa-se uma evidente ascensão progressiva, que deve-se a escassez de serviços envolvidos com similar modelo de atenção assistencial, com proposta de prevenção e acompanhamento dirigido à diversidade de patologias distorfológicas.



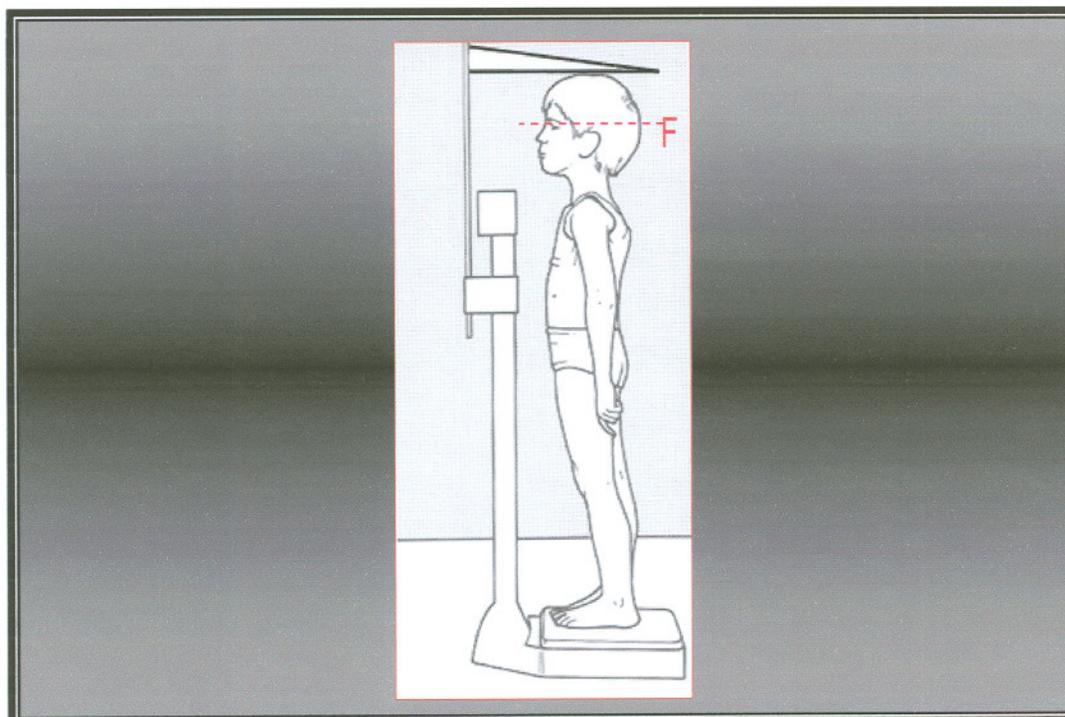


FIGURA 4: Avaliação do parâmetro estatura com o uso de uma balança antropométrica, da marca Filizola® para adultos cuja escala varia a partir de 1m (um metro) até 2,05m (dois metros e cinco centímetros) e com intervalos de 0,5cm, mantendo-se a distância do ponto mais alto de sua cabeça até a planta de seus pés. A linha pontilhada, definida como letra F, determina o plano de Frankfurt.

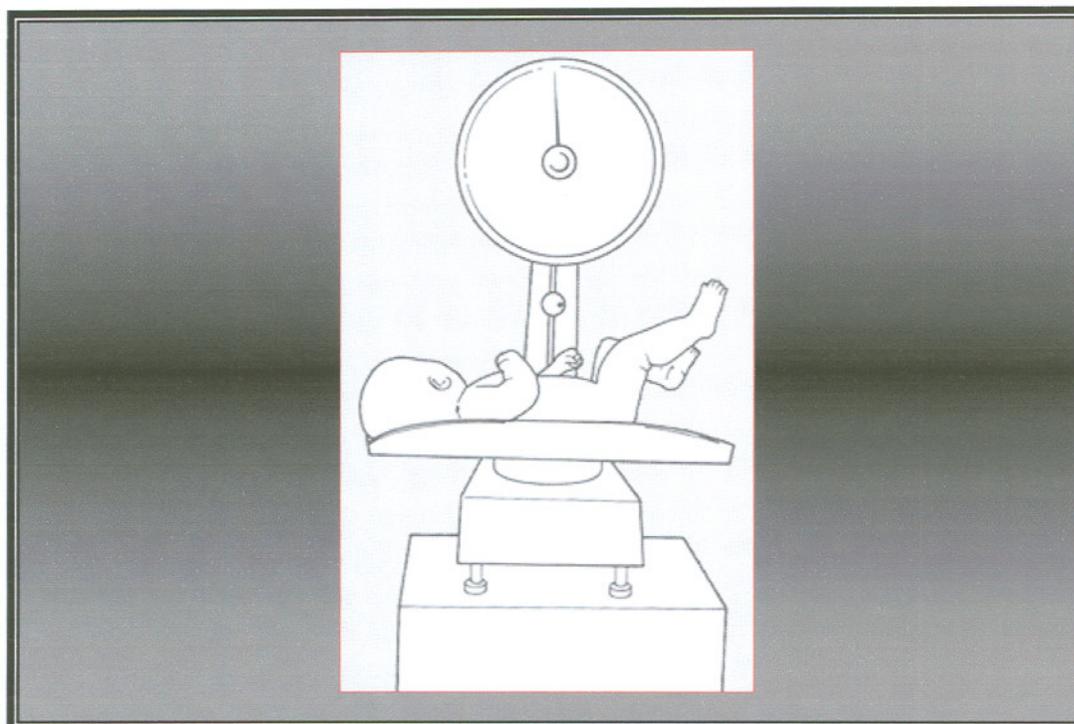


FIGURA 5: Simulação gráfica da balança utilizada para bebês cujo peso máximo de 15.000g, caracterizando o bebê em decúbito dorsal despido.

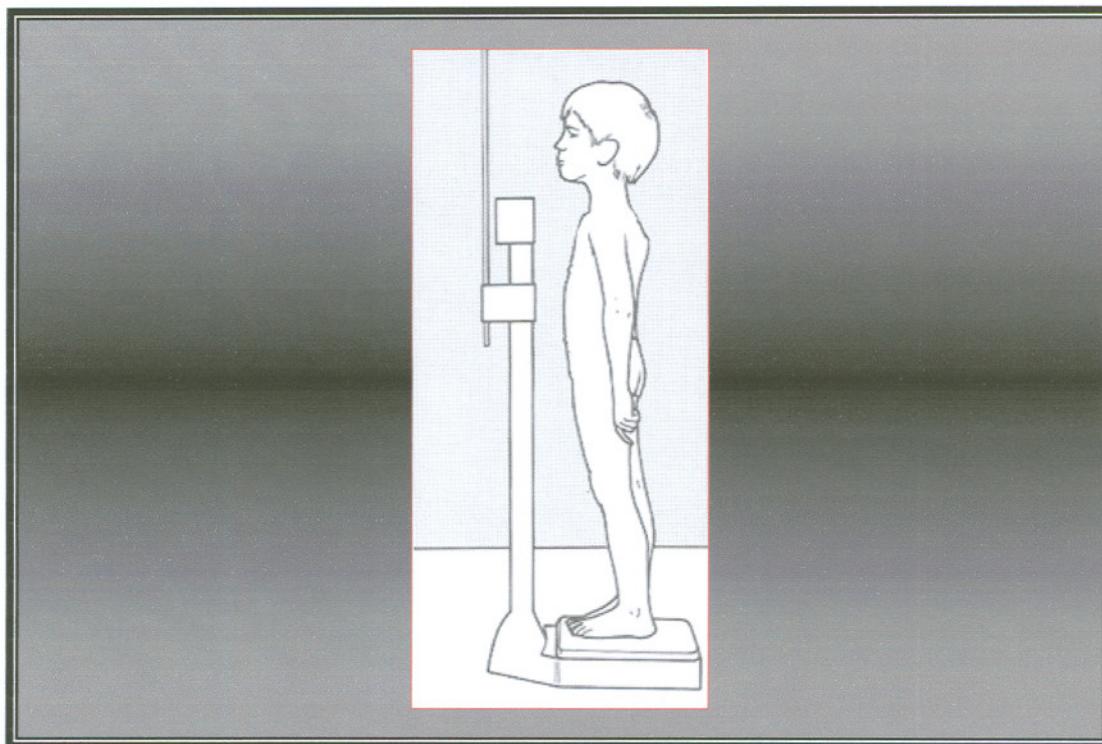


FIGURA 6: Esquema simulando a metodologia da mensura do parâmetro peso de indivíduos acima de 15kg (quinze quilogramas), caracterizando a silhueta da criança despida sem tocar nenhum objeto.

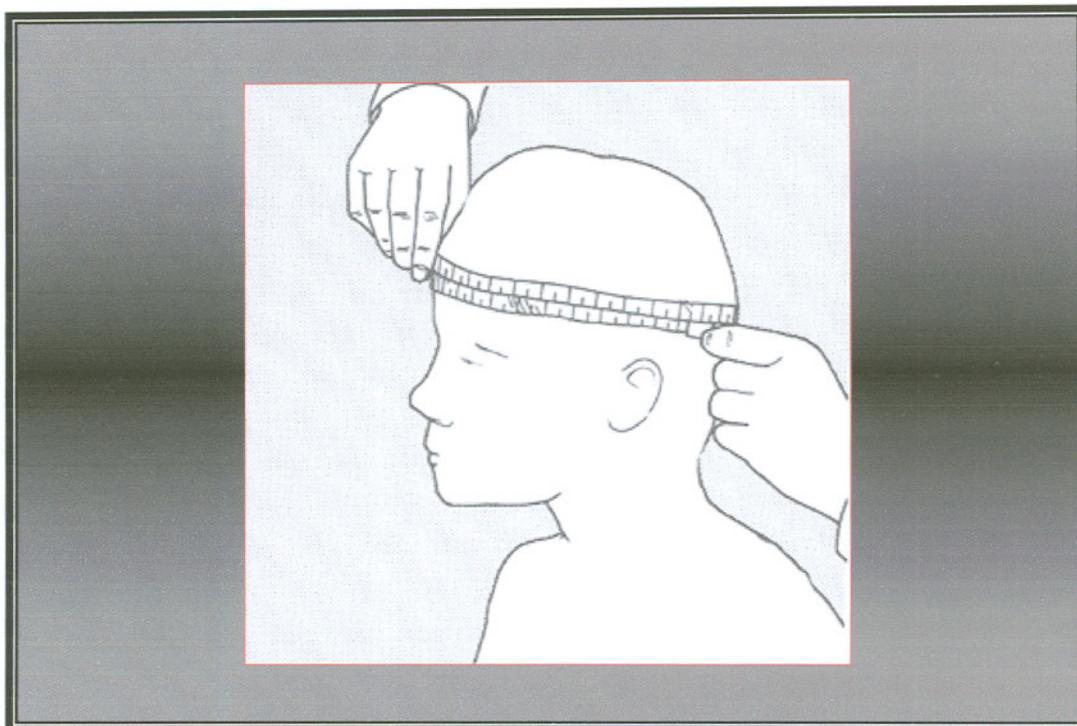
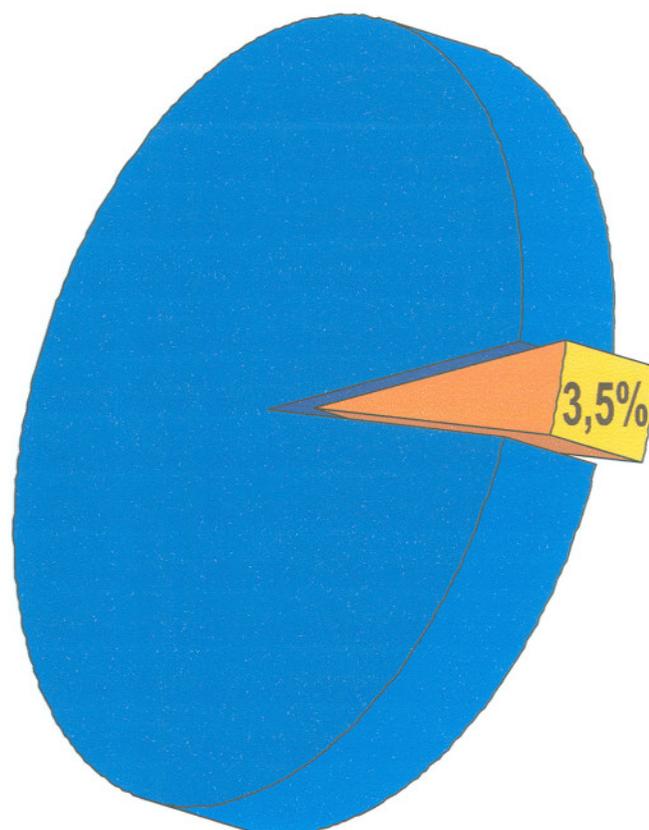


FIGURA 7: Desenho simulando o modo correto da circunferência craniana, definido como perímetro cefálico (PC) obtido a partir de fita milimétrica.

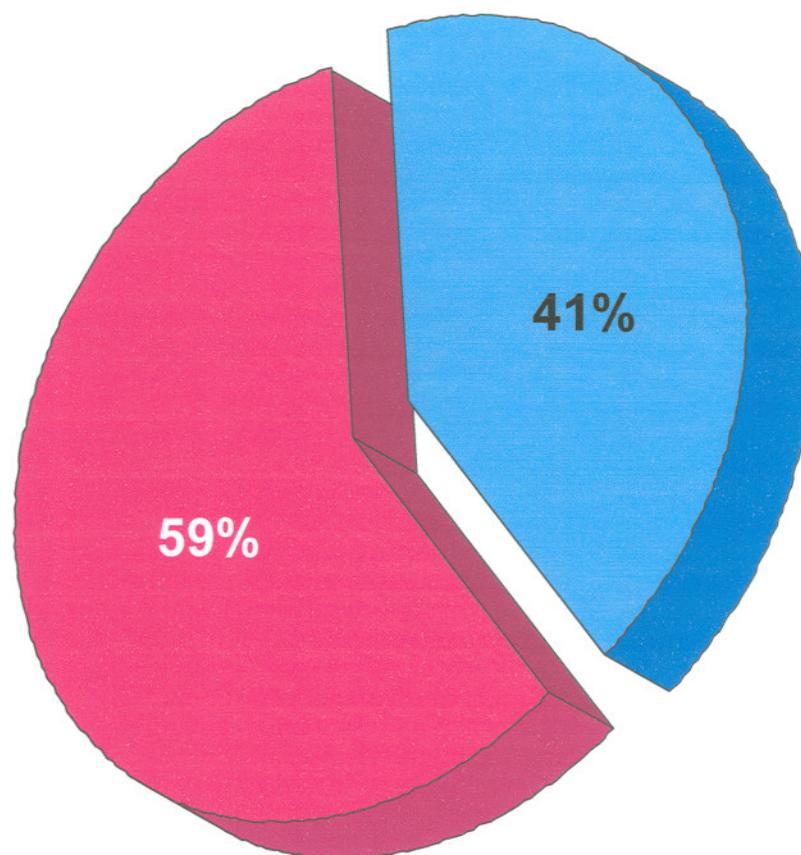
4910 pacientes com Síndrome de Down, selecionados 174



4.910 ■ Síndrome de Down
174 ■ Síndrome de Down Caucasóides

Figura 8: O gráfico caracteriza que nos 4.910 pacientes portadores da síndrome de Down foram selecionados 174 caucasianos que não apresentavam nenhum outro comprometimento compatível com etiologia, que potencialmente pudesse comprometer o desenvolvimento pândero-estatural.

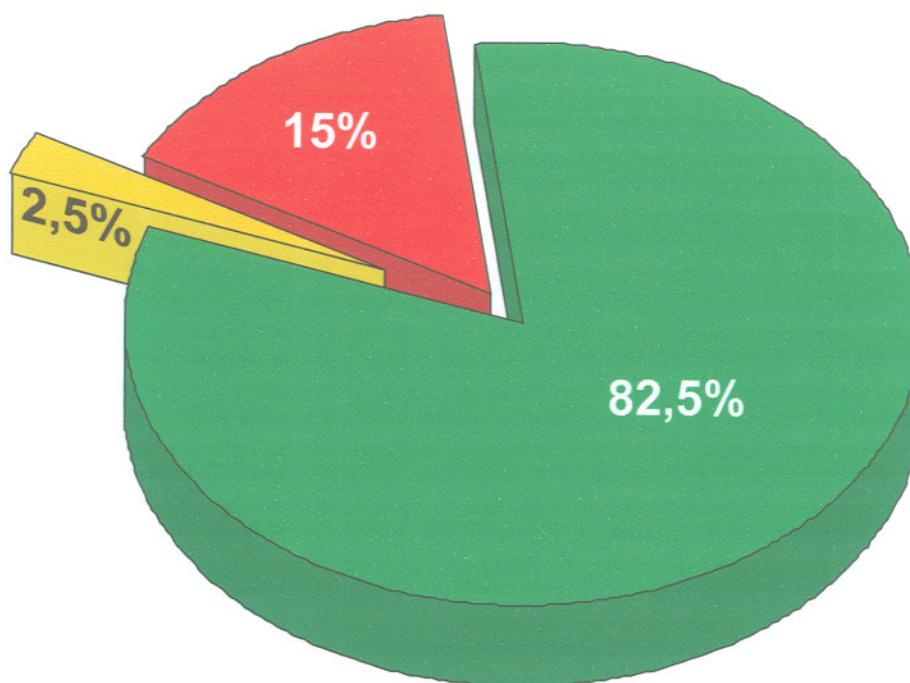
174 pacientes com Síndrome de Down



71 ■ Sexo Masc.
103 ■ Sexo Fem.

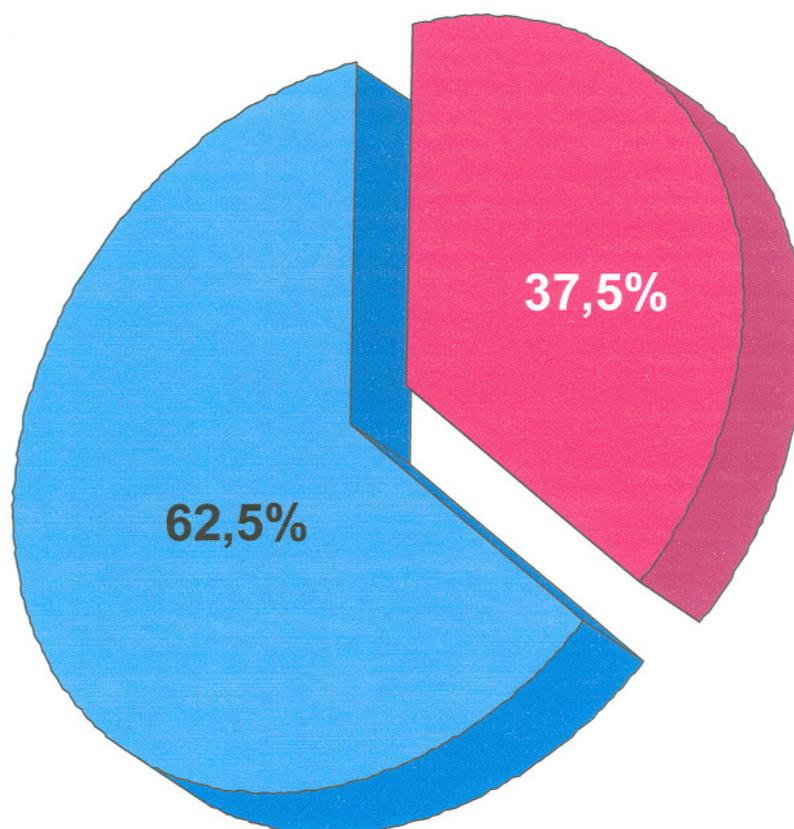
Figura 9: Evidência da porcentagem com relação ao sexo dos 174 pacientes caucasianos estudados, traduzidos na frequência de 71 do sexo feminino (41%) e 103 do sexo masculino equivalente a 59% caracterizando que a faixa etária máxima do grupo era de 8 anos.

**População incluída no protocolo
longitudinal – 4005 avaliações de 0 a 8
anos**



3.317 ■ S. Down sem outra patologia
593 ■ S. Down só com cardiopatia leve
95 ■ S. Down com cardiopatia leve e
hipotireoidismo terciário

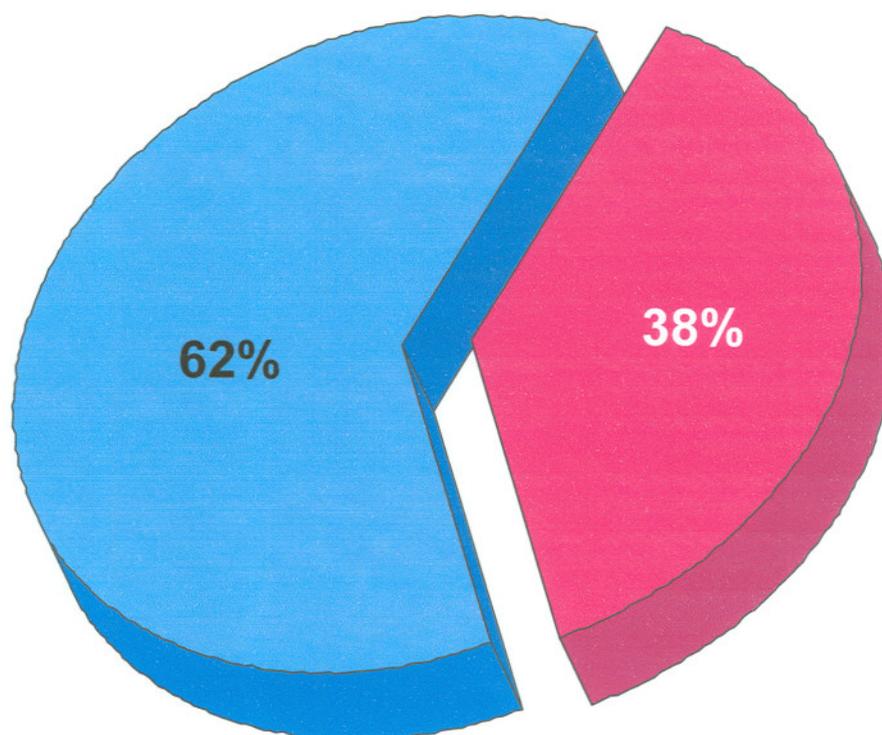
Figura 10: O gráfico demonstra associações diagnosticadas que não interferiram nos parâmetros avaliados, comparativamente à população com síndrome de Down sem outra intercorrência.

4005 avaliações

2.500 ■ **Sexo Masc.**
1.505 ■ **Sexo Fem.**

Figura 11: Expressão do número de 4.005 avaliações realizadas no grupo de pacientes caucasianos caracterizados na figura 8, enfatizando a diferença entre a frequência de avaliações de ambos os sexos, onde ocorreram 2.500 (62,5%) avaliações em indivíduos do sexo masculino e 1.505 (37,5%) avaliações de indivíduos do sexo feminino.

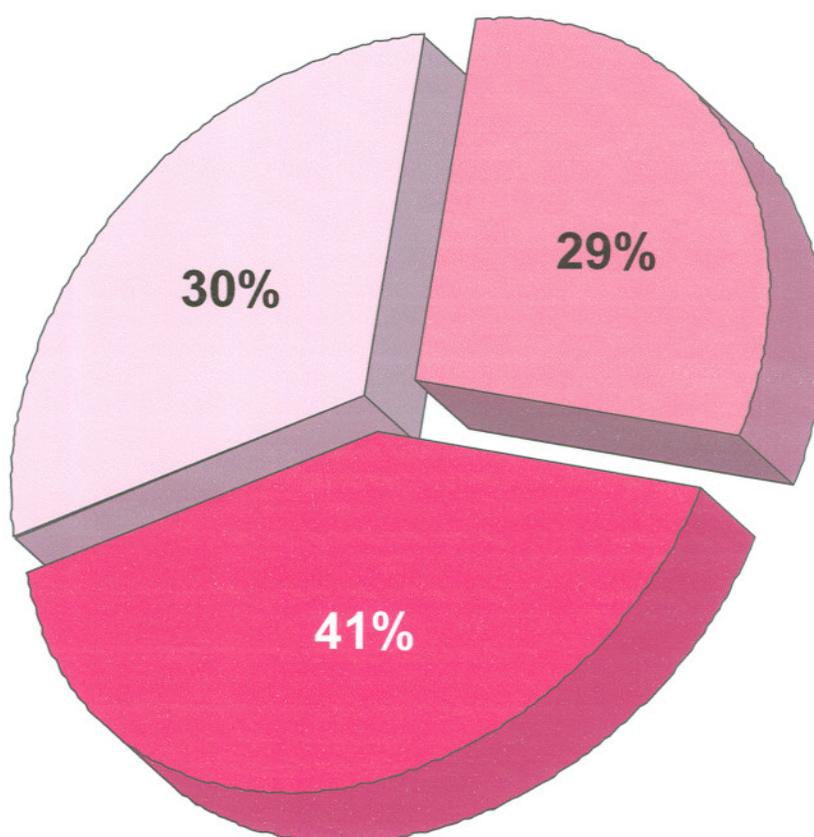
**Avaliações de 0 a 24 meses (total
2.817)**



1.781 ■ **Sexo Masc.**
1.095 ■ **Sexo Fem.**

Figura 12: Expressão do total de avaliações realizadas na população caucasiana menor que 24 meses, com o número total de 2.876 avaliações das quais 1.781 (62%) foram do sexo masculino e 1.095 (38%) avaliações de indivíduos do sexo feminino.

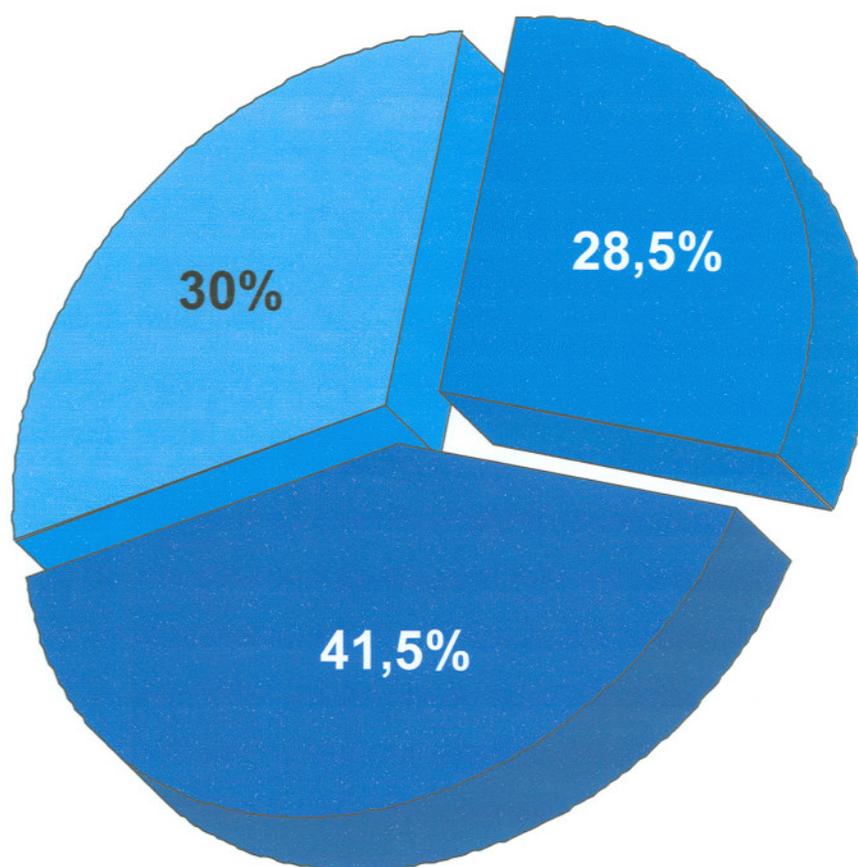
Avaliações de 0 a 24 meses do sexo feminino – 1.095 avaliações



452 ■ Peso
316 ■ Estatura
327 ■ Perímetro Cefálico

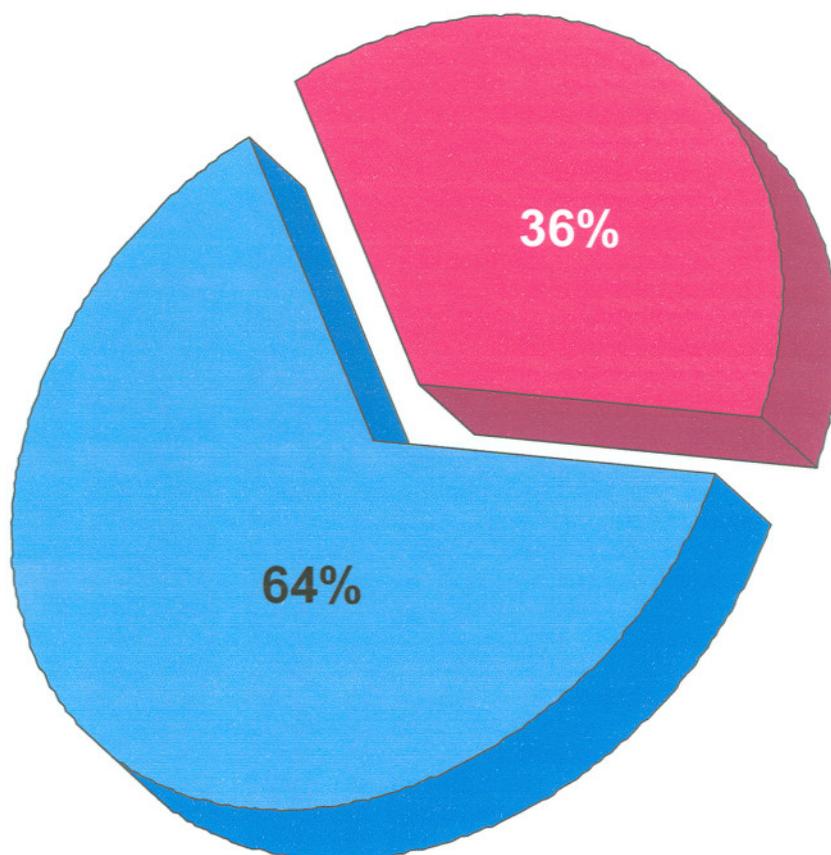
Figura 13: O gráfico caracteriza a frequência das avaliações com relação a estatura, peso e perímetro cefálico do grupo de 0 a 24 meses do sexo feminino; envolvendo 1.095 avaliações, correspondendo a 38% da população na mesma faixa etária, entre ambos os sexos (figura 12).

Avaliações de 0 a 24 meses do sexo masculino – 1.781 avaliações



741 ■ Peso
506 ■ Estatura
534 ■ Perímetro Cefálico

Figura 14: O gráfico caracteriza a frequência das avaliações com relação a estatura, peso e perímetro cefálico do grupo de 0 a 24 meses do sexo masculino; envolvendo 1.781 avaliações, correspondendo a 62% da população na mesma faixa etária, entre ambos os sexos (figura 12).

Avaliações de 2 a 8 anos (total 1.129)

719 ■ **Sexo Masc.**
410 ■ **Sexo Fem.**

Figura 15: Expressão do total de avaliações realizadas na população caucasiana de 2 a 8 anos com o número total de 1.129 avaliações, das quais 719 (64%) foram do sexo masculino e 410 (36%) do sexo feminino.

Avaliações de 2 a 8 anos do sexo masculino (719 avaliações)

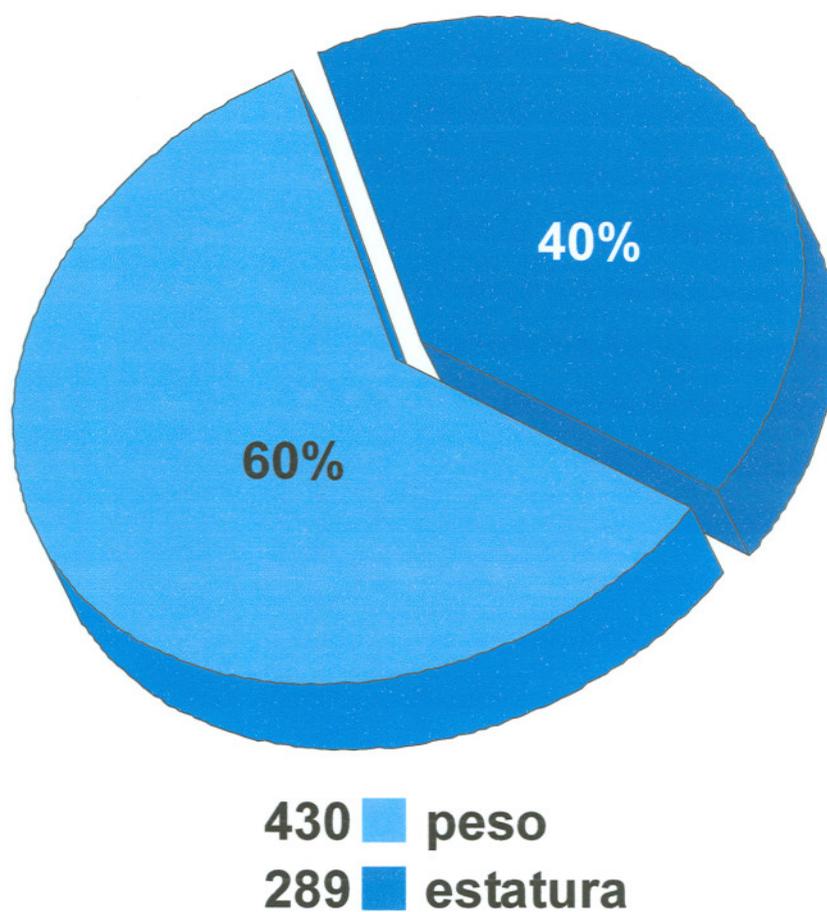


Figura 16: O gráfico caracteriza a frequência das avaliações com relação a peso e estatura do grupo de 2 a 8 anos do sexo masculino; envolvendo 719 avaliações, correspondendo a 64% da população do mesmo grupo etário (figura 15).

Avaliações de 2 a 8 anos do sexo feminino (410 avaliações)

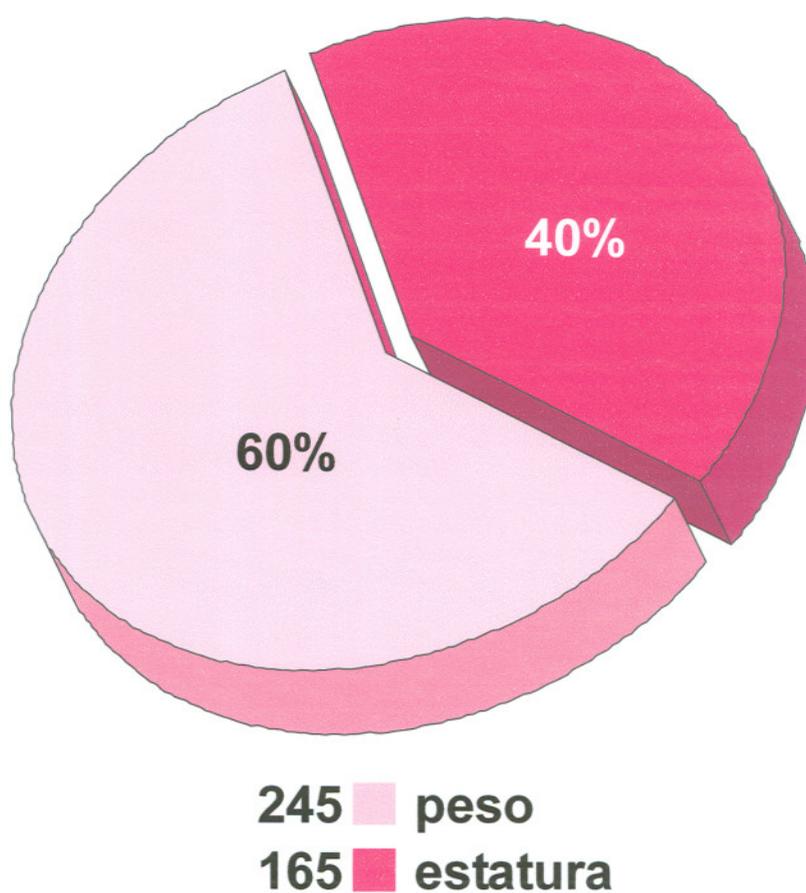


Figura 17: O gráfico caracteriza a frequência das avaliações com relação a peso e estatura do grupo de 2 a 8 anos do sexo feminino; envolvendo 410 avaliações, correspondendo a 36% da população do mesmo grupo etário (figura 15).

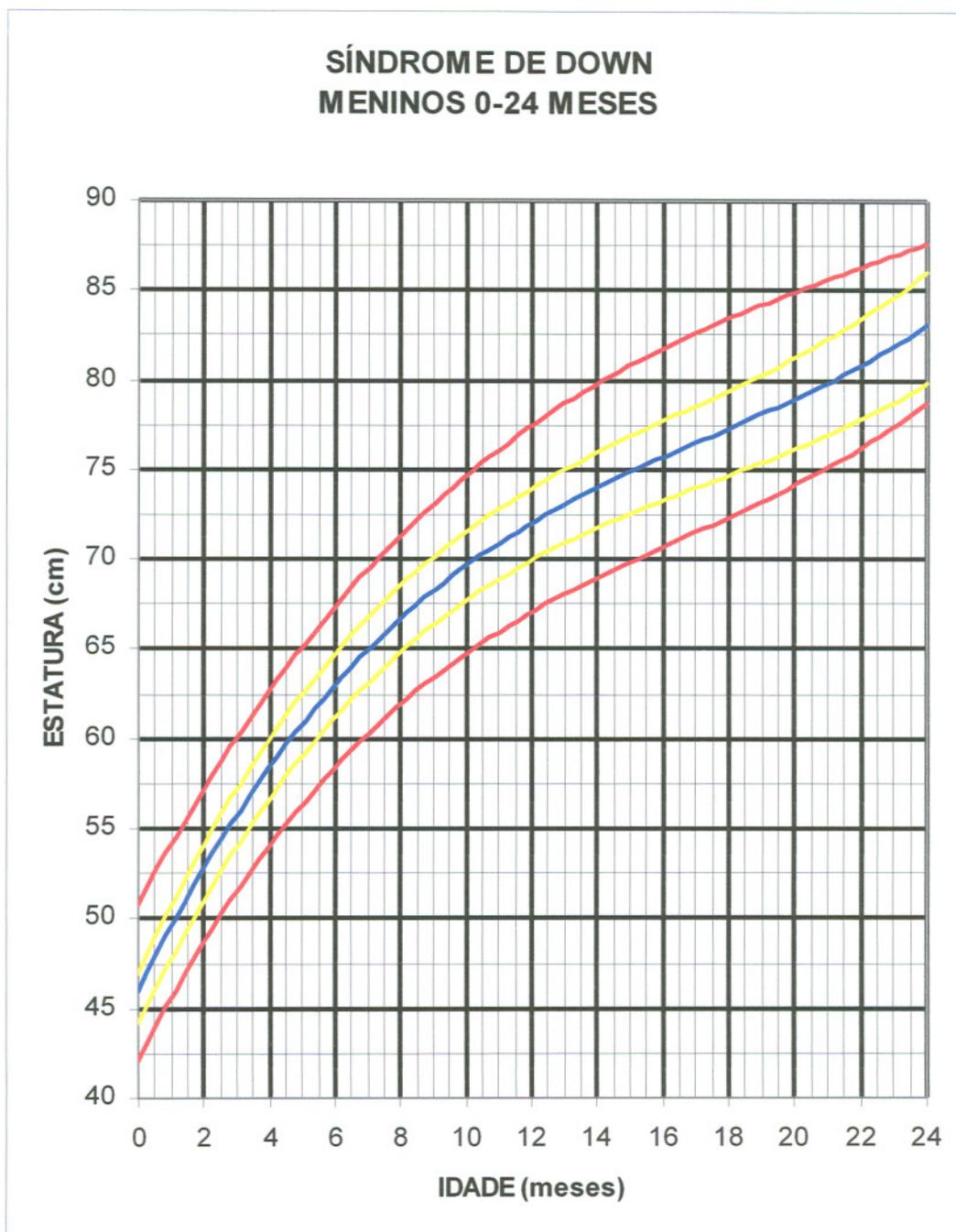


Figura 18: Curva padrão de estatura com respectivos percentis de indivíduos caucasóides do sexo masculino de 0-24 meses com síndrome de Down.

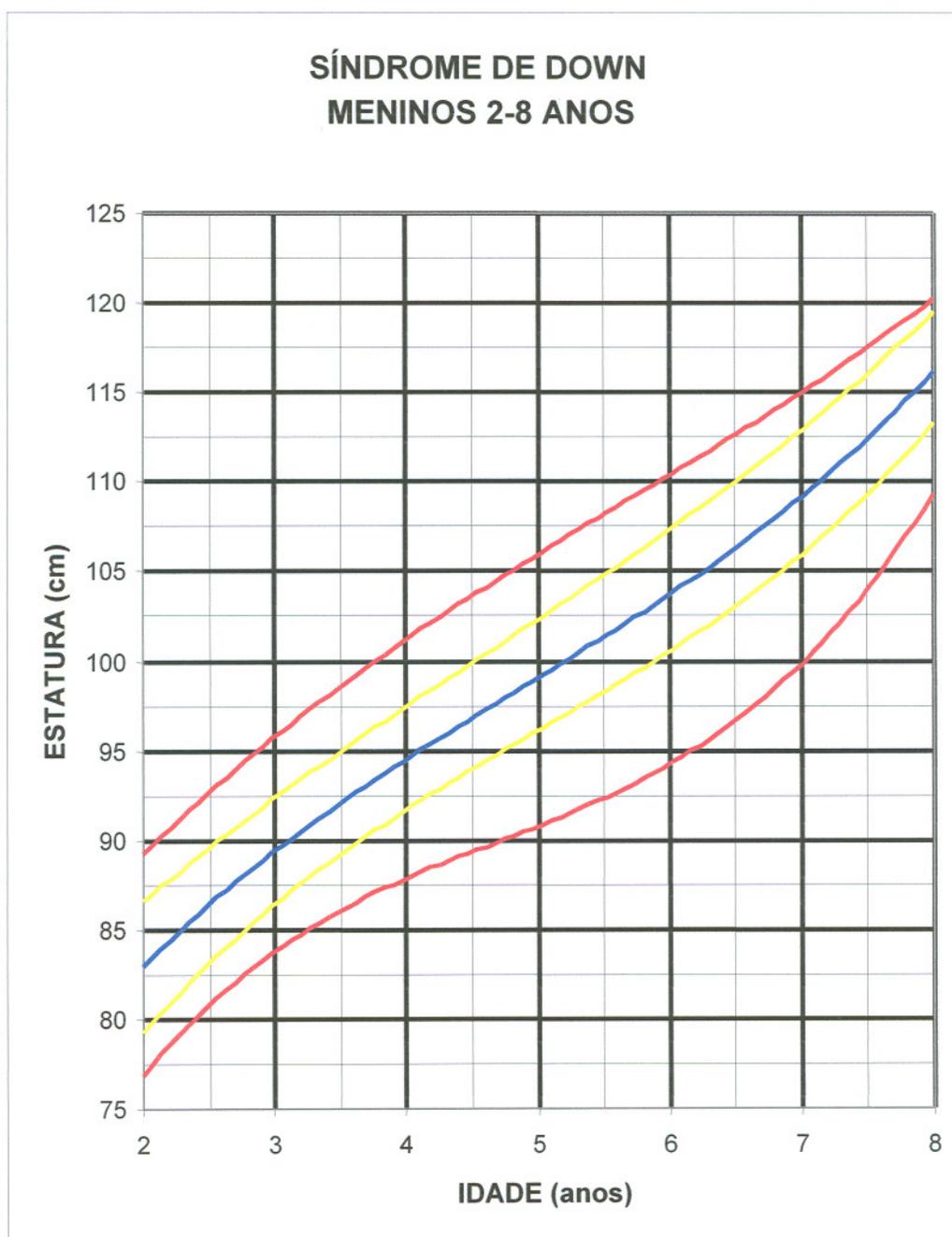


Figura 19: Curva padrão de estatura com respectivos percentis de indivíduos caucasóides do sexo masculino de 2-8 anos com síndrome de Down.

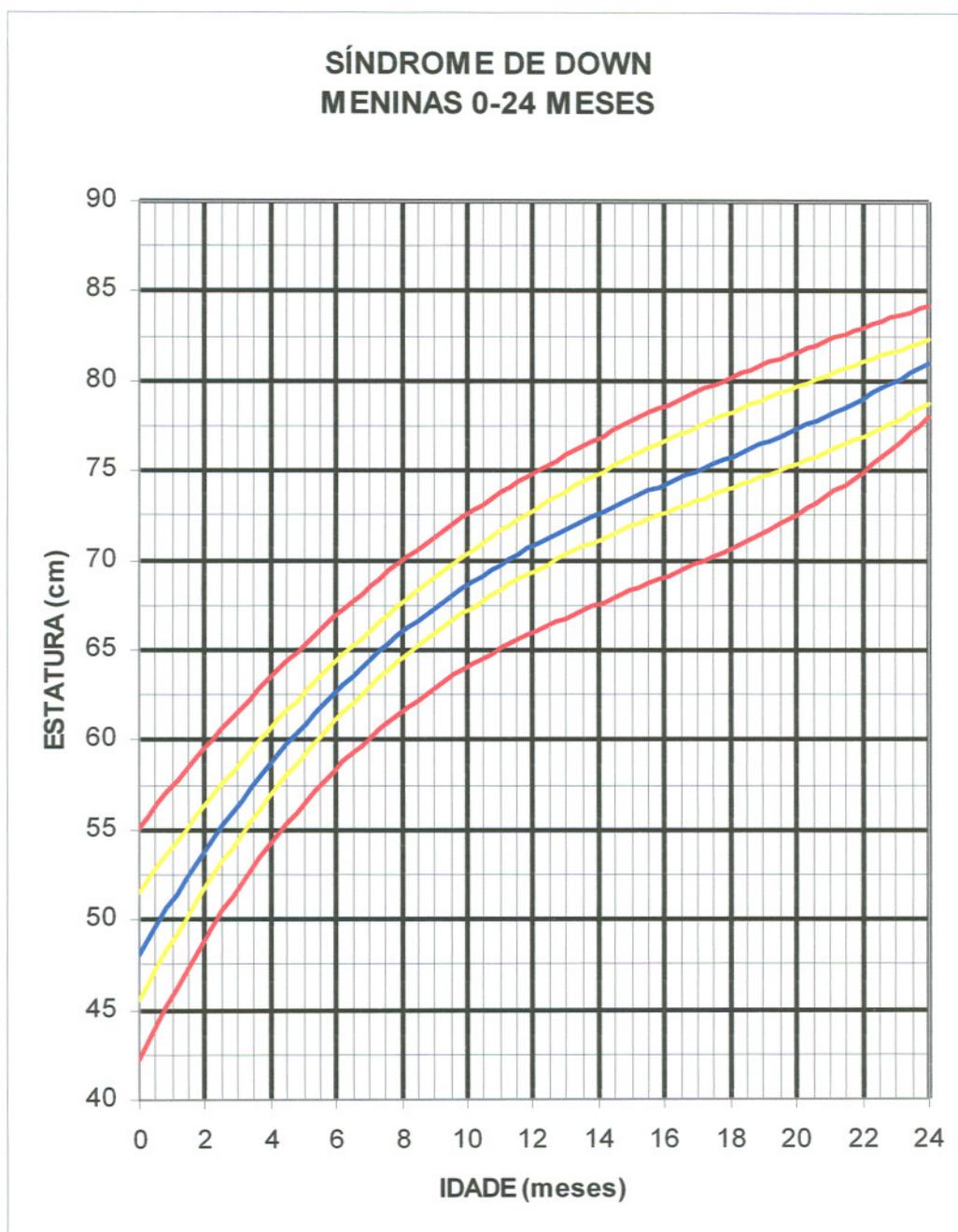


Figura 20: Curva padrão de estatura com respectivos percentis de indivíduos caucasóides do sexo feminino de 0-24 meses com síndrome de Down.

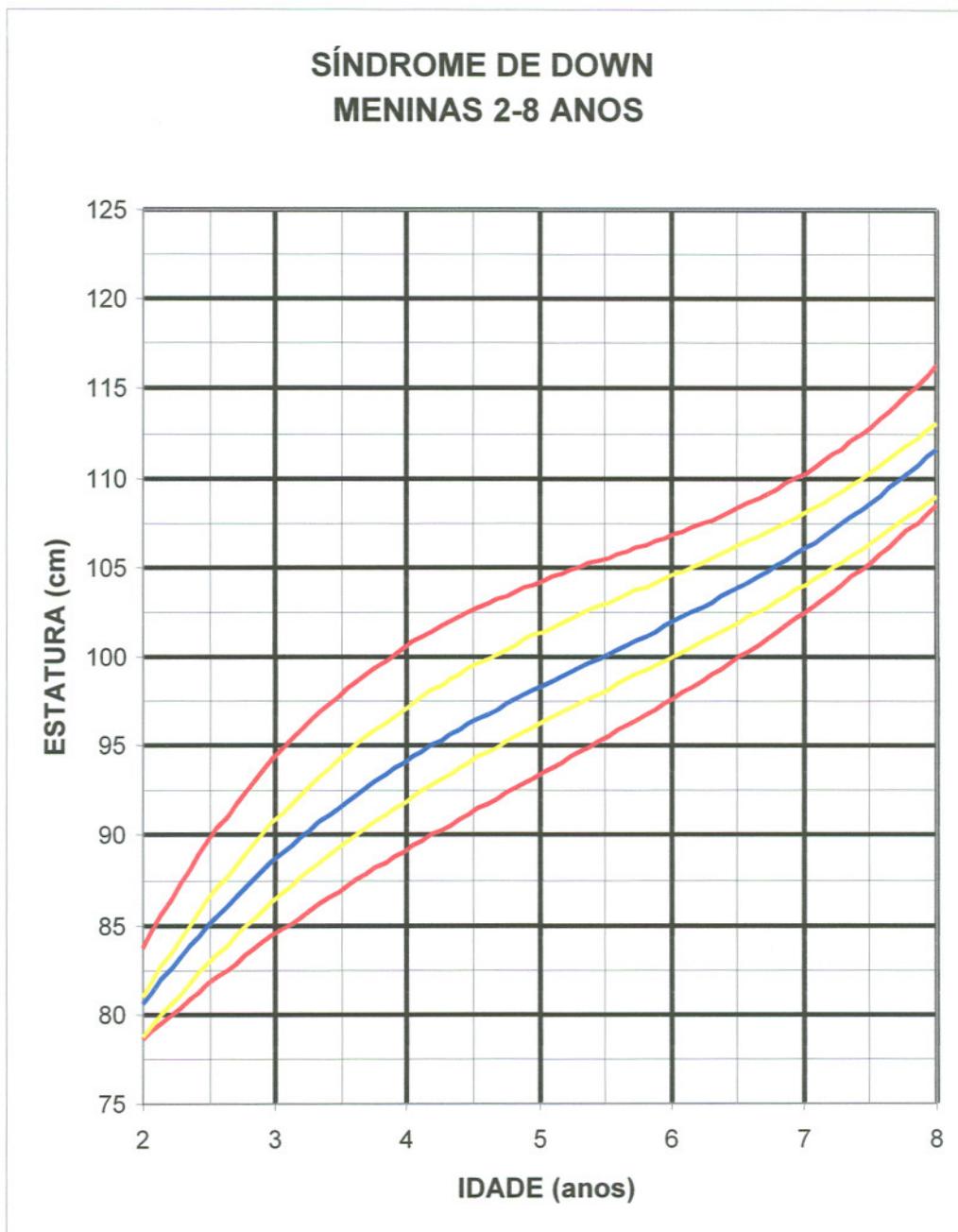


Figura 21: Curva padrão de estatura com respectivos percentis de indivíduos caucasóides do sexo feminino de 2-8 anos com síndrome de Down.

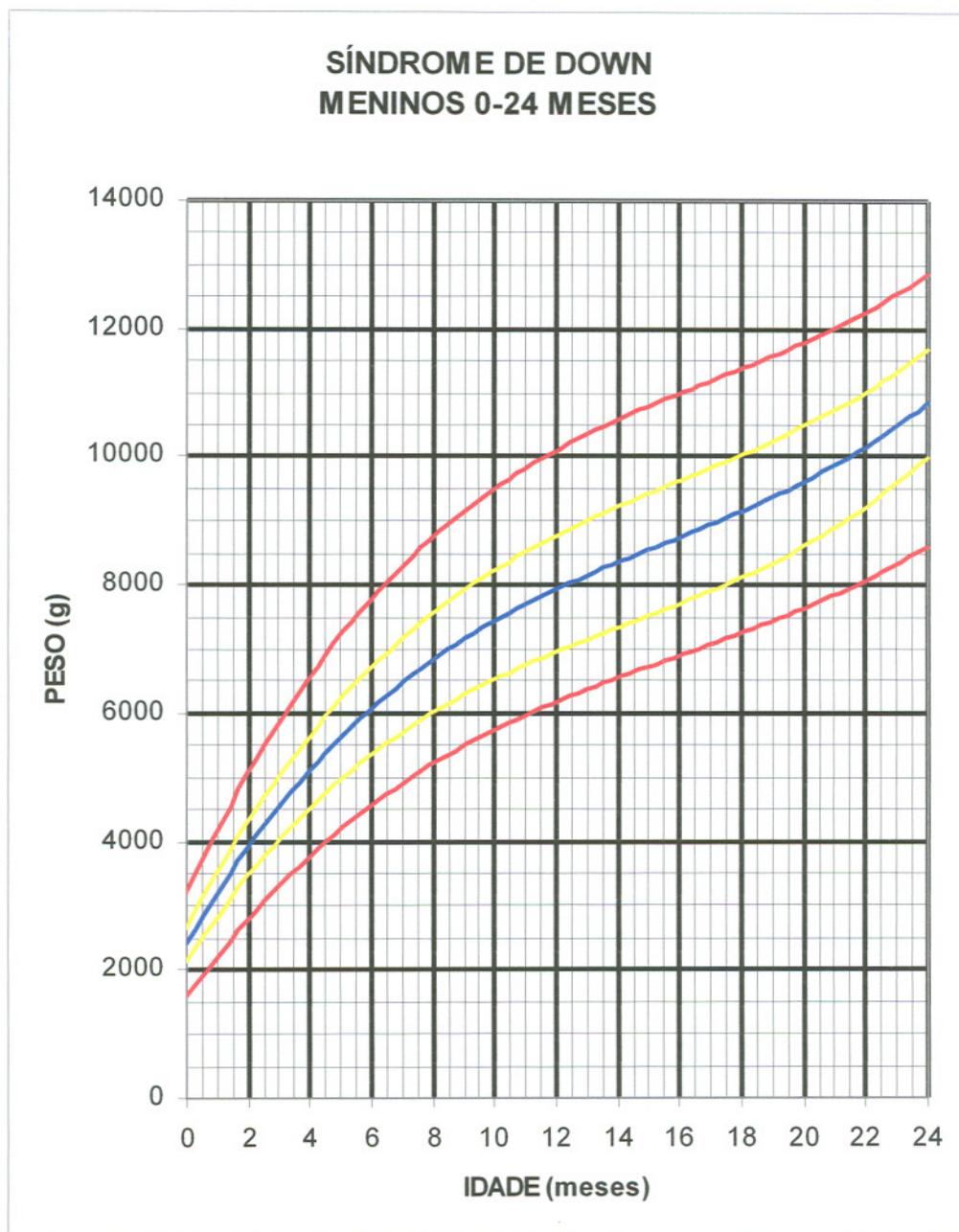


Figura 22: Curva padrão de peso com respectivos percentis de indivíduos caucasóides do sexo masculino de 0-24 meses com síndrome de Down.

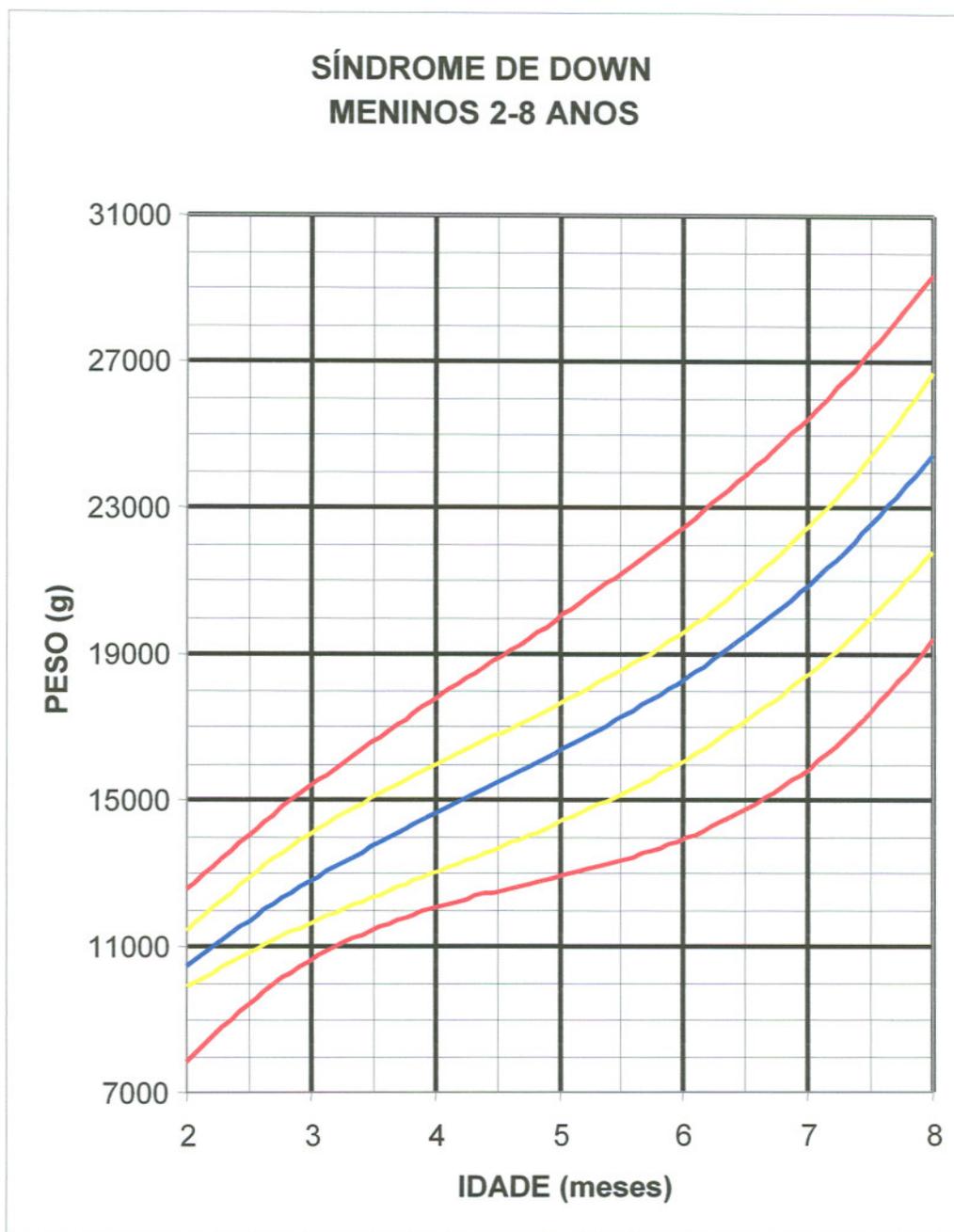


Figura 23: Curva padrão de peso com respectivos percentis de indivíduos caucasóides do sexo masculino de 2-8 anos com síndrome de Down.

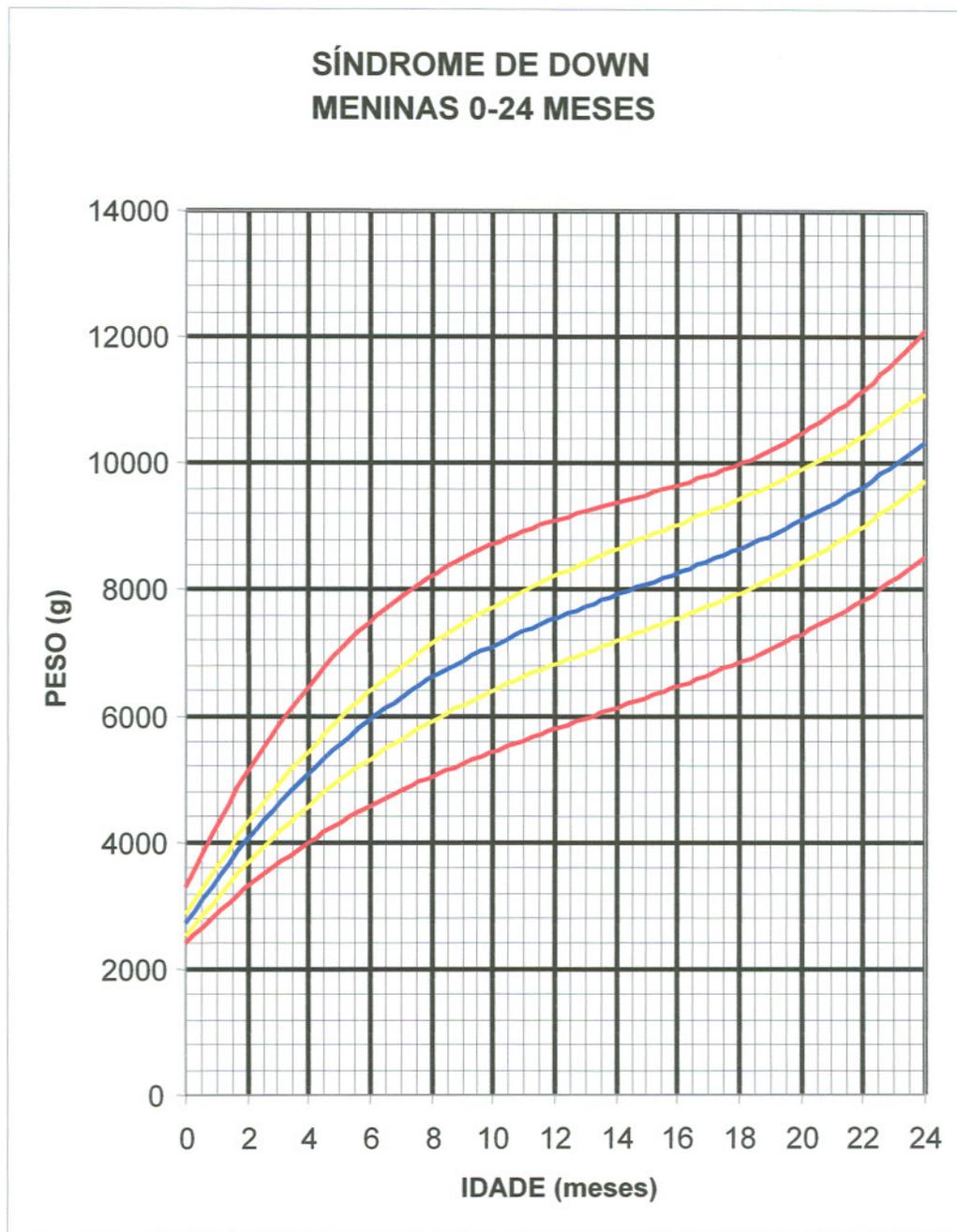


Figura 24: Curva padrão de peso com respectivos percentis de indivíduos caucasóides do sexo feminino de 0-24 meses com síndrome de Down.

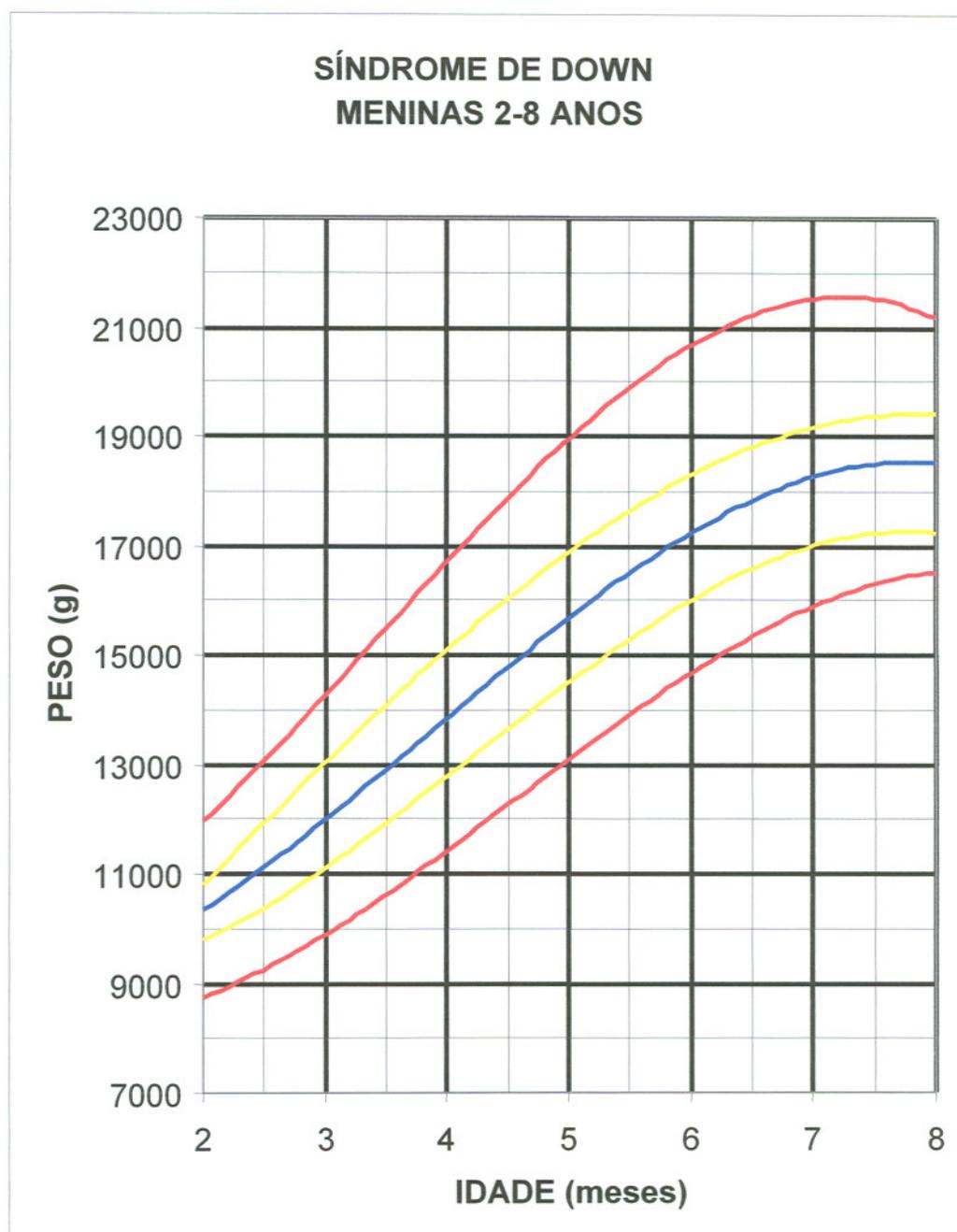


Figura 25: Curva padrão de peso com respectivos percentis de indivíduos caucasóides do sexo feminino de 2-8 anos com síndrome de Down.

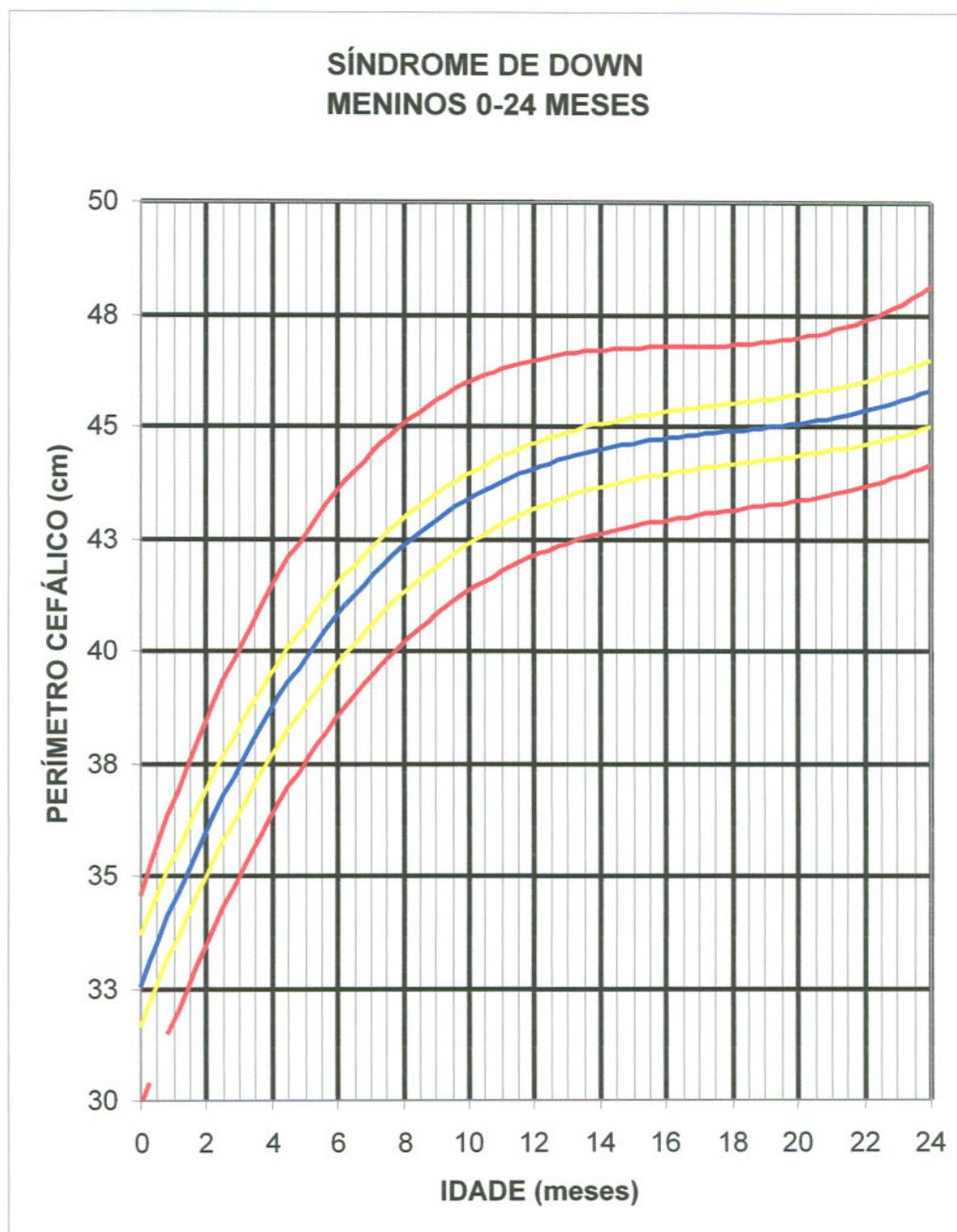


Figura 26: Curva padrão de perímetro cefálico (PC) com respectivos percentis de indivíduos caucasóides do sexo masculino de 0-24 meses com síndrome de Down.

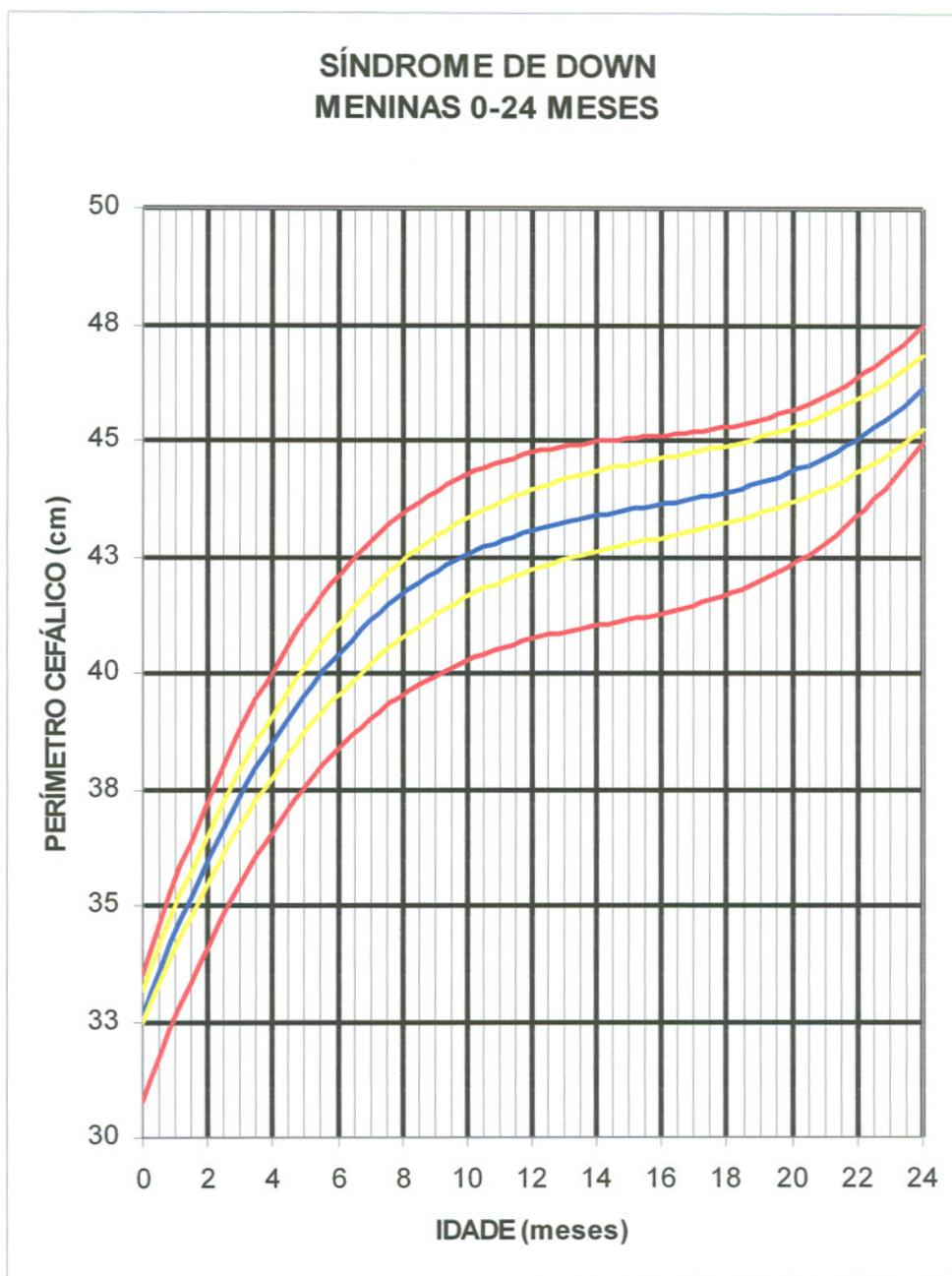


Figura 27: Curva padrão de perímetro cefálico (PC) com respectivos percentis de indivíduos caucasóides do sexo feminino de 0-24 meses com síndrome de Down.

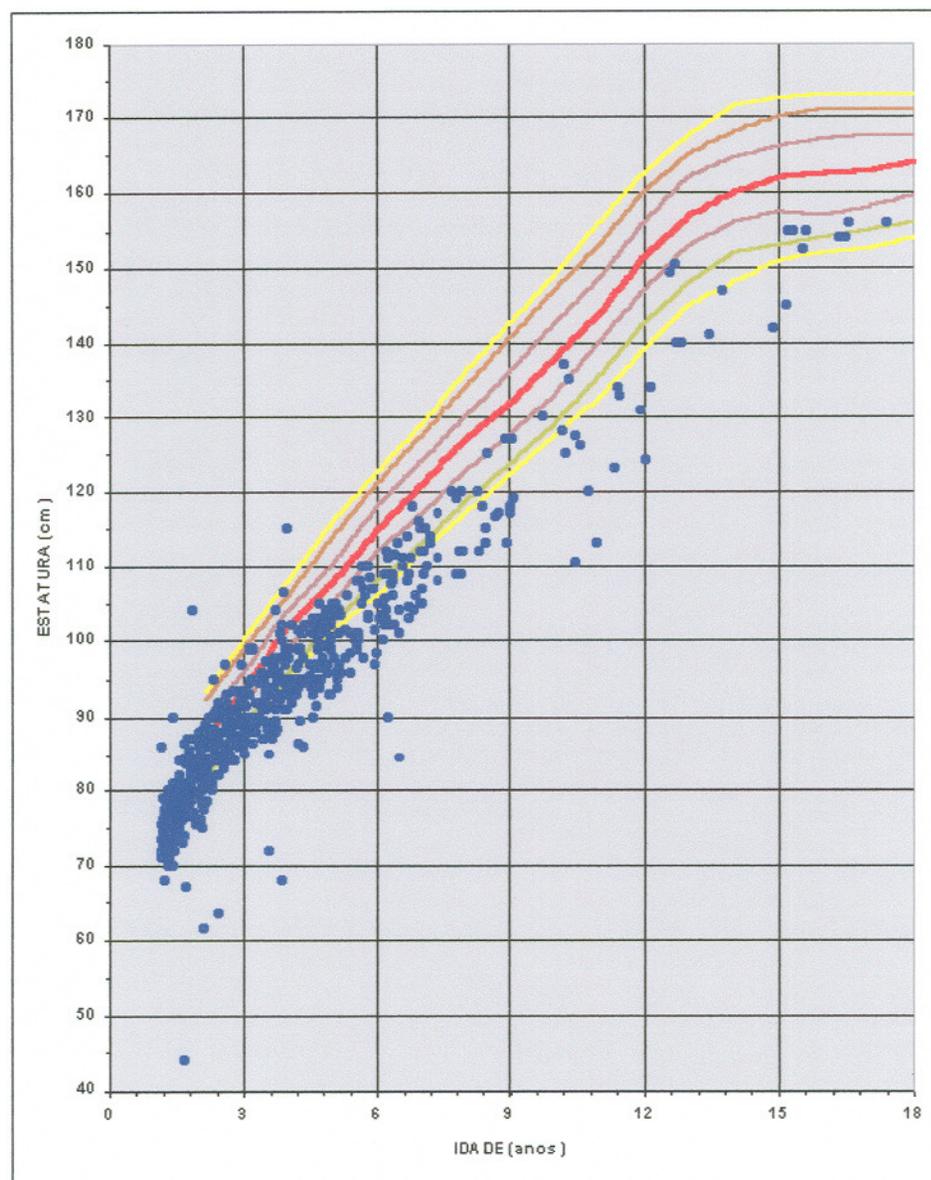


FIGURA 28: Estatura de indivíduos com síndrome de Down (SD) (•) (n=1.156) sem seleção anterior com relação aos parâmetros patológicos presentes ou não na associação com a SD; interpoladas sob a curva-padrão de crescimento NCHS (GIANELLA & MUSTACCHI, 1999).

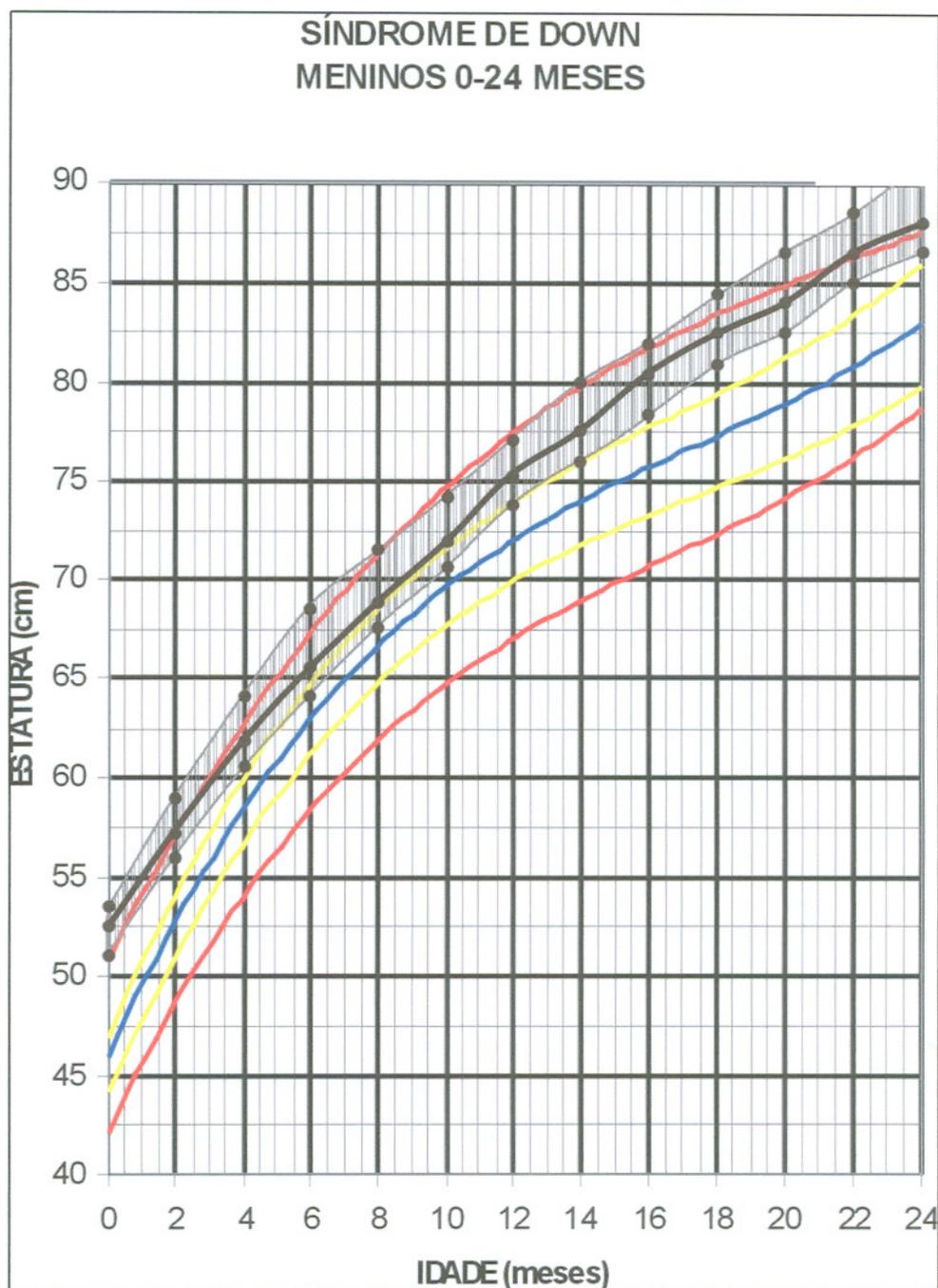
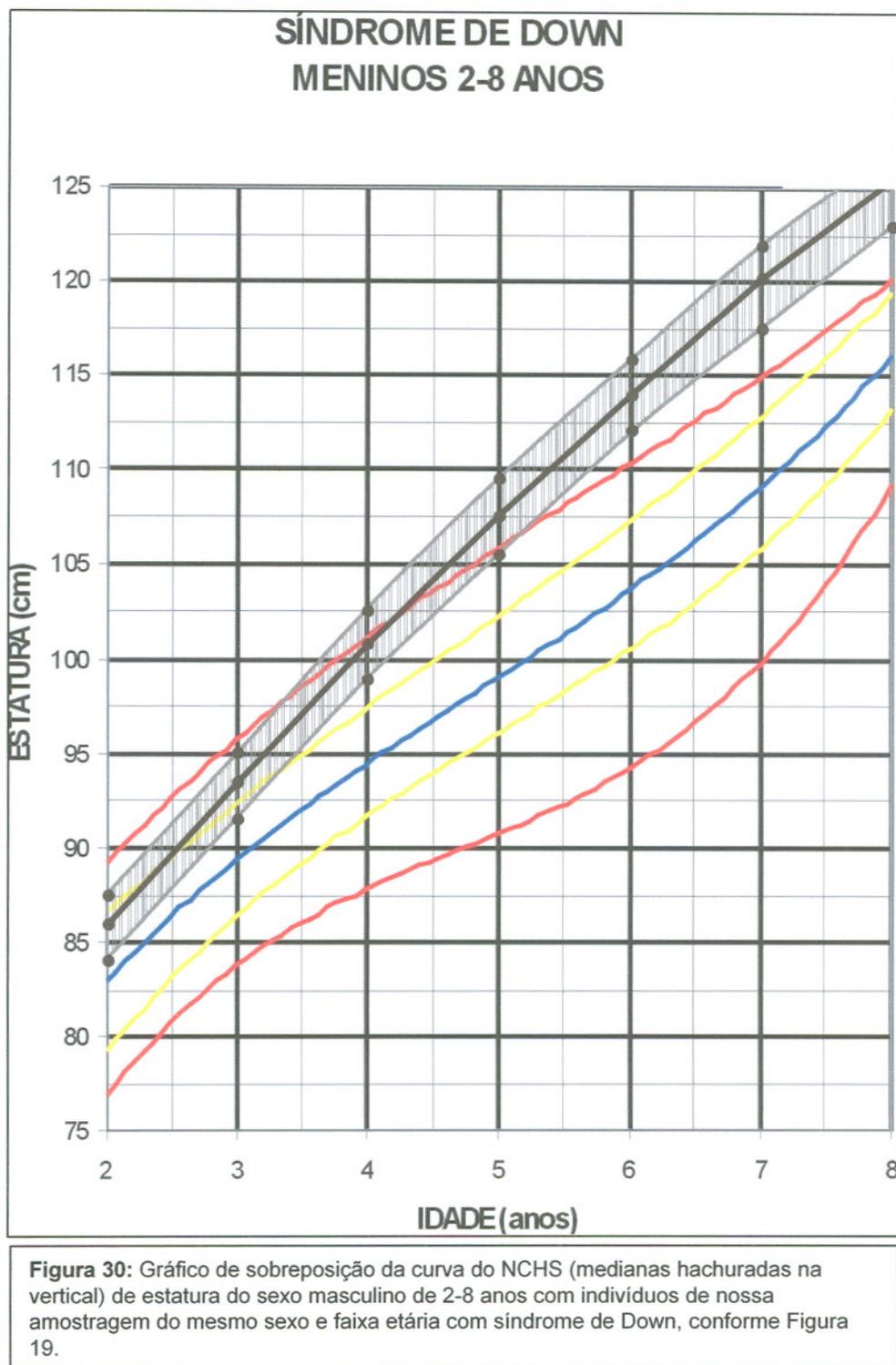
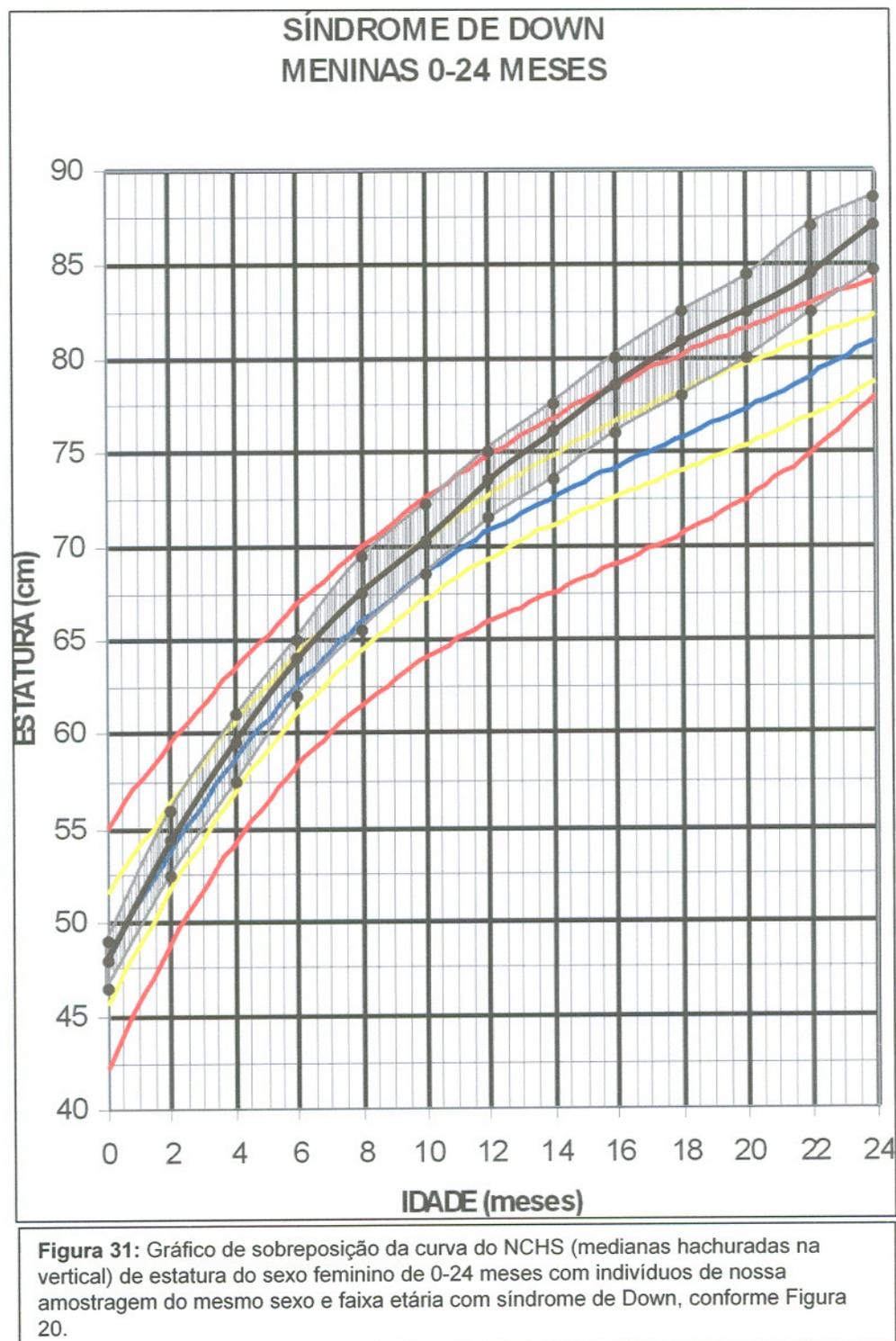
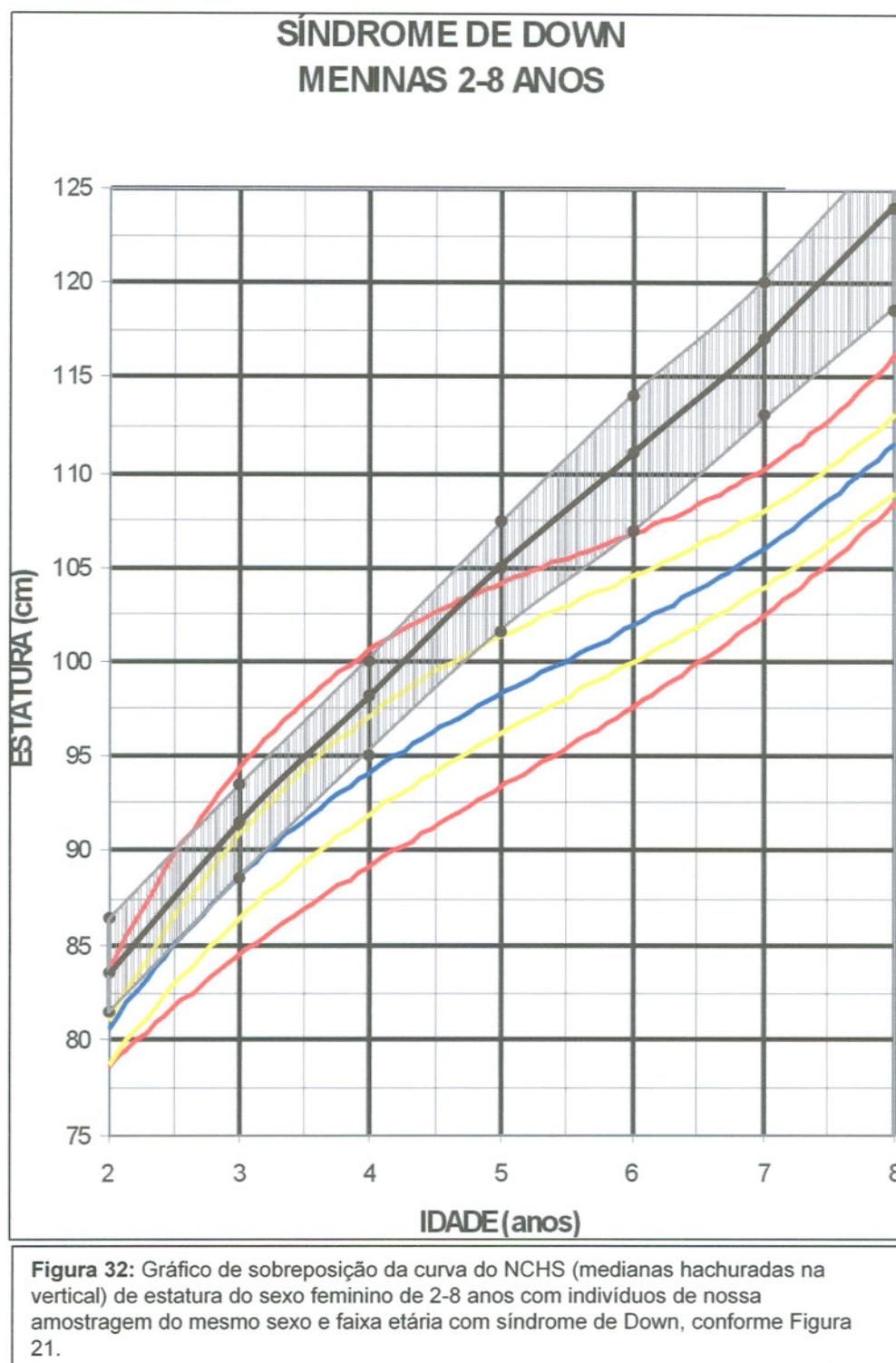


Figura 29: Gráfico de sobreposição da curva do *National Center for Health Statistics* (NCHS) (medianas hachuradas na vertical) de estatura do sexo masculino de 0-24 meses com indivíduos de nossa amostragem do mesmo sexo e faixa etária com síndrome de Down, conforme Figura 20.







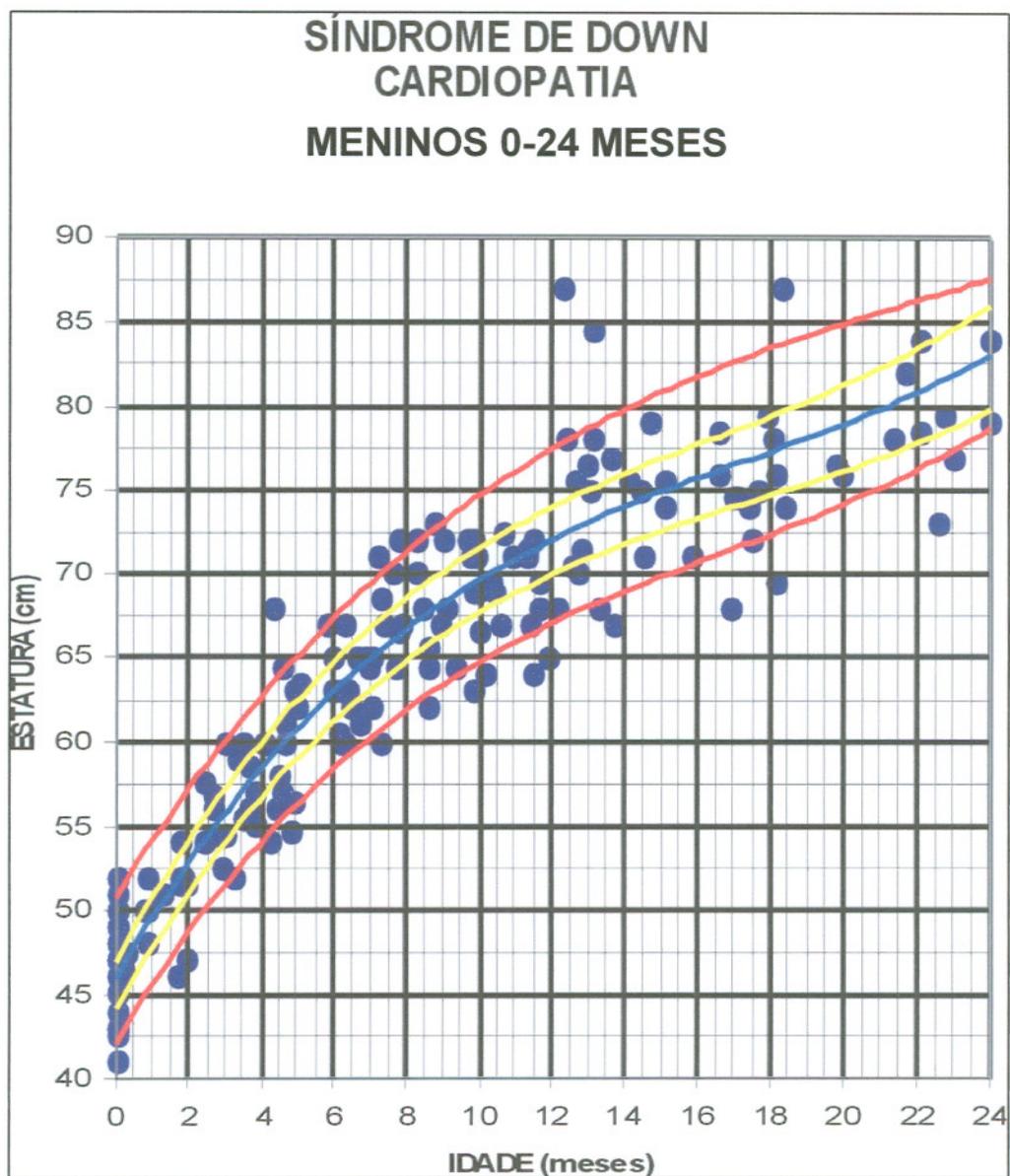


Figura 33: À curva da Figura 18 foram sobrepostos todos os elementos masculinos caucásicos da faixa etária de 0-24 meses com síndrome de Down e cardiopatia (•). Observa-se a ausência de desvios significativos da mediana, com raras exceções, casos estes que foram excluídos da amostragem.

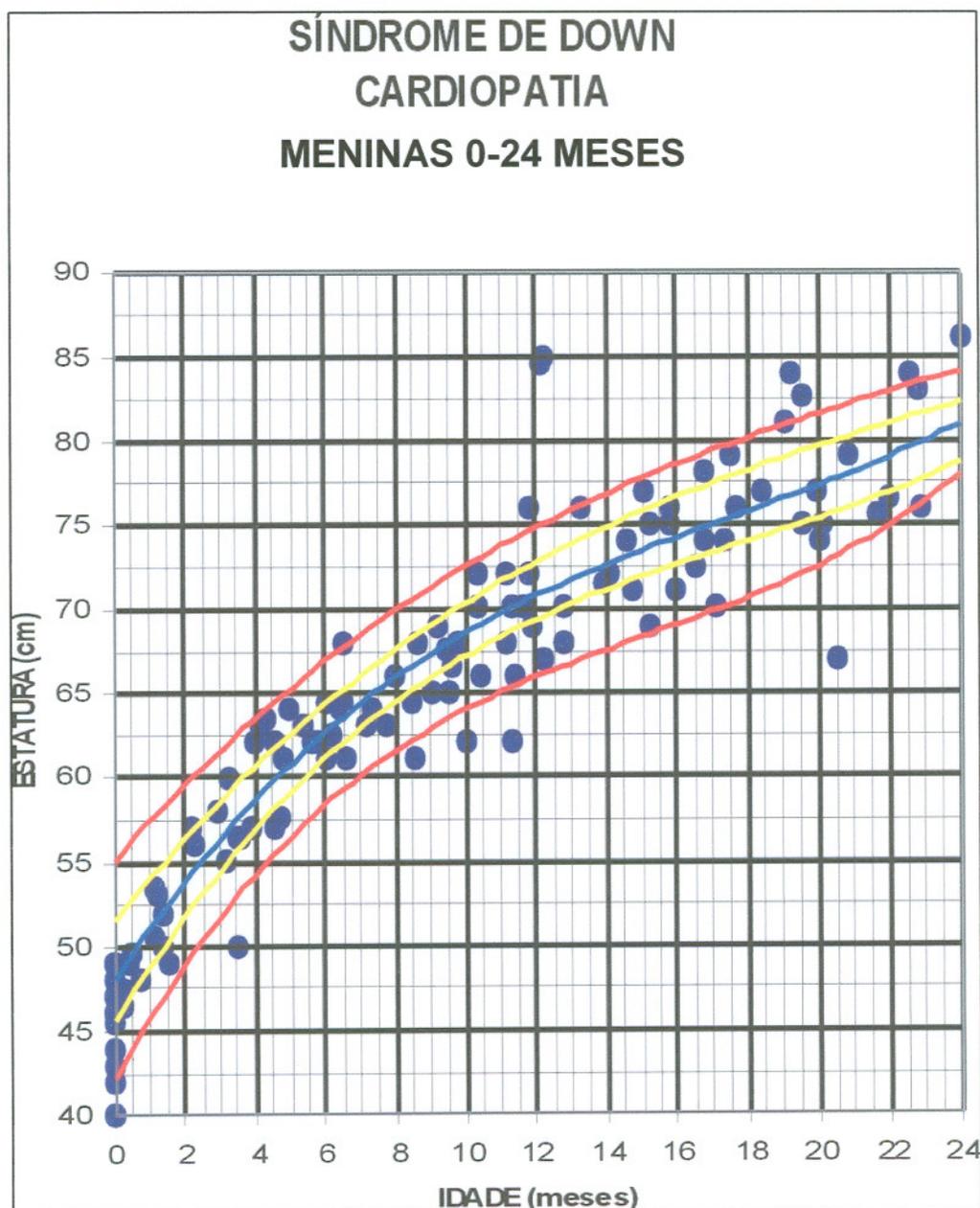
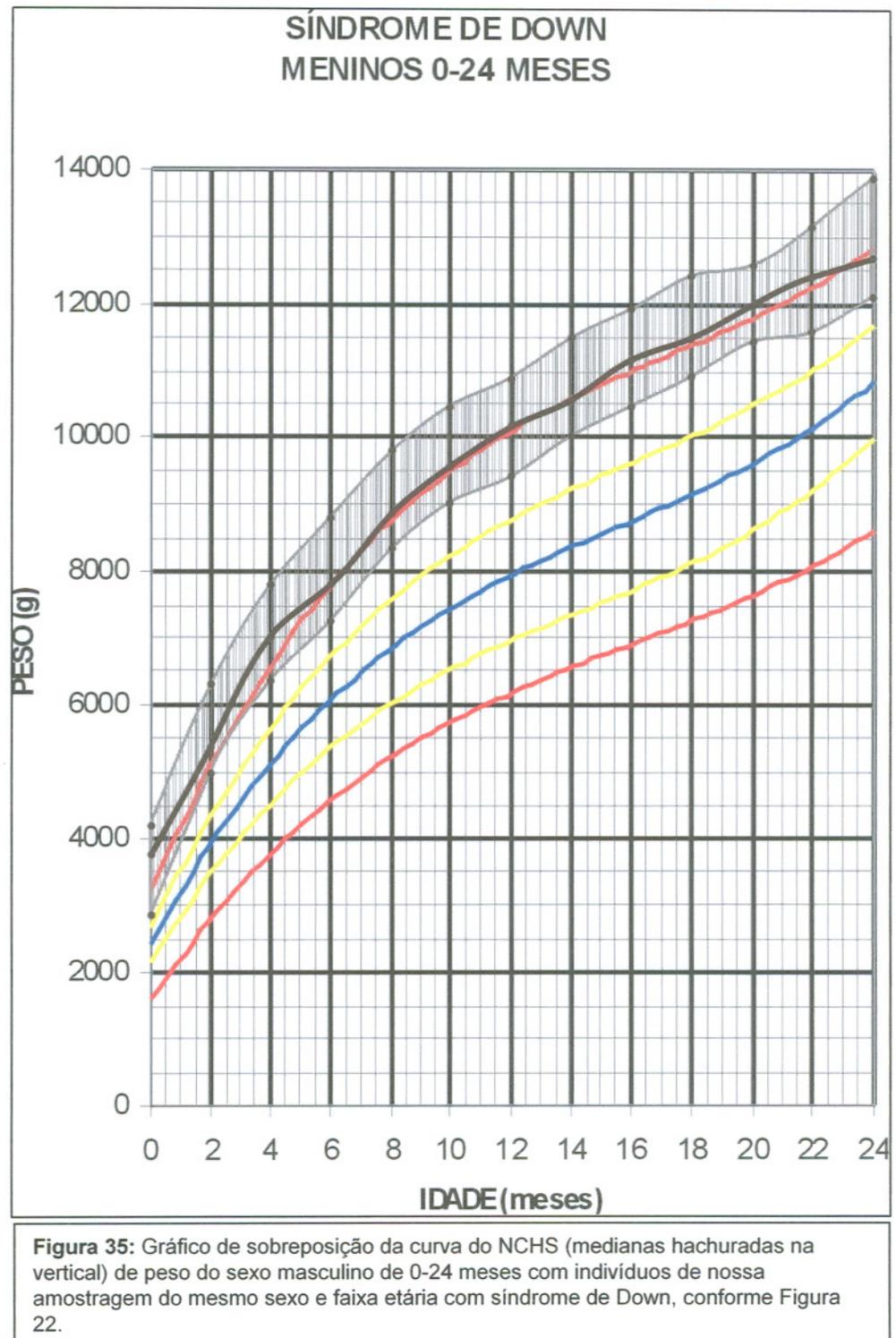


Figura 34: À curva da Figura 20 foram sobrepostos todos os elementos femininos caucasóides da faixa etária de 0-24 meses com síndrome de Down e cardiopatia (•). Observa-se a ausência de desvios significativos da mediana, com raras exceções, casos estes que foram excluídos da amostragem.



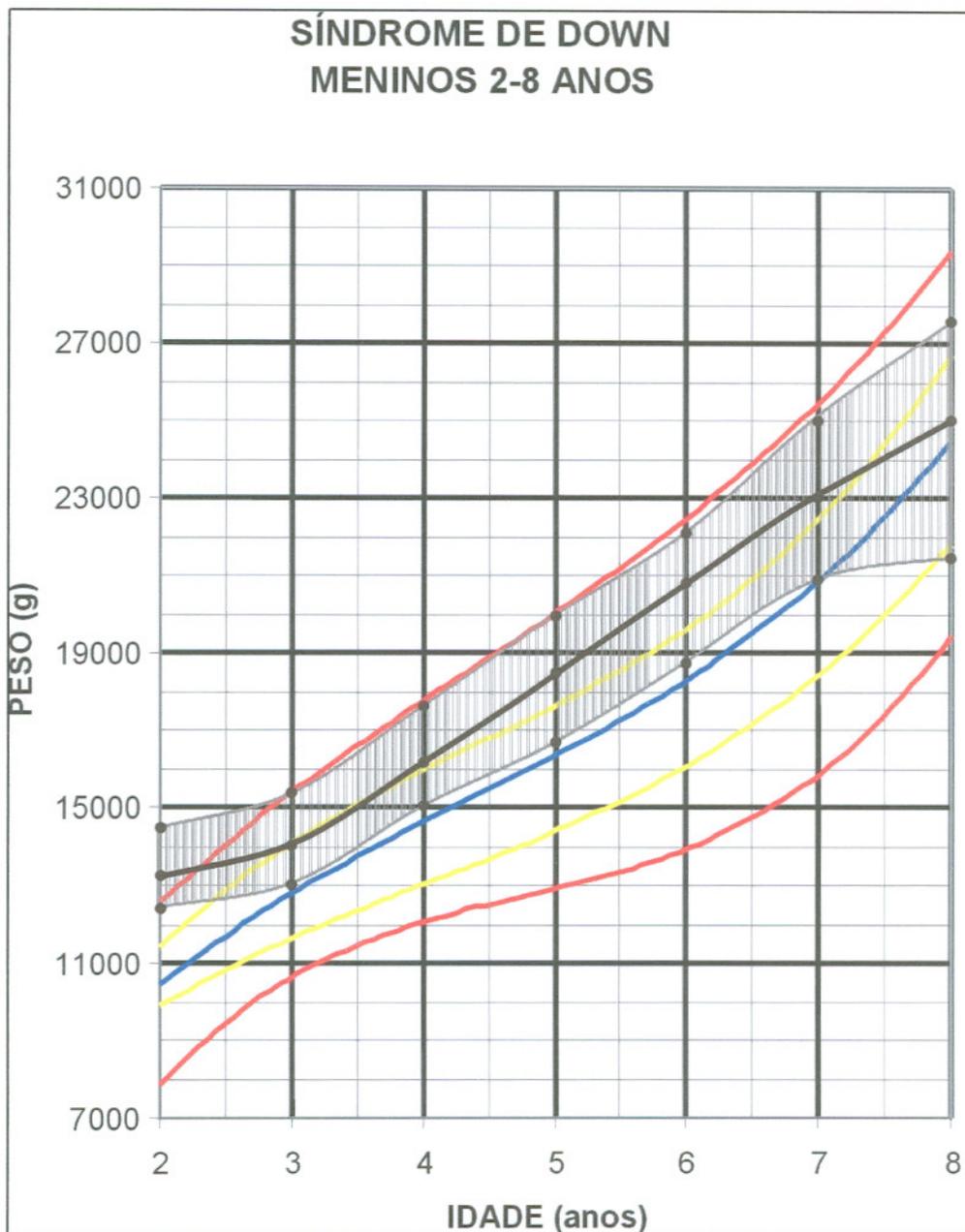
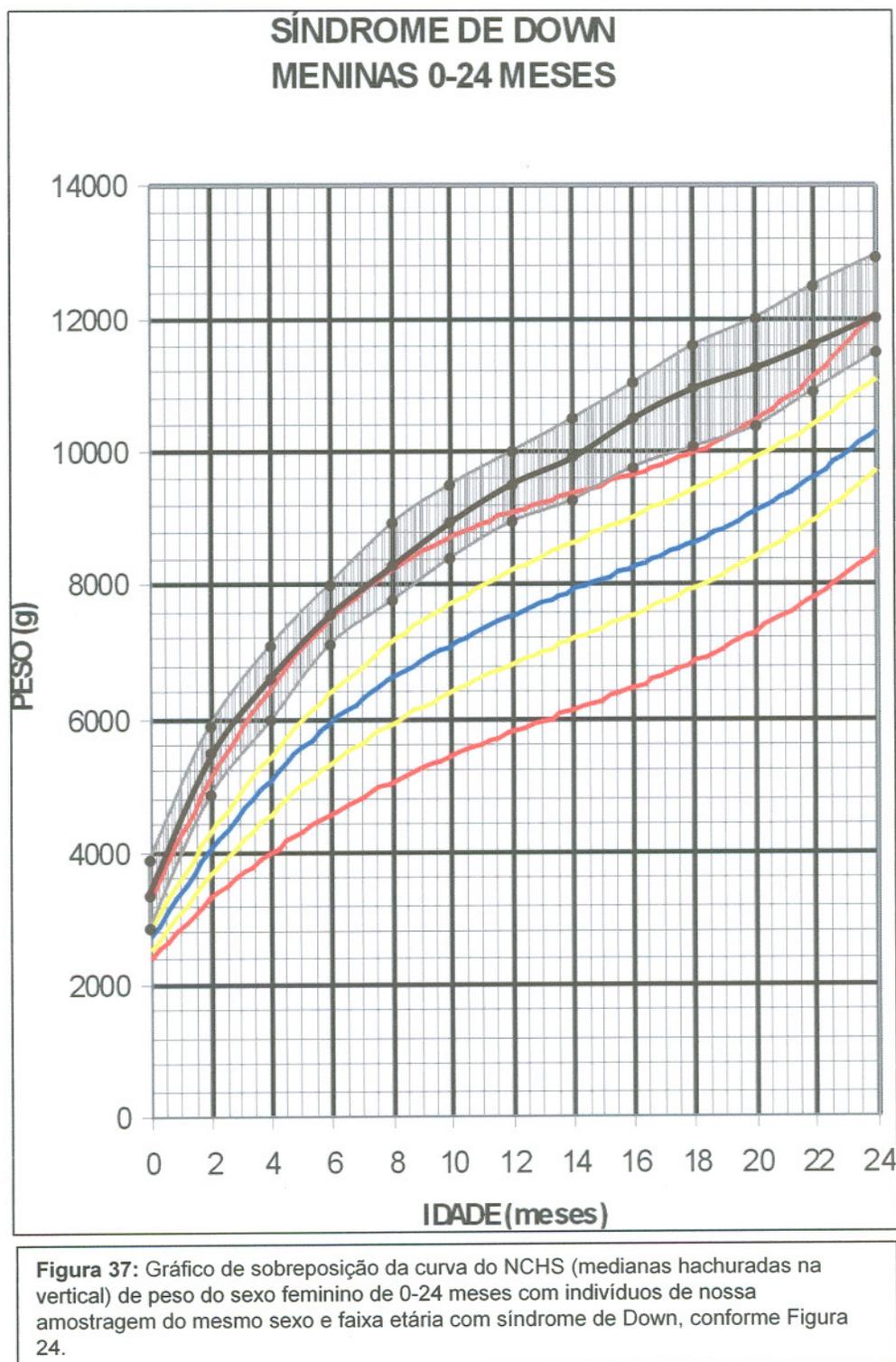
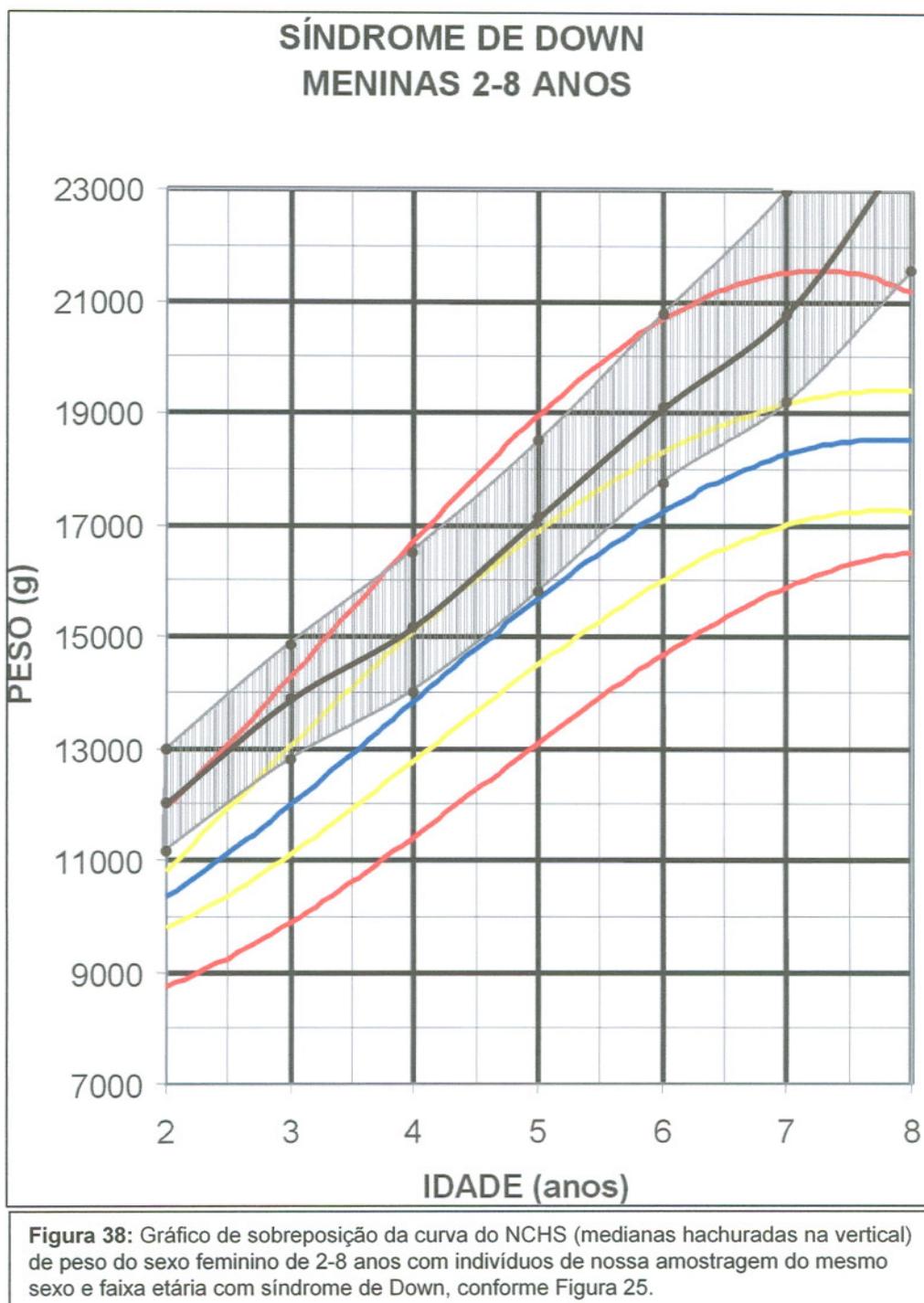


Figura 36: Gráfico de sobreposição da curva do NCHS (medianas hachuradas na vertical) de peso do sexo masculino de 2-8 anos com indivíduos de nossa amostragem do mesmo sexo e faixa etária com síndrome de Down, conforme Figura 23.





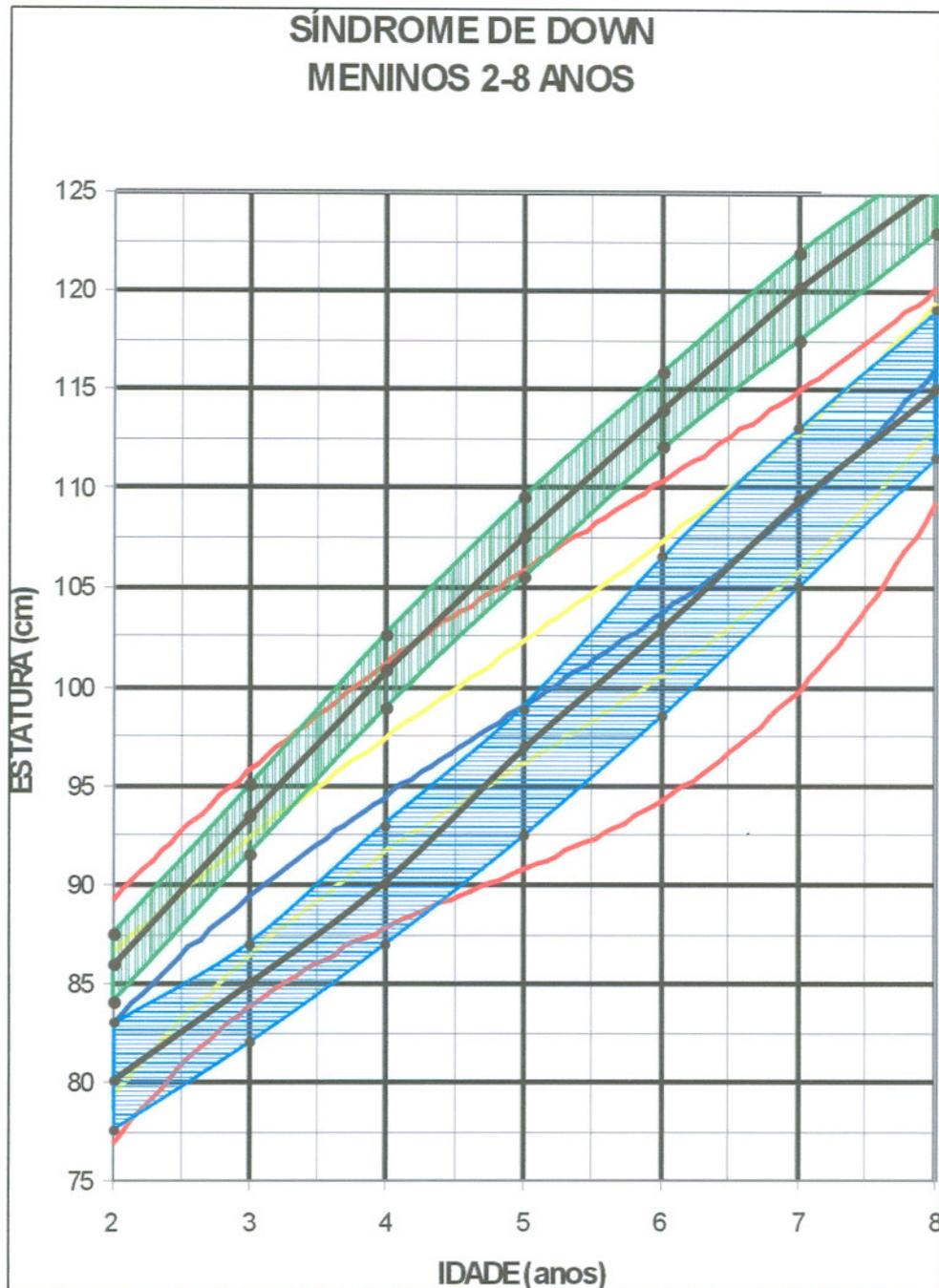


Figura 39: Gráfico de sobreposição de estatura do sexo masculino com síndrome de Down de 2-8 anos das curvas de nossa amostragem com a descrita das medianas do NCHS (figura 30) – hachurado vertical na cor verde - e a sobreposição nas mesmas das curvas medianas de CRONK do mesmo sexo e faixa etária – hachurado horizontal na cor azul.

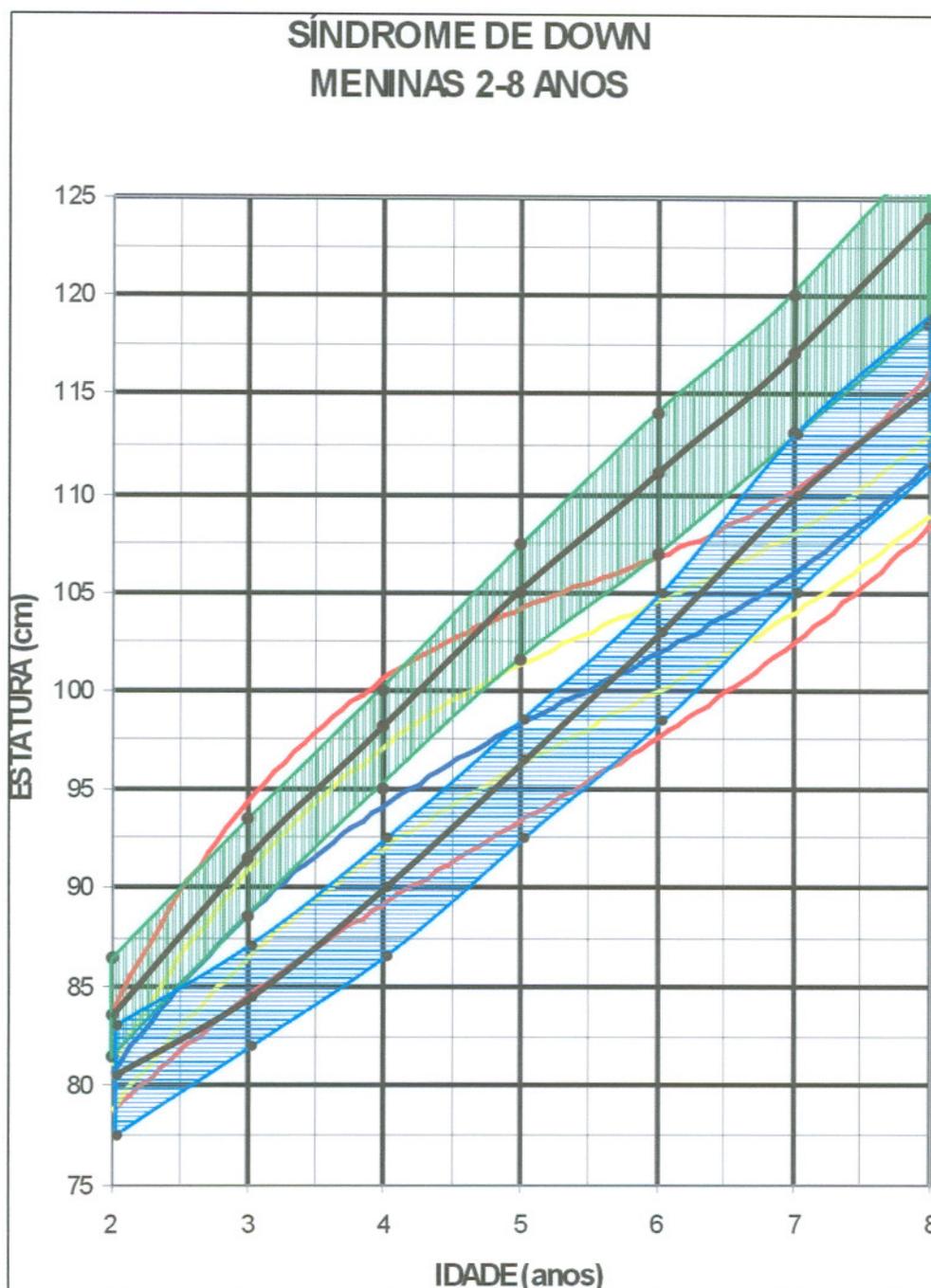


Figura 40: Gráfico de sobreposição de estatura do sexo feminino com síndrome de Down de 2-8 anos das curvas de nossa amostragem com a descrita das medianas do NCHS (figura 32) – hachurado vertical na cor verde - e a sobreposição nas mesmas das curvas medianas de CRONK do mesmo sexo e faixa etária – hachurado horizontal na cor azul.

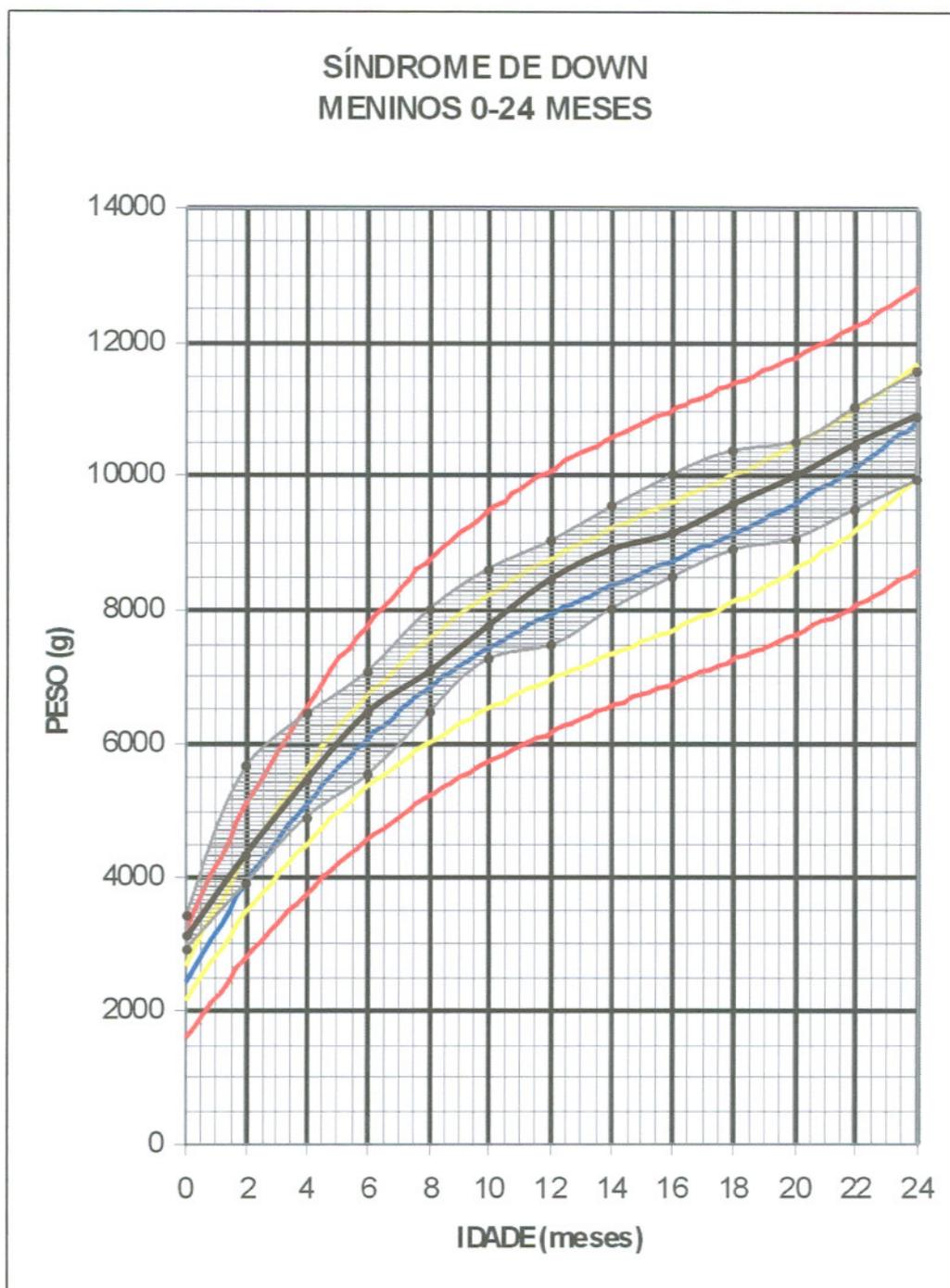


Figura 41: Gráfico de sobreposição da curva de CRONK (medianas hachuradas na horizontal) de peso do sexo masculino de 0-24 meses com indivíduos de nossa amostragem do mesmo sexo e faixa etária, conforme Figura 22.

SÍNDROME DE DOWN MENINAS 0-24 MESES

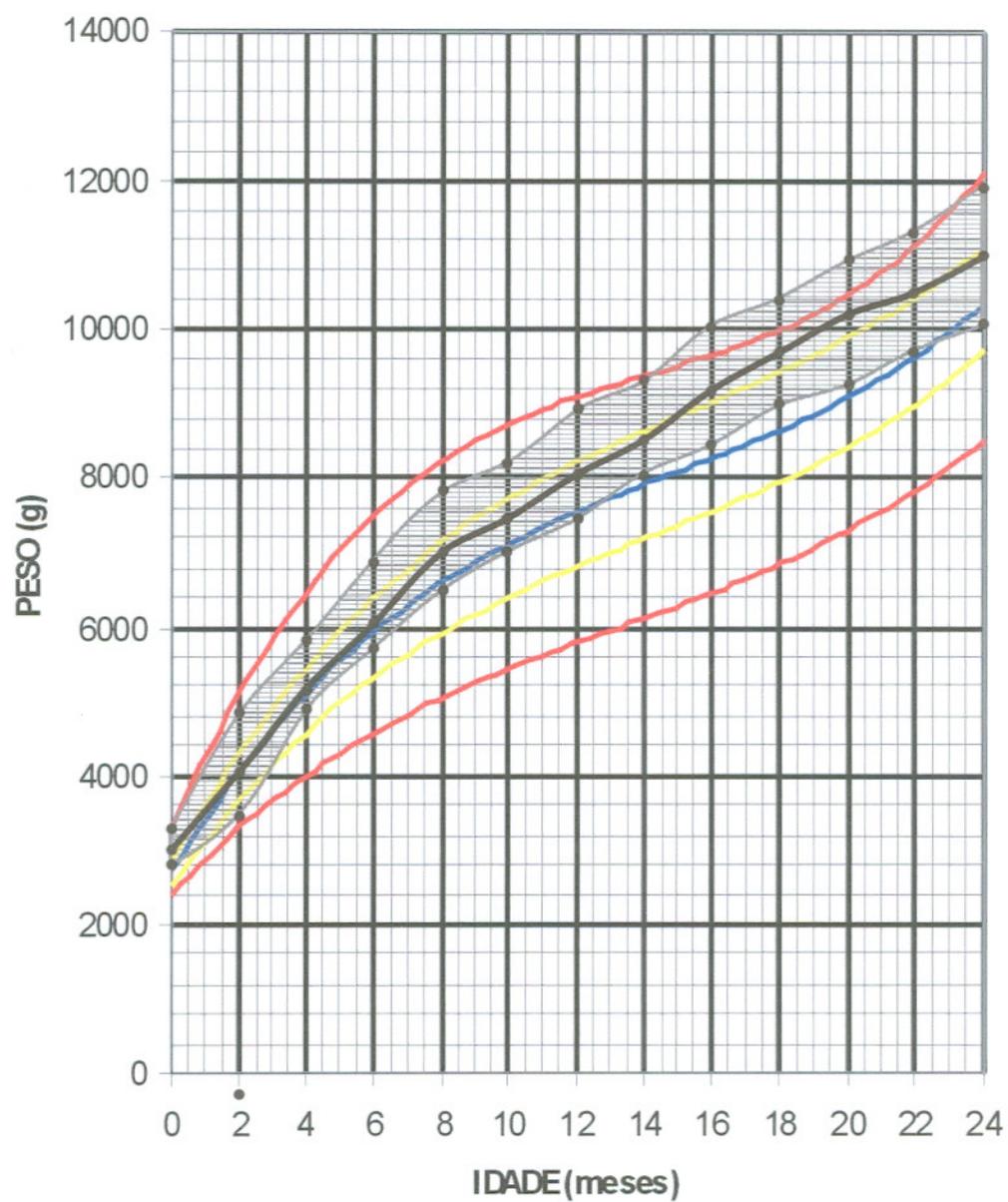


Figura 42: Gráfico de sobreposição da curva de CRONK (medianas hachuradas na horizontal) de peso do sexo feminino de 0-24 meses com indivíduos de nossa amostragem do mesmo sexo e faixa etária, conforme Figura 24.

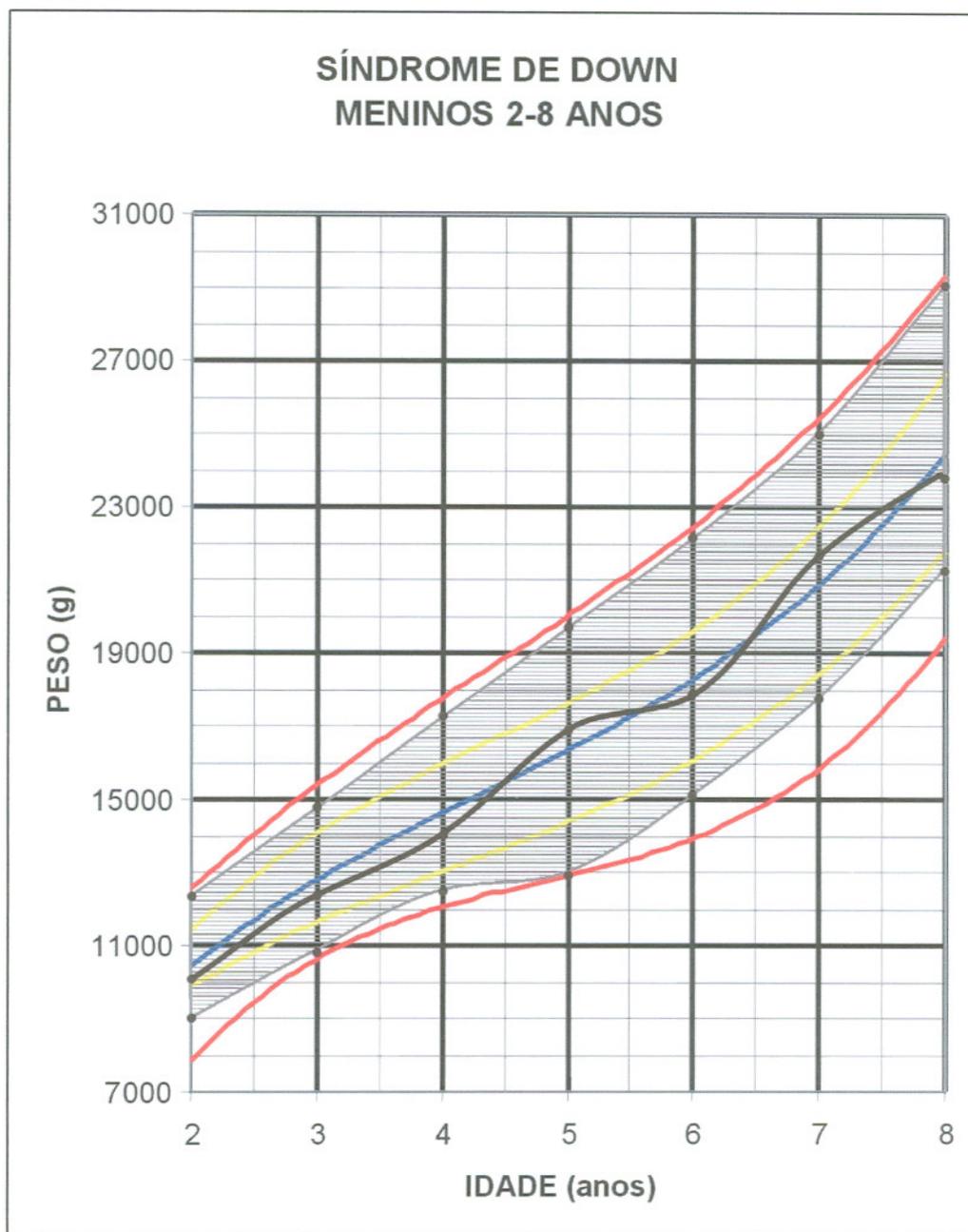


Figura 43: Gráfico de sobreposição da curva de CRONK (medianas hachuradas na horizontal) de peso do sexo masculino de 2-8 anos com indivíduos de nossa amostragem do mesmo sexo e faixa etária, conforme Figura 23.

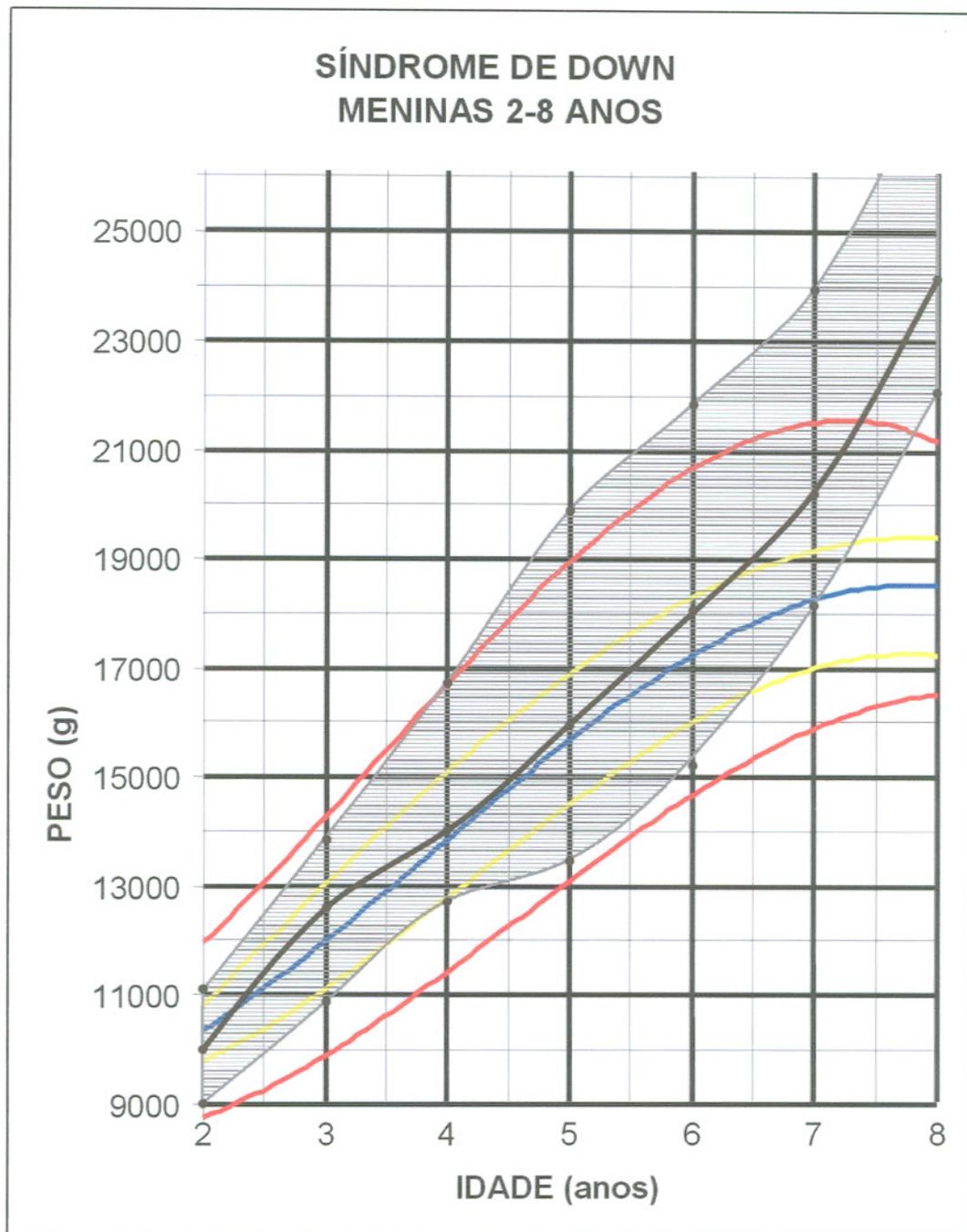


Figura 44: Gráfico de sobreposição da curva de CRONK (medianas hachuradas na horizontal) de peso do sexo feminino de 2-8 anos com indivíduos de nossa amostragem do mesmo sexo e faixa etária, conforme Figura 25.

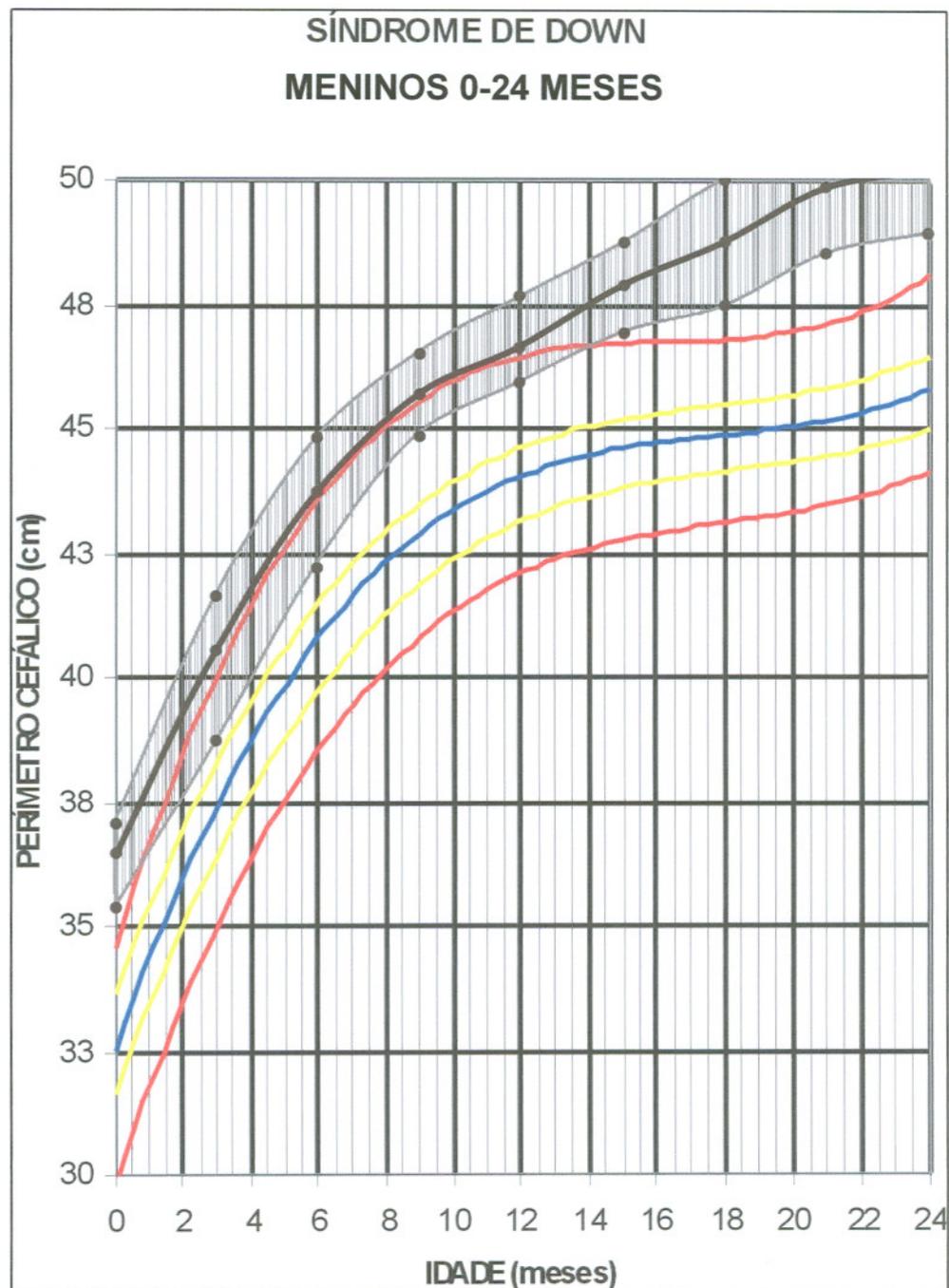


Figura 45: Gráfico de sobreposição da curva NCHS (medianas hachuradas na vertical) de perímetro cefálico (PC) do sexo masculino de 0-24 meses com indivíduos de nossa amostragem do mesmo sexo e faixa etária, conforme Figura 26.

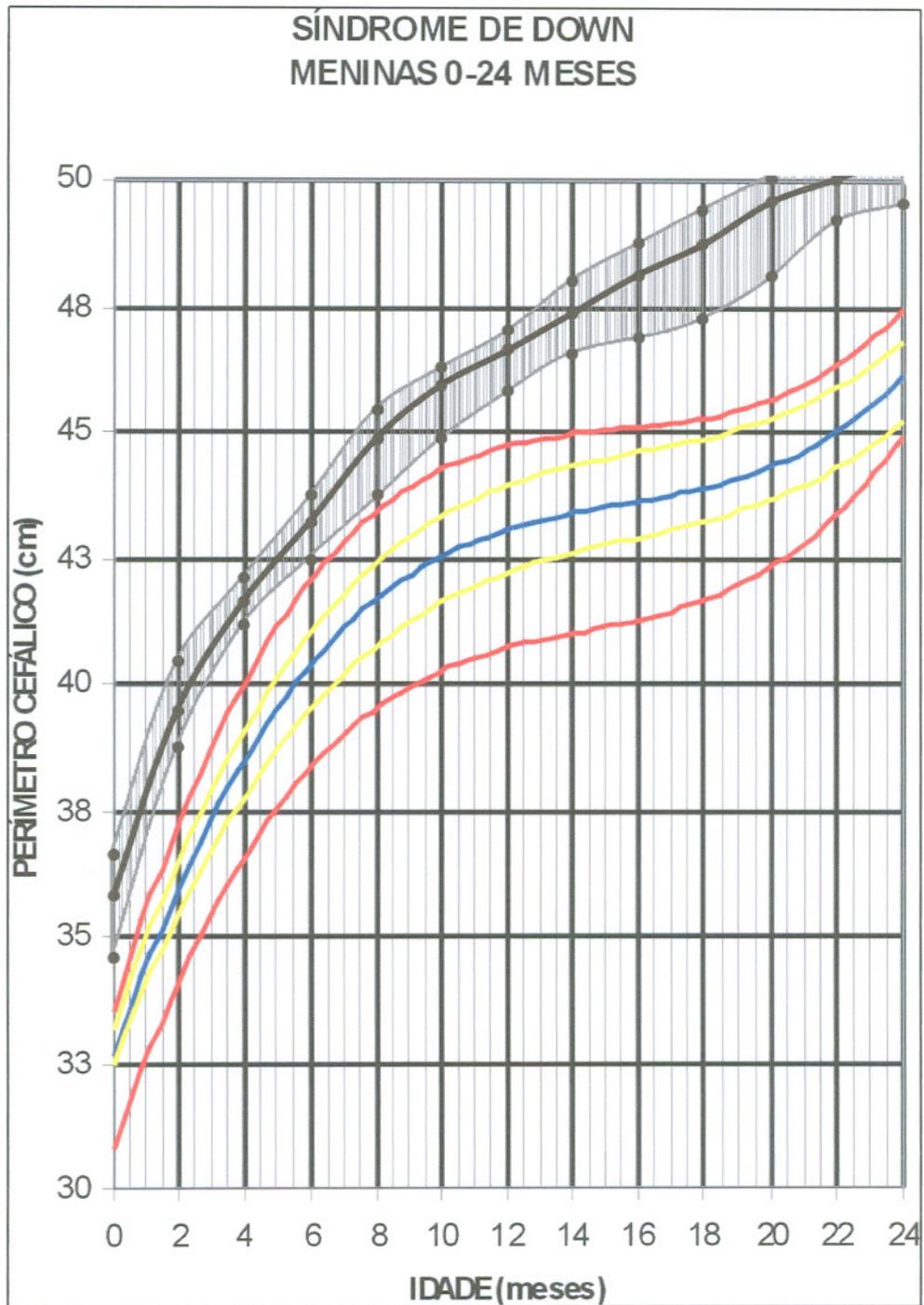


Figura 46: Gráfico de sobreposição da curva NCHS (medianas hachuradas na vertical) de perímetro cefálico (PC) do sexo feminino de 0-24 meses com indivíduos de nossa amostragem do mesmo sexo e faixa etária, conforme Figura 27.

10- TABELAS

Tabela 1- Médias, desvios-padrão (DP), percentis 5%, 25%, 75% e 95%, valores mínimos, 1º quartil, medianas, 3º quartil, valores máximos e número de pacientes nas respectivas faixas etárias para a **estatura do sexo masculino.**

	MÉDIA	DP	P5%	P25%	P75%	P95%	MIN	1. QUARTIL	MEDIANA	3. QUARTIL	MAX	N
RN	47,2	2,5	42,8	46,0	49,0	51,0	41,0	46,0	47,0	49,0	53,0	93
1	49,4	3,0	46,8	47,3	50,0	54,8	46,5	47,3	48,0	50,0	57,5	11
2	50,8	3,2	46,0	48,6	52,0	57,0	45,0	48,6	51,0	52,0	57,0	20
3	55,5	2,5	52,0	53,3	56,9	60,0	52,0	53,3	56,0	56,9	60,0	22
4	58,8	3,1	53,2	57,0	60,0	62,0	52,0	57,0	59,0	60,0	67,0	23
5	60,6	3,4	55,0	58,3	63,3	64,9	54,0	58,3	61,0	63,3	68,0	27
6	64,8	2,4	61,0	64,0	65,0	68,9	60,5	64,0	65,0	65,0	72,0	19
7	63,7	2,3	60,0	62,5	65,0	67,8	59,5	62,5	64,0	65,0	69,5	29
8	67,8	3,2	62,9	66,4	70,6	72,0	60,0	66,4	68,0	70,6	72,0	20
9	68,5	2,8	64,7	66,8	71,0	72,7	62,0	66,8	68,0	71,0	73,5	27
10	69,1	3,0	64,0	67,0	71,0	72,4	63,0	67,0	70,0	71,0	75,0	25
11	70,4	2,3	67,0	69,0	72,0	74,1	66,5	69,0	70,8	72,0	75,0	20
12	71,0	3,5	65,1	69,0	72,0	77,5	64,0	69,0	71,3	72,0	78,0	22
13	74,8	5,4	69,0	70,6	77,3	86,9	69,0	70,6	72,8	77,3	87,0	22
14	74,5	4,7	67,7	73,0	76,8	81,8	67,0	73,0	74,0	76,8	86,0	15
15	74,5	2,9	70,2	72,0	77,0	78,4	69,0	72,0	75,0	77,0	79,0	13
16	75,3	3,7	70,5	72,0	78,8	80,0	70,0	72,0	76,5	78,8	80,0	11
17	76,8	4,7	71,2	74,0	79,0	82,8	68,0	74,0	77,5	79,0	90,0	17
18	75,2	3,0	71,0	74,0	76,0	80,1	69,5	74,0	75,0	76,0	81,0	13
19	79,4	4,1	74,2	76,0	82,0	85,8	74,0	76,0	79,0	82,0	87,0	9
20	79,0	3,8	74,0	76,3	80,5	85,5	74,0	76,3	79,0	80,5	86,5	11
21	79,8	3,7	75,9	76,9	81,6	85,8	75,5	76,9	79,0	81,6	87,0	8
22	82,0	2,2	79,2	80,5	83,6	85,3	78,5	80,5	81,5	83,6	85,5	10
23	80,5	4,3	74,4	77,0	84,1	85,9	73,0	77,0	81,3	84,1	87,0	10
24	83,5	3,9	79,0	79,5	87,0	89,2	79,0	79,5	83,0	87,0	90,0	9
3,0	85,7	4,6	77,9	83,0	89,0	93,0	75,0	83,0	86,0	89,0	95,0	57
3,5	89,3	3,8	84,0	86,0	92,0	94,9	81,0	86,0	89,8	92,0	97,0	42
4,0	92,2	3,9	86,8	89,0	95,0	97,7	84,0	89,0	92,5	95,0	102,0	34
4,5	94,4	7,4	85,2	92,0	98,0	103,6	68,0	92,0	96,0	98,0	115,0	43
5,0	96,4	4,4	89,7	94,3	99,8	103,4	86,5	94,3	95,0	99,8	105,0	27
5,5	99,5	3,8	93,3	96,3	102,0	104,9	93,0	96,3	100,8	102,0	105,0	26
6,0	104,3	4,9	97,2	100,0	108,0	110,0	96,0	100,0	105,0	108,0	115,0	25
7,0	108,1	7,2	94,4	106,0	112,0	115,6	84,5	106,0	110,0	112,0	118,0	29
8,0	116,5	3,7	111,3	113,3	119,8	120,0	111,0	113,3	118,0	119,8	120,0	6

Tabela 2- Médias, desvios-padrão (DP), percentis 5%, 25%, 75% e 95%, valores mínimos, 1º quartil, medianas, 3º quartil, valores máximos e número de pacientes nas respectivas faixas etárias para a **estatura do sexo feminino**.

	MÉDIA	DP	P5%	P25%	P75%	P95%	MIN	1. QUARTIL	MEDIANA	3. QUARTIL	MAX	N
RN	46,7	2,6	41,3	46,0	48,8	51,0	40,0	46,0	47,0	48,8	52,0	54
1	54,1	8,7	46,9	48,0	60,0	68,8	46,5	48,0	49,0	60,0	69,0	9
2	52,5	2,1	49,3	50,6	54,3	55,4	49,0	50,6	53,0	54,3	56,0	14
3	55,5	2,8	50,6	55,4	57,1	57,8	49,0	55,4	56,5	57,1	58,0	8
4	58,2	3,0	53,5	56,8	60,5	62,0	50,0	56,8	58,0	60,5	62,0	15
5	62,1	2,7	57,3	61,5	63,5	65,5	57,0	61,5	63,0	63,5	67,0	11
6	62,8	3,0	58,5	61,3	64,3	67,7	55,5	61,3	62,3	64,3	69,0	18
7	64,5	2,5	61,0	62,9	65,8	68,6	61,0	62,9	64,3	65,8	69,0	10
8	66,0	2,5	63,0	64,0	67,0	70,4	63,0	64,0	66,0	67,0	72,0	17
9	66,5	3,2	62,5	64,3	69,0	71,3	61,0	64,3	66,0	69,0	72,0	11
10	68,0	2,3	64,1	67,3	69,3	70,6	62,0	67,3	68,0	69,3	72,0	15
11	69,9	2,0	66,8	68,5	71,8	72,0	66,0	68,5	70,0	71,8	72,0	11
12	69,8	3,7	61,9	68,8	72,0	75,1	60,0	68,8	70,0	72,0	76,0	20
13	74,3	6,9	67,3	69,0	79,0	84,9	67,0	69,0	72,0	79,0	85,0	7
14	71,4	5,4	62,7	71,5	74,0	76,5	55,0	71,5	72,0	74,0	77,0	12
15	73,8	2,3	69,7	73,4	75,1	76,5	68,0	73,4	74,3	75,1	77,0	12
16	74,1	2,7	69,6	72,9	76,1	77,5	69,0	72,9	74,8	76,1	78,0	12
17	75,9	2,1	72,8	74,0	77,3	78,7	72,5	74,0	76,5	77,3	79,5	12
18	75,0	2,6	71,2	74,0	76,5	78,4	70,0	74,0	75,0	76,5	79,0	7
19	78,0	2,1	74,8	76,8	79,5	80,5	73,5	76,8	78,5	79,5	81,0	11
20	77,6	4,2	73,3	74,3	81,1	83,6	73,0	74,3	76,0	81,1	84,0	6
21	74,8	4,7	68,2	73,0	78,3	78,9	67,0	73,0	76,5	78,3	79,0	4
22	80,1	3,0	75,8	77,8	82,0	84,1	75,5	77,8	81,0	82,0	84,5	7
23	80,0	2,9	75,7	78,3	82,3	83,7	75,5	78,3	80,3	82,3	84,0	8
24	81,5	2,6	79,0	79,0	82,0	85,2	79,0	79,0	81,5	82,0	86,0	5
3,0	83,4	5,1	80,7	82,0	85,8	88,9	61,5	82,0	84,0	85,8	91,5	27
3,5	88,8	2,6	84,6	87,0	90,0	91,4	84,0	87,0	89,0	90,0	97,0	27
4,0	92,7	3,7	88,5	90,0	94,3	99,3	88,0	90,0	91,5	94,3	102,0	19
4,5	92,8	5,4	88,0	91,0	95,6	100,9	75,0	91,0	93,0	95,6	102,0	22
5,0	97,0	4,9	91,3	94,4	101,6	104,3	86,0	94,4	95,3	101,6	105,0	16
5,5	98,7	3,6	94,0	96,5	102,0	103,5	91,5	96,5	98,0	102,0	105,0	21
6,0	102,2	3,7	96,8	99,8	105,1	107,8	96,0	99,8	101,0	105,1	110,0	16
7,0	105,1	1,8	103,0	104,0	105,8	108,1	103,0	104,0	104,8	105,8	109,0	10
8,0	112,0	3,4	108,3	109,0	114,0	117,1	108,0	109,0	112,0	114,0	118,0	7

Tabela 3- Médias, desvios-padrão (DP), percentis 5%, 25%, 75% e 95%, valores mínimos, 1º quartil, medianas, 3º quartil, valores máximos e número de pacientes nas respectivas faixas etárias para o peso do sexo masculino.

	MÉDIA	DP	P5%	P25%	P75%	P95%	MIN	1. QUARTIL	MEDIANA	3. QUARTIL	MAX	N
RN	2.907,4	544,5	1.981,5	2.552,5	3.242,5	3.732,0	1.420,0	2.552,5	2.930,0	3.242,5	4.330,0	110
1	2.880,6	488,4	2.152,0	2.610,0	3.180,0	3.716,0	2.000,0	2.610,0	2.790,0	3.180,0	3.780,0	17
2	3.554,5	730,1	2.508,0	3.100,0	3.910,0	4.702,0	2.290,0	3.100,0	3.400,0	3.910,0	5.480,0	33
3	4.484,4	855,2	3.038,0	4.062,5	4.962,5	5.973,5	2.540,0	4.062,5	4.350,0	4.962,5	6.300,0	32
4	5.126,5	939,3	3.500,0	4.495,0	5.700,0	6.710,0	3.250,0	4.495,0	5.150,0	5.700,0	6.750,0	31
5	5.422,9	964,2	3.935,0	4.820,0	6.150,0	7.040,5	3.740,0	4.820,0	5.275,0	6.150,0	7.530,0	38
6	6.391,7	1.093,4	5.208,0	5.650,0	6.740,0	8.456,0	4.300,0	5.650,0	6.180,0	6.740,0	8.850,0	29
7	6.366,4	936,0	4.873,0	5.545,0	7.137,5	7.658,0	4.340,0	5.545,0	6.430,0	7.137,5	8.650,0	32
8	7.086,2	1.390,7	5.226,0	6.100,0	7.850,0	8.940,0	5.190,0	6.100,0	6.945,0	7.850,0	12.150,0	34
9	7.373,1	1.055,9	5.841,5	6.515,0	8.252,5	9.104,0	5.040,0	6.515,0	7.500,0	8.252,5	9.420,0	42
10	7.606,6	1.140,4	5.950,0	6.650,0	8.240,0	9.210,0	5.590,0	6.650,0	7.590,0	8.240,0	10.530,0	41
11	7.251,0	1.215,5	5.741,0	6.630,0	7.725,0	9.742,0	5.420,0	6.630,0	7.035,0	7.725,0	10.700,0	32
12	7.494,6	1.209,2	5.785,0	6.680,0	8.550,0	9.195,0	5.730,0	6.680,0	7.200,0	8.550,0	10.900,0	35
13	8.834,5	1.806,4	6.796,0	7.210,0	10.070,0	12.376,0	6.650,0	7.210,0	8.450,0	10.070,0	13.200,0	29
14	8.528,8	1.404,6	6.278,0	7.550,0	9.610,0	10.560,0	6.000,0	7.550,0	8.240,0	9.610,0	11.850,0	25
15	8.390,6	1.296,8	7.054,0	7.650,0	8.580,0	10.623,0	6.850,0	7.650,0	8.075,0	8.580,0	12.170,0	18
16	8.912,6	1.649,1	7.018,0	7.740,0	10.480,0	11.520,0	6.250,0	7.740,0	8.490,0	10.480,0	12.200,0	17
17	8.840,4	1.809,7	6.700,0	7.702,5	9.810,0	10.750,0	6.300,0	7.702,5	8.330,0	9.810,0	14.750,0	24
18	8.275,6	1.127,3	6.394,0	7.625,0	8.762,5	9.612,0	6.360,0	7.625,0	8.250,0	8.762,5	11.380,0	18
19	9.962,9	1.689,1	8.385,0	8.950,0	10.217,5	13.212,0	7.800,0	8.950,0	9.250,0	10.217,5	13.290,0	14
20	8.773,1	1.165,9	6.812,5	7.870,0	9.635,0	10.212,5	6.700,0	7.870,0	9.305,0	9.635,0	10.250,0	16
21	10.758,8	1.679,5	8.030,0	9.500,0	12.450,0	13.050,0	7.790,0	9.500,0	11.200,0	12.450,0	13.250,0	17
22	10.372,2	1.162,8	9.023,0	9.525,0	11.100,0	12.209,0	8.360,0	9.525,0	10.125,0	11.100,0	12.940,0	18
23	10.212,7	1.620,4	8.032,0	8.905,0	10.735,0	12.856,0	7.150,0	8.905,0	10.300,0	10.735,0	12.940,0	15
24	10.780,7	1.356,3	8.408,5	10.255,0	11.780,0	12.602,5	8.350,0	10.255,0	10.565,0	11.780,0	13.350,0	14
3.0	11.443,2	1.669,6	8.975,0	10.275,0	12.850,0	14.407,5	8.050,0	10.275,0	11.365,0	12.850,0	15.100,0	86
3.5	12.575,2	1.325,2	10.420,0	11.580,0	13.400,0	14.714,0	9.770,0	11.580,0	12.650,0	13.400,0	15.780,0	65
4.0	13.464,0	1.793,6	10.899,5	12.127,5	14.795,0	16.612,5	9.930,0	12.127,5	13.295,0	14.795,0	17.500,0	52
4.5	14.600,6	1.907,8	11.760,5	13.197,5	15.992,5	17.700,0	11.080,0	13.197,5	14.575,0	15.992,5	19.100,0	64
5.0	15.831,0	2.037,2	13.117,5	14.425,0	17.425,0	18.795,0	12.550,0	14.425,0	15.250,0	17.425,0	21.700,0	42
5.5	16.744,3	2.454,8	13.820,0	14.500,0	18.000,0	20.380,0	13.100,0	14.500,0	16.400,0	18.000,0	24.300,0	35
6.0	18.054,9	3.215,8	13.940,0	14.800,0	19.400,0	22.880,0	13.700,0	14.800,0	18.400,0	19.400,0	27.600,0	37
7.0	20.540,3	3.353,4	14.780,0	19.250,0	21.950,0	24.700,0	14.000,0	19.250,0	20.500,0	21.950,0	31.500,0	39
8.0	24.630,0	3.591,7	19.880,0	21.625,0	26.950,0	29.620,0	19.700,0	21.625,0	25.200,0	26.950,0	30.700,0	10

Tabela 4- Médias, desvios-padrão (DP), percentis 5%, 25%, 75% e 95%, valores mínimos, 1º quartil, medianas, 3º quartil, valores máximos e número de pacientes nas respectivas faixas etárias para o **peso do sexo feminino**.

	MÉDIA	DP	P5%	P25%	P75%	P95%	MIN	1. QUARTIL	MEDIANA	3. QUARTIL	MAX	N
RN	2.943,4	509,3	2.122,0	2.600,0	3.287,5	3.865,0	1.830,0	2.600,0	2.930,0	3.287,5	4.120,0	68
1	3.081,1	186,0	2.798,0	2.970,0	3.240,0	3.310,0	2.730,0	2.970,0	3.090,0	3.240,0	3.350,0	9
2	3.854,4	411,5	3.268,0	3.580,0	4.037,5	4.519,5	3.200,0	3.580,0	3.855,0	4.037,5	4.630,0	18
3	4.558,8	540,8	3.867,5	4.237,5	4.750,0	5.727,5	3.860,0	4.237,5	4.445,0	4.750,0	5.840,0	16
4	5.411,1	1.130,0	4.318,0	4.735,0	5.570,0	8.205,0	4.210,0	4.735,0	5.190,0	5.570,0	8.700,0	19
5	5.637,2	869,2	4.412,5	4.892,5	6.025,0	7.083,5	4.030,0	4.892,5	5.795,0	6.025,0	7.160,0	18
6	6.126,4	1.082,3	4.767,5	5.220,0	6.785,0	7.826,5	4.550,0	5.220,0	6.025,0	6.785,0	9.250,0	28
7	5.992,2	753,8	4.927,5	5.362,5	6.357,5	7.364,5	4.800,0	5.362,5	6.175,0	6.357,5	7.560,0	18
8	6.764,8	1.113,1	4.682,0	6.310,0	7.490,0	8.204,0	4.190,0	6.310,0	7.180,0	7.490,0	8.250,0	25
9	6.831,8	884,6	5.516,0	6.350,0	7.550,0	7.910,0	4.500,0	6.350,0	6.800,0	7.550,0	8.150,0	17
10	6.995,8	967,8	5.071,5	6.477,5	7.652,5	8.376,5	4.760,0	6.477,5	6.895,0	7.652,5	8.400,0	24
11	7.609,4	686,3	6.618,0	6.950,0	8.090,0	8.536,0	6.570,0	6.950,0	7.700,0	8.090,0	8.840,0	17
12	7.355,2	1.065,0	5.108,0	6.880,0	8.050,0	9.072,0	5.100,0	6.880,0	7.180,0	8.050,0	9.190,0	29
13	6.993,3	1.620,2	5.150,0	5.340,0	8.200,0	9.280,0	5.150,0	5.340,0	6.350,0	8.200,0	9.600,0	9
14	7.751,3	1.307,4	5.575,0	7.000,0	8.277,5	9.660,0	5.230,0	7.000,0	7.970,0	8.277,5	9.840,0	16
15	8.649,4	1.330,5	5.730,0	8.000,0	9.270,0	10.320,0	5.730,0	8.000,0	9.130,0	9.270,0	10.440,0	17
16	8.067,2	1.225,6	6.047,0	7.487,5	8.875,0	9.505,0	6.030,0	7.487,5	8.340,0	8.875,0	10.100,0	18
17	9.113,9	640,4	8.200,0	8.617,5	9.580,0	9.970,0	8.200,0	8.617,5	9.100,0	9.580,0	10.650,0	18
18	8.682,0	1.229,4	6.683,5	7.677,5	9.640,0	9.956,5	6.400,0	7.677,5	9.135,0	9.640,0	10.150,0	10
19	9.205,0	646,9	8.382,5	8.762,5	9.545,0	10.313,5	8.350,0	8.762,5	9.035,0	9.545,0	10.450,0	14
20	8.798,9	1.000,1	7.370,0	8.400,0	9.550,0	10.194,0	6.750,0	8.400,0	8.650,0	9.550,0	10.490,0	9
21	9.051,3	1.188,9	7.299,0	8.217,5	10.110,0	10.400,5	7.180,0	8.217,5	9.230,0	10.110,0	10.460,0	8
22	9.233,0	1.390,2	7.154,0	8.382,5	10.262,5	11.124,0	6.740,0	8.382,5	9.285,0	10.262,5	11.340,0	10
23	10.100,9	1.370,4	7.805,0	9.375,0	11.140,0	11.605,0	7.110,0	9.375,0	10.750,0	11.140,0	11.670,0	11
24	10.528,3	1.278,0	8.787,5	10.077,5	11.000,0	12.282,5	8.400,0	10.077,5	10.505,0	11.000,0	12.660,0	6
3,0	10.733,9	1.281,2	9.015,0	9.810,0	11.587,5	12.720,0	7.760,0	9.810,0	10.910,0	11.587,5	13.750,0	46
3,5	12.184,7	1.271,5	10.354,0	11.400,0	13.025,0	13.999,0	8.612,0	11.400,0	12.500,0	13.025,0	14.670,0	43
4,0	12.763,6	1.840,9	9.870,0	11.450,0	14.105,0	15.630,0	9.650,0	11.450,0	12.610,0	14.105,0	16.100,0	28
4,5	13.861,9	1.846,9	11.800,0	13.000,0	15.262,5	16.525,0	6.870,0	13.000,0	13.700,0	15.262,5	17.100,0	36
5,0	14.954,0	1.583,9	12.795,0	14.232,5	15.800,0	18.164,0	12.700,0	14.232,5	14.500,0	15.800,0	19.000,0	20
5,5	15.906,7	2.128,1	12.960,0	14.390,0	17.550,0	18.880,0	12.300,0	14.390,0	15.650,0	17.550,0	21.150,0	27
6,0	16.528,5	2.286,2	13.642,5	15.350,0	17.375,0	21.250,0	13.400,0	15.350,0	16.250,0	17.375,0	23.700,0	26
7,0	18.730,8	1.355,5	16.800,0	17.400,0	19.700,0	20.700,0	16.500,0	17.400,0	18.700,0	19.700,0	21.000,0	13
8,0	18.391,7	1.980,4	16.250,0	17.150,0	19.275,0	21.462,5	16.000,0	17.150,0	17.800,0	19.275,0	22.050,0	6

Tabela 5- Médias, desvios-padrão (DP), percentis 5%, 25%, 75% e 95%, valores mínimos, 1º quartil, medianas, 3º quartil, valores máximos e número de pacientes nas respectivas faixas etárias para o **perímetro cefálico do sexo masculino**.

	MÉDIA	DP	P5%	P25%	P75%	P95%	MIN	1. QUARTIL	MEDIANA	3. QUARTIL	MAX	N
RN	32,8	1,6	29,6	32,0	34,0	35,0	29,0	32,0	33,0	34,0	36,0	33
1	33,9	1,3	32,4	33,0	34,5	35,8	32,0	33,0	34,0	34,5	37,5	15
2	35,8	1,8	33,0	34,3	37,3	38,9	33,0	34,3	35,0	37,3	39,0	27
3	37,6	1,8	34,4	36,5	38,5	40,0	33,5	36,5	37,5	38,5	42,0	29
4	39,0	1,1	37,0	38,4	39,5	41,0	37,0	38,4	39,0	39,5	41,0	28
5	39,6	1,9	37,0	38,1	40,4	43,2	34,0	38,1	39,8	40,4	44,5	34
6	41,2	1,7	38,6	40,5	42,0	44,8	38,5	40,5	41,0	42,0	45,0	23
7	41,6	1,3	40,0	41,0	42,0	43,7	39,0	41,0	41,5	42,0	45,0	33
8	42,6	1,3	41,0	41,8	43,0	45,2	40,0	41,8	42,5	43,0	46,0	27
9	42,9	1,1	41,0	42,0	43,5	44,2	40,5	42,0	43,0	43,5	45,5	34
10	43,5	1,5	41,5	42,1	44,8	46,2	41,0	42,1	43,3	44,8	47,0	34
11	43,7	2,6	41,3	42,5	43,9	46,5	41,0	42,5	43,0	43,9	54,5	26
12	43,7	1,4	41,5	43,0	44,6	46,3	41,0	43,0	43,8	44,6	47,0	24
13	44,0	1,5	42,0	43,1	44,5	47,0	42,0	43,1	44,0	44,5	47,0	22
14	44,2	1,5	42,0	43,0	44,6	46,5	41,0	43,0	44,5	44,6	47,0	20
15	44,4	1,5	42,8	43,1	45,1	47,0	42,0	43,1	44,0	45,1	47,0	16
16	44,6	1,0	43,0	44,0	45,0	46,2	43,0	44,0	44,5	45,0	46,5	14
17	45,4	1,6	43,5	44,5	46,0	48,0	43,0	44,5	45,0	46,0	49,0	21
18	44,5	1,4	42,8	43,5	45,0	46,5	42,5	43,5	44,5	45,0	48,0	13
19	46,0	1,1	44,2	46,0	46,5	47,6	44,0	46,0	46,0	46,5	48,0	9
20	44,9	0,8	43,5	44,5	45,3	46,0	43,5	44,5	45,0	45,3	46,5	11
21	45,6	1,3	43,6	45,0	46,5	47,4	43,0	45,0	45,5	46,5	48,0	9
22	44,8	1,3	43,0	43,8	46,0	46,5	43,0	43,8	45,0	46,0	47,0	11
23	45,6	1,3	44,5	45,0	45,8	47,8	44,0	45,0	45,0	45,8	49,5	11
24	45,8	1,7	43,7	44,6	46,5	48,6	43,0	44,6	45,3	46,5	49,0	10

Tabela 6- Médias, desvios-padrão (DP), percentis 5%, 25%, 75% e 95%, valores mínimos, 1º quartil, medianas, 3º quartil, valores máximos e número de pacientes nas respectivas faixas etárias para o **perímetro cefálico** do **sexo feminino**.

	MÉDIA	DP	P5%	P25%	P75%	P95%	MIN	1. QUARTIL	MEDIANA	3. QUARTIL	MAX	N
RN	32,8	1,0	30,9	32,5	33,5	34,0	30,0	32,5	33,0	33,5	34,0	19
1	33,8	0,5	33,1	33,5	34,0	34,4	33,0	33,5	33,8	34,0	34,5	6
2	35,6	1,5	32,0	35,5	36,5	36,7	32,0	35,5	36,0	36,5	37,0	15
3	37,1	1,0	35,4	36,5	37,5	38,7	35,0	36,5	37,0	37,5	39,0	15
4	39,1	1,4	37,9	38,1	39,4	40,6	37,5	38,1	39,0	39,4	44,0	18
5	40,2	1,5	38,0	39,5	41,0	42,4	38,0	39,5	40,0	41,0	44,0	17
6	41,3	2,0	39,1	40,0	42,0	43,4	39,0	40,0	41,0	42,0	49,0	25
7	41,5	1,3	39,1	40,9	42,1	43,0	38,5	40,9	42,0	42,1	43,0	12
8	41,7	1,3	39,5	40,5	43,0	43,5	39,0	40,5	42,0	43,0	43,5	20
9	41,8	0,6	41,0	41,0	42,0	42,7	41,0	41,0	42,0	42,0	43,0	13
10	41,8	1,9	38,0	40,8	43,0	44,1	37,5	40,8	42,3	43,0	45,0	20
11	42,2	1,3	40,6	41,0	43,0	44,0	40,0	41,0	42,5	43,0	44,0	12
12	42,9	0,9	41,1	42,1	43,5	44,0	41,0	42,1	43,0	43,5	44,5	22
13	42,6	1,4	40,3	42,0	43,5	43,9	40,0	42,0	43,5	43,5	44,0	7
14	43,3	2,3	39,2	43,0	44,0	45,6	36,5	43,0	44,0	44,0	46,5	13
15	43,7	1,2	41,7	43,0	44,9	45,0	41,0	43,0	43,8	44,9	45,0	14
16	43,8	1,4	41,6	42,5	45,0	45,4	41,0	42,5	44,0	45,0	46,0	13
17	44,4	1,1	42,5	43,8	45,0	45,5	41,5	43,8	44,8	45,0	45,5	14
18	44,3	1,1	42,7	43,8	45,1	45,8	42,5	43,8	44,3	45,1	46,0	8
19	44,7	0,9	43,0	44,3	45,3	45,8	43,0	44,3	45,0	45,3	46,0	11
20	44,2	1,1	42,5	44,0	45,0	45,0	42,0	44,0	44,5	45,0	45,0	6
21	44,4	2,2	41,0	43,3	46,5	46,5	41,0	43,3	44,8	46,5	46,5	8
22	44,9	1,3	43,1	43,9	45,9	46,4	43,0	43,9	45,3	45,9	46,5	6
23	45,3	1,4	43,7	44,0	46,0	47,6	43,5	44,0	45,0	46,0	48,0	9
24	46,1	0,4	45,6	45,9	46,5	46,5	45,5	45,9	46,3	46,5	46,5	4

11- APÊNDICES

APÊNDICE 1:
Marcadores genéticos do cromossomo 21 humano

MARCADORES GENÉTICOS	POSIÇÃO CITOGENÉTICA	SÍMBOLO	POSIÇÃO EM cM
D21S1954 , RH38924	21q11	STCH	16 47.2 cM
	21q11.2	NRIP1	
	21q11.2	USP25	
	21q21.1	CXADR	
	21q21.1	BTG3	
	21q21.1	PRSS7	
	21q21.1	NCAM2	
U13044 , RH43729	21q21.3	GABPA	16 55.0 cM
WI-18826 , SHGC-52150 , SHGC-31514	21q21.3	APP	16 56.0 cM
stSG12681	21q21.3	ADAMTS5	16 62.0 cM
	21q21.3	CTBP2	
D21S1966	21q22.1	HUNK	16 58.0 cM
sts-F17642 , WI-17843 , N30699	21q22.11	C21ORF6	
	21q22.11	CCT8	
	21q22.11	BACH1	
stSG39116	21q22.11	GRIK1	16 58.0 cM
	21q22.11	TIAM1	16 61.8 cM
N32033 , GDB:185171	21q22.11	SOD1	16 61.0 cM
	21q22.11	IFNAR2	
AA044391 , CHLC.UTR_04215 , Z17227	21q22.11	IL10RB	16 61.0 cM
SHGC-52031 , SHGC-5963 , SHGC-35315	21q22.11	IFNAR1	16 64.0 cM
sts-D32051 , WI-18814 , stSG2231	21q22.11	GART	16 63.0 cM
W78112 , stSG8980 , D21S1960	21q22.11	SON	16 64.0 cM
	21q22.1-q22.2	ITSN1	
	21q22.12	SLC5A3	
SHGC-6903 , RH38897 , GDB:191985	21q22.12	KCNE1	16 64.4 cM
J04056 , RH43716 , stSG45001	21q22.13	CBR1	16 67.0 cM
WI-22186	21q22.13	SIM2	16 67.57 cM
D21S1972 , sts-Z38869 , RH44050	21q22.13	DYRK1A	16 68.3 cM
SHGC-35670 , RH43956 , U24660	21q22.13-q22.2	KCNJ6	16 68.75 cM
SHGC-35670 , RH43956 , U24660	21q22.13-q22.2	KCNJ6	16 68.75 cM
	21q22.2	SYNJ1	
stSG2737 , WI-19945 , RH43252	21q22.2	TTC3	16 67.9 cM
	21q22.2	DSCR3	
	21q22.2	KCNJ15	
D21S1843 , WI-9128 , GDB:185172	21q22.2	ETS2	16 69.6 cM
RH67009 , A006D38	21q22.2	HMG14	16 69.8 cM
RH43697 , SHGC-31654	21q22.2	PCP4	16 69.9 cM
RH100266	21q22.2	DSCAM	16 70.5 cM
D86062 , D21S1851 , RH75349	21q22.3	C21ORF33	10 41.7 cM
AA045229 , SHGC-52151 , D21S1969	21q22.3	RUNX1	16 62.2 cM
	21q22.3	CLDN14	
RH43718 , M21535 , RH43719	21q22.3	ERG	16 69.1 cM
	21q22.3	BACE2	
T60073 , WI-18875 , GDB:185157	21q22.3	MX1	16 71.2 cM
A005U31 , A005U31 , SHGC-52090	21q22.3	ABCG1	
A005U31 , A005U31 , SHGC-52090	21q22.3	ABCG1	
RH43651 , D21S1820	21q22.3	TFF3	17 17.0 cM
	21q22.3	TFF2	
	21q22.3	TFF1	
	21q22.3	PDE9A	
WI-16888 , SHGC-74058 , SHGC-74059	21q22.3	PKNOX1	
SHGC-447 , stSG43834 , SGC35805	21q22.3	CBS	17 17.4 cM
	21q22.3	CRYAA	17 17.4 cM
	21q22.3	PDXK	10 42.1 cM

APÊNDICE 1 (continuação):
Marcadores genéticos do cromossomo 21 humano

MARCADORES GENÉTICOS	POSIÇÃO CITOGÊNÉTICA	SÍMBOLO	POSIÇÃO EM cM
	21q22.3	CSTB	10 42.0 cM
RH76956	21q22.3	D21S2056E	10 42.0 cM
stSG41087 , U61500	21q22.3	TMEM1	10 41.8 cM
	21q22.3	PWP2H	10 41.8 cM
	21q22.3	DNMT3L	10 41.6 cM
	21q22.3	AIRE	10 41.6 cM
sts-X15573 , GDB:185161	21q22.3	PFKL	10 41.7 cM
A009B16 , sts-AA022689	21q22.3	C21ORF2	10 41.6 cM
WI-14947	21q22.3	TRPC7	10 41.7 cM
WI-11417	21q22.3	UBE2G2	10 41.6 cM
D21S1937 , D12S2014 , stSG39013	21q22.3	SMT3H1	10 41.6 cM
sts-M15395 , stSG50311 , WIAF-1199-STS	21q22.3	ITGB2	10 41.5 cM
sts-X99227 , Cda0pa11	21q22.3	ADARB1	10 41.4 cM
SHGC-8080 , stSG1580 , RH101489	21q22.3	COL18A1	10 41.3 cM
sts-T97724 , stSG41076 , SGC30246	21q22.3	SLC19A1	10 41.3 cM
RH75955	21q22.3	COL6A1	10 41.1 cM
	21q22.3	COL6A2	10 41.1 cM
stSG41381 , SGC35655	21q22.3	LSS	10 41.1 cM
	21q22.3	MCM3AP	
	21q22.3	PCNT	
GDB:185164 , GDB:603920	21q22.3	S100B	10 41.0 cM
RH43618 , A005B33 , A007B35	21q22.3	HRMT1L1	10 41.0 cM

Fonte: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Homology/human21.html>

APÊNDICE 2:
Mapa de homologia do cromossomo 21 humano
com o cromossomo 16 do camundongo

		Human-Mouse Homology Map					
Human STS	Cytogen pos	Human Symbol	Mouse chr	Mouse Symbol	cM Position	Mouse STS	
sts	21q11.1	CNN2	10	b	Cnn2		sts
sts	21q11	STCH	16		Stch	47.2	
sts	21q11	SAMSN1	16	b	Samsn1		
sts	21q11.1	CNN2 *		b	Cnn2		sts
sts	21q11.2	NRIP1	16	b	Nrip1		sts
sts	21q11.2	USP25	16	b	Usp25		
sts	21q21.1	CXADR	16	b	Cxadr		sts
sts	21q21.1	BTG3	16	b	Btg3		sts
sts	21q21.1	C21orf91	16	b	2310009O17Rik		sts
sts	21q21.1	PRSS7	16	b	Prss7		sts
sts	21q21.1	NCAM2	16	b	Ncam2	56	
sts	21q11.2-q21	MRPL39	16	b	Mrpl39		
	21q21.2	JAM2	16	b	Jcam2		
sts	21q21.3	GABPA	16	b	Gabpa	55	
sts	21q21.3	APP	16	b	App	56	sts
sts	21q21.2	ADAMTS1	16	b	Adamts1	53.4	sts
sts	21q21.3	ADAMTS5	16	b	Adamts5	62	
	21q21.3	N6AMT1	16	b	5830445C04Rik		
sts	21q22.11	C21orf6	16	b	ORF5		
sts	21q22.11	USP16	16	b	Usp16		
sts	21q22.11	CCT8	16	b	Cct8		sts
sts	21q22.11	BACH1	16	b	Bach1		sts
sts	21q22.11	GRIK1	16	b	Grik1	58	
	21q22.11	CLDN8	16	b	Cldn8		
sts	21q22.11	TIAM1	16	b	Tiam1	61.8	sts
sts	21q22.11	SOD1	16	b	Sod1	61	
sts	21q22.1	HUNK	16	b	Hunk	58	
sts	21q22.11	C21orf45	16	b	2610039C10Rik		
sts	21q22.1	C21orf59	16	b	1110004E09Rik		
	21q22.2	SYNJ1	16		Synj1		
sts	21q22.11	C21orf66	16	b	1810007M14Rik		
sts	21q22.11	OLIG2	16	b	Olig2		
sts	21q22.11	IFNAR2	16	b	Ifnar2		sts
sts	21q22.11	IL10RB	16	b	Il10rb	61	sts
sts	21q22.11	IFNAR1	16	b	Ifnar	64	
sts	21q22.11	IFNGR2	16	b	Ifngr2	65	
sts	21q22.11	C21orf4	16	b	B230114J08Rik		sts
sts	21q22.11	GART	16	b	Gart	63	sts
sts	21q22.11	SON	16	b	Son	64	
sts	21q22.1-q22.2	ITSN1	16	b	Itsn		
sts	21q22.11	ATP5O	12	b	Atp5o	39	sts
	21q22.12	SLC5A3	16	b	Slc5a3		
sts	21q21.3-q22.1	MRPS6	16	b	Mrps6		
	21q22.11	CLDN8 *		b	Cldn8		

APÊNDICE 2 (continuação 1):
Mapa de homologia do cromossomo 21 humano
com o cromossomo 16 do camundongo

Human STS	Cytogen pos	Human Symbol	Mouse chr	Mouse Symbol	cM Position	Mouse STS
sts	21q22.11	<i>IFNAR1</i> *	16	b	lfnar	64
sts	21q22.11	<i>SON</i> *	16	b	Son	64
sts	21q22.11	<i>CRYZL1</i> *		b	2210407J23Rik	
sts	21q22.12	<i>KCNE1</i>	16	b	Kcne1	64.4
sts	21q22.12	<i>DSCR1</i>	16	b	Dscr1	62
sts	21q22.13	<i>C21orf18</i>	16		ORF21	
sts	21q22.13	<i>CBR1</i>	16	b	Cbr1	67
sts	21q22.2	<i>CBR3</i>	16		Cbr3	67.2
sts	21q22.2	<i>C21orf5</i>	16	b	2610510B01Rik	
sts	21q22.13	<i>KIAA0136</i>	16	b	D16Jhu32e	
sts	21q22.13	<i>CHAF1B</i>	16		Chaf1b	67.4
	21q22.3	<i>CLDN14</i>	16	b	Cldn14	
sts	21q22.13	<i>SIM2</i>	16	b	Sim2	67.57
	21q22.2	<i>DSCR5</i>	16	b	Dcrc	
sts	21q22.2	<i>TTC3</i>	16	b	Ttc3	67.9
sts	21q22.2	<i>DSCR3</i>	16	b	Dcra	
sts	21q22.13	<i>DYRK1A</i>	16	b	Dyrk1a	68.3
sts	21q22.13-q22.2	<i>KCNJ6</i>	16	b	Kcnj6	68.75
sts	21q22.13	<i>DYRK1A</i> *	16	b	Dyrk1a	68.3
sts	21q22.2	<i>KCNJ15</i>	16	b	Kcnj15	69.1
sts	21q22.3	<i>ERG</i>	16	b	Erg	69.1
sts	21q22.2	<i>ETS2</i>	16	b	Ets2	69.6
sts	21q22.3	<i>DSCR2</i>	16	b	Dscr2	
	21q22.2	<i>WDR9</i>	16		Wdr9	
sts	21q22.2	<i>HMG14</i>	16	b	Hmgn1	69.8
sts	21q22.3	<i>WRB</i>	16		Wrb	
sts	21q22.3	<i>SH3BGR</i>	16	b	Sh3bgr	
	21q22.3	<i>B3GALT5</i>	16	b	B3galt5	
sts	21q22.2	<i>DSCAM</i>	16	b	Dscam	70.5
sts	21q22.3	<i>BACE2</i>	16	b	Bace2	
	21q22.3	<i>C21orf11</i>	16		ORF9	71.3
sts	21q22.3	<i>MX2</i>	16	b	Mx1	71.2
sts	21q22.3	<i>MX1</i>	16	b	Mx2	71.2
sts	21q22.3	<i>TMPRSS2</i>	16	b	Tmprss2	
sts	21q22.3	<i>ANKRD3</i>	16	b	Ankrd3	
sts	21q22.3	<i>C21orf25</i>	16		ORF25	
sts	21q22.3	<i>ZNF295</i>	16	b	Zfp295	
	21q22.3	<i>CLDN14</i> *		b	Cldn14	
	21q22.3	<i>PCBP3</i> *		b	Pcbp3	
	21q22.3	<i>PRDM15</i> *			Zfp298	
sts	21q22.3	<i>WRB</i> *			Wrb	
	21q22.3	<i>UMODL1</i> *			Umodl1	
sts	21q22.3	<i>TSGA2</i> *	17	b	Tsga2	13.25
	21q22.3	<i>SNF1LK</i> *	17		Snf1lk	18.18
sts	21q22.3	<i>D21S2056E</i> *	10	b	Nnp1	42
sts	21q22.3	<i>PDXK</i> *	10		Pdxk	42.1
	21q22.3	<i>C21orf11</i> *	16		ORF9	71.3

APÊNDICE 2 (continuação 2):
Mapa de homologia do cromossomo 21 humano
com o cromossomo 16 do camundongo

Human STS	Cytogen pos	Human Symbol	Mouse chr	Mouse Symbol	cM Position	Mouse STS
sts	21q22.3	<i>ABCG1</i>	17	b	Abcg1	
sts	21q22.3	<i>TFF3</i>	17	b	Tff3	17

sts	21q22.3	TFF2	17	b	Tff2	17	
sts	21q22.3	TFF1	17	b	Tff1	17	
	21q22.3	TMPRSS3	17	b	Tmprss3		
sts	21q22.3	TSGA2	17	b	Tsga2	13.25	
sts	21q22.3	SLC37A1	17	b	Slc37a1		
sts	21q22.3	PDE9A	17	b	Pde9a		sts
sts	21q22.3	WDR4	17	b	Wdr4		sts
sts	21q22.3	NDUFV3	17		Ndufv3		
sts	21q22.3	PKNOX1	17	b	Pknox1		
sts	21q22.3	CBS	17	b	Cbs	17.4	
	21q22.3	CRYAA	17	b	Cryaa	17.4	sts
sts	21q22.3	HSF2BP	17	b	Hsf2bp		
sts	21q22.3	KIAA0179	17	b	2600005C20Rik		sts
		~					
sts	21q22.3	CSTB	10	b	Cstb	42	sts
sts	21q22.3	D21S2056E	10	b	Nnp1	42	
sts	21q22.3	AGPAT3	10	b	Agpat3	41.8	
sts	21q22.3	TMEM1	10		Tmem1	41.8	
sts	21q22.3	PWP2H	10		Pwp2h	41.8	
sts	21q22.3	C21orf33	10	b	D10Jhu81e	41.7	
sts	21q22.3	KIAA0653	10	b	Icosl		sts
	21q22.3	DNMT3L	10	b	Dnmt3l	41.6	
	21q22.3	AIRE	10	b	Aire	41.6	
sts	21q22.3	PFKL	10	b	Pfkl	41.7	sts
sts	21q22.3	C21orf2	10		D10Jhu13e	41.6	
sts	21q22.3	TRPM2	10		Trrp7	41.7	
sts	21q22.3	UBE2G2	10	b	Ube2g2	41.6	
sts	21q22.3	SMT3H1	10	b	Smt3h1	41.6	sts
sts	21q22.3	ITGB2	10	b	Itgb2	41.5	sts
sts	21q22.3	ADARB1	10	b	Adarb1	41.4	
sts	21q22.3	C21orf80	10	b	2310011G23Rik		
sts	21q22.3	COL18A1	10	b	Col18a1	41.3	sts
sts	21q22.3	SLC19A1	10	b	Slc19a1	41.3	sts
	21q22.3	PCBP3	10	b	Pcbp3		sts
sts	21q22.3	COL6A1	10	b	Col6a1	41.1	sts
sts	21q22.3	COL6A2	10	b	Col6a2	41.1	sts
sts	21q22.3	FTCD	10	b	Ftcd		
	21q22.3	DKFZp434N0650	10	b	1700022B01Rik		
sts	21q22.3	LSS	10		Lss	41.1	
sts	21q22.3	MCM3AP	10	b	Mcm3ap		
sts	21q22.3	PCNT2	10	b	Pcnt		
sts	21q22.3	KIAA0184	10		Kiaa0184-hp		
sts	21q22.3	S100B	10	b	S100b	41	
sts	21q22.3	HRMT1L1	10	b	Hrmt1l1	41	

APÊNDICE 2 (continuação 3):
 Mapa de homologia do cromossomo 21 humano
 com o cromossomo 16 do camundongo

Human STS	Cytogen pos	Human Symbol	Mouse chr	Mouse Symbol	cM Position	Mouse STS
			unplaced			
			~			
sts	21q22.1	DONSON *	b	ORF60		sts
	21q22.3	DKFZp434N0650 *	b	1700022B01Rik		

Fonte:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Homology/view.cgi?map=ncbi_mgd&chr=21&tax_id=96\(...](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Homology/view.cgi?map=ncbi_mgd&chr=21&tax_id=96(...)

	Quantidade de genes identificados no cromossomo 21	Quantidade de genes com homólogos identificados	Quantidade de genes sem homólogos identificados	Genes que já constavam na 1ª listagem e só tiveram seu homólogo identificado posteriormente	Genes que já constavam na 1ª listagem e continuam sem homólogo identificado	Genes que não constavam na 1ª listagem e que já tiveram seu homólogo identificado	Genes que não constavam na 1ª listagem e ainda continuam sem homólogo identificado
Em 28/09/00	75 + 2	10 – 22 16 – 28 + 1 17 – 5 + 1	20	-	-	-	-
Em 11/04/02	138	10 – 33 16 – 77 17 – 17	11	10 – 01 16 – 13 17 – 03	01	10 – 09 16 – 37 17 – 09	10

2 genes estavam duplicados na listagem de 28/09/2000 e foram corrigidos em 11/04/2002	3 dos genes que estavam presentes na listagem de 28/09/2000 não estavam presentes em 11/04/2002	2 dos genes presentes na listagem de 28/09/2000 tiveram os nomes provavelmente alterados em 11/04/2002
21q22.13-q22.2 KCNJ6 21q22.3 ABCG1	21q21.3 CTBP2 21q22.2 PCP4 21q22.3 RUNX1	DE: 21q22.3 TRPM2 ----- PARA: 21q22.3 TRPCT DE: 21q22.3 MCM3AP ---- PARA: 21q22.3 PCNT

APÊNDICE 3

PROTOCOLO DE FICHA DE ANAMNESE GENÉTICA E DE EXAME FÍSICO

PROTOCOLO N.º: _____ DATA 1ª AVALIAÇÃO: ____/____/____

NOME: _____
 DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____ IDADE: _____ SEXO: () M () F () I
 RAÇA: () B () N () A () OUTRAS: _____ EST. CIVIL: _____ ESCOLARIDADE: _____
 PROFISSÃO: _____

CÔNJUGE: _____ IDADE: _____
 NASC: ____/____/____ RAÇA: () B () N () A () OUTRAS: _____ SEXO: () M () F
 ESCOLARIDADE: _____ PROFISSÃO: _____

ENDEREÇO: _____ BAIRRO: _____
 CEP: _____ CIDADE: _____ ESTADO: _____
 TELEFONES: () _____ RES. / _____ COMERCIAL
 TELEFONE PARA RECADO: _____ C/ _____
 FAX: () _____ () RES. () COMERCIAL
 CELULAR: () _____ E-MAIL: _____
 OUTROS: _____

ENCAMINHAMENTO:
 PROFISSIONAL (NÃO MÉDICO): _____ ESPECIALIDADE: _____
 CONTATO: TELEFONE/CELULAR/E-MAIL: _____
 MÉDICO: _____
 ESPECIALIDADE: _____ INSTITUIÇÃO: _____
 CONTATO: TELEFONE/CELULAR/E-MAIL: _____
 OUTRAS INDICAÇÕES: _____

FINALIDADE DA AVALIAÇÃO:
 () DIAGNÓSTICO () ACONSELHAMENTO GENÉTICO
 () ACOMPANHAMENTO CLÍNICO () TRIAGEM DE PROTOCOLO ESPECÍFICO

ANTECEDENTES FAMILIARES:
 MÃE: _____ IDADE: _____
 ESCOLARIDADE: _____ PROFISSÃO: _____
 NATURAL DE: _____

PAI: _____ IDADE: _____
 ESCOLARIDADE: _____ PROFISSÃO: _____
 NATURAL DE: _____

ANTECEDENTES CLÍNICOS DIRIGIDOS:
 () ODORES DIFERENTES: () URINA () SUOR () HÁLITO () PÉS-Tipo: _____ NOTOU C/ _____ MESES
 () MANCHAS NA FRALDA: COR: _____ NOTOU C/ _____ MESES
 () MOVIMENTOS ANORMAIS: () MÃOS () CABEÇA () OLHOS Descrição do Movimento: _____

() CHORO DIFERENTE: () GRAVE () AGUDO () BITONAL () MONOTONAL
 () IRRITABILIDADE () CONVULSÕES: Data do início: _____ Frequência: _____

APÊNDICE 3

PROTOCOLO DE FICHA DE ANAMNESE GENÉTICA E DE EXAME FÍSICO - página 2 -

AVALIAÇÕES JÁ REALIZADAS:

() CARDIOLÓGICA – PROFISSIONAL: _____ FONE/FAX: _____

AVALIAÇÃO: _____

() AUDITIVA - PROFISSIONAL: _____ FONE/FAX: _____

AVALIAÇÃO: _____

() OFTALMOLÓGICA - PROFISSIONAL: _____ FONE/FAX: _____

AVALIAÇÃO: _____

() NEUROLÓGICA – PROFISSIONAL: _____ FONE/FAX: _____

AVALIAÇÃO: _____

() FONOAUDIOLÓGICA - PROFISSIONAL: _____ FONE/FAX: _____

AVALIAÇÃO: _____

() TERAPIA OCUPACIONA – PROFISSIONAL: _____ FONE/FAX: _____

AVALIAÇÃO: _____

() FISIOTERAPÊUTICA – PROFISSIONAL: _____ FONE/FAX: _____

AVALIAÇÃO: _____

CARIÓTIPO: _____ LABORATÓRIO: _____ FONE: _____

OUTRAS: _____

CONSANGUINIDADE:

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

CASOS SEMELHANTES NA FAMÍLIA: _____

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

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

OBSERVAÇÕES: _____

() LAQUEADURA () VASECTOMIA

HEREDOGRAMA:

AFETADO COM: _____ GERAÇÃO: _____ N.º: _____

AFETADO COM: _____ GERAÇÃO: _____ N.º: _____

AFETADO COM: _____ GERAÇÃO: _____ N.º: _____

APÊNDICE 3

PROTOCOLO DE FICHA DE ANAMNESE GENÉTICA E DE EXAME FÍSICO - página 3 -

ANTECEDENTES GESTACIONAIS

DURAÇÃO DA GRAVIDEZ: _____ NASC: _____
 FEBRE - Período: _____ RUBÉOLA - Período: _____
 OUTRAS INFECÇÕES: _____ Período: _____
 RADIOGRAFIAS: TORACICAS ABDOMINAIS ODONTOLÓGICAS COM PROTEÇÃO
 SEM PROTEÇÃO - Período: _____
 OUTRAS EXPOSIÇÕES A RADIAÇÃO: _____
 PERDAS SANGUÍNEAS - Período: _____
 MEDICAÇÕES: Tipo: _____ Motivo: _____ Período: _____
 ANOVULATÓRIOS: Tipo: _____ Período: _____
 ANTICONVULSIVO: Tipo: _____ Período: _____
 SOFRE DE GOTA: Remédio: _____ Período: _____
 MÃE FUMANTE: Período da Gestação() Quantidade: _____
 PAI FUMANTE: Quantidade: _____
 MÃE ALCOÓLATRA: Período de Gestação() Quantidade: _____
 CONSUMO DE DROGAS PELA MÃE: Período da Gestação() Tipo: _____ Quantidade: _____
 CONSUMO DE DROGAS PELO PAI: Tipo: _____ Quantidade: _____
 OUTRAS INFORMAÇÕES: _____

PARTO:

HOSPITAL: _____ TELEFONE: () _____
 HOSPITALAR DOMICILIAR MÉDICO PARTEIRA
 NORMAL- Tipo de Apresentação: _____
 FÓRCEPS- Duração: _____
 CESARIANA- Motivo: _____

CONDIÇÕES DO RN:

PESO: _____ COMPRIMENTO: _____ PC: _____ PT: _____
 CHORO APGAR _____ / _____ IDADE GESTACIONAL: _____ semanas
 SUÇÃO: _____ CIANOSE () PERM. NA MATERN.: _____
 ICTERICIA: ÉPOCA: _____ FOTOTERAPIA EXSANGUÍNEO TRANSFUSÃO
 BILIRRUBINA MÁXIMA: _____ (DIR) (IND) (TOT)
 OUTRAS INTERCORRÊNCIAS: _____

MOMENTO DA NOTÍCIA/QUEM: _____

EVOLUÇÃO PEDIÁTRICA:

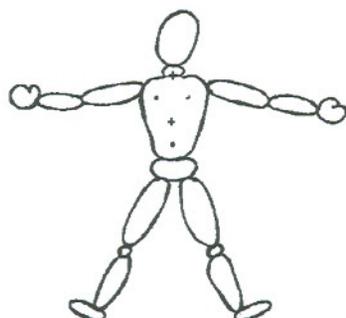
FIRMOU A CABEÇA: _____ SENTOU SEM APOIO: _____ EM PÉ C/ APOIO: _____
 ANDOU: _____ LINGUAGEM: _____
 CONTROLE (ESFINCTERIANO): URINÁRIO: _____ FECAL: _____
 DIURNO NOTURNO
 ENTROU NA ESCOLA (IDADE): _____

DOENÇAS PERTINENTES: _____
 LÊ: _____ ESCREVE: _____ FAZ CONTAS: _____

APÊNDICE 3

PROTOCOLO DE FICHA DE ANAMNESE GENÉTICA E DE EXAME FÍSICO - página 4 -

EXAME SOMATOSCÓPICO/ANTROPOMETRIA:



BIOTIPO: _____
 ESTATURA: _____ PESO: _____
 PC: _____ FONTANELAS: Anterior: _____
 Posterior: _____ Outras: _____
 DISTÂNCIAS: Anteroposterior: _____
 Latero-lateral: _____
 ENVERGADURA: _____
 SEG.SUPERIOR: _____
 SEG.INFERIOR: _____
 DIM (Distância Intermamilar): _____
 FX (Distância Fúrcula Xifóide): _____
 XO (Distância Xifo-onfálica): _____
 OP (Distância Onfalo-púbica): _____

CABEÇA:

PC: _____ () DOLICOCEFALIA () BRAQUICEFALIA () ASSIMETRIA CRANIANA
 () CRÂNIO DISMÓRFICO () PLAGIOCEFALIA () ESCAFOCEFALIA () CLINOCEFALIA
 () TRIGONOCEFALIA () TORRENCEFALIA () OUTROS: _____

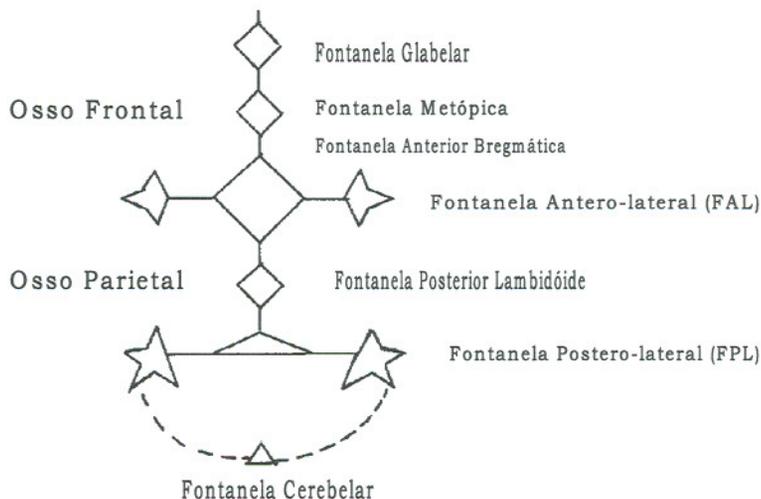
ALTERAÇÕES:

() ABAULAMENTO FRONTAL () FRONTE ALTA () BAIXA () ESTREITA () LARGA

IMPLANTAÇÃO DE CABELO NA FRONTE: () BAIXA

FONTANELA: _____

OUTROS ACHADOS: _____ () FOTOGRAFADO - N.º _____



ORELHAS: () FOTOGRAFADO - N.º _____

() GRANDES () PEQUENAS MEDIDA: _____ () ANOTIA: () Dir. () Esq.

IMPLANTAÇÃO: () BAIXA () POSTERORIZAÇÃO () EM ABANO

APÊNDICES: () AURICULARES () GROSSEIRAS () POLIOTIA () MICROOTIA: () Dir. () Esq.

ELASTICIDADE AURICULAR: _____

TEXTURA AURICULAR: _____

LÓBULO (ATENÇÃO PARA SINAIS BW): _____

CONDUTO: _____ CERUME: _____

OTOSCOPIA: _____

() REFLEXO DE TOSSE À OTOSCOPIA

RESPOSTA A ESTÍMULO SONORO (+)(-): () Dir. () Esq. / () Evidente () Questionado () Dir. () Esq.

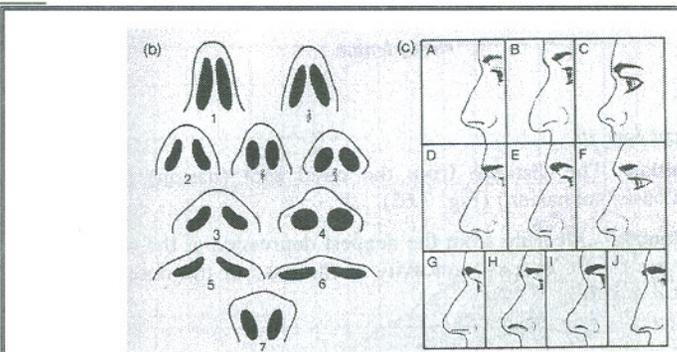
OUTROS: _____

APÊNDICE 3

PROTOCOLO DE FICHA DE ANAMNESE GENÉTICA E DE EXAME FÍSICO - página 5 -

REGIÃO OCULAR: () FOTOGRAFADO - N.º _____
 () SINOFRE () PTOSE PALPEBRAL () Dir. () Esq. EPICANTO: () Dir. () Esq.
 TELECANTO () Dir. () Esq.; ANOFTALMIA () Dir. () Esq.; MICROFTALMIA () Dir. () Esq.
 EXOFTALMIA () Dir. () Esq.; ENOFTALMIA () Dir. () Esq.; BLEFAROFIMOSE () Dir. () Esq.
 () NISTAGMO; CATARATAS () Dir. () Esq.; ESTRABISMO CONVERGENTE () Dir. () Esq.;
 ESTRABISMO DIVERGENTE () Dir. () Esq.; COLOBOMA PALPEBRAL () Dir. () Esq. _____
 DISTÂNCIA INTERCANTAL INTERNA (DCI): _____ DISTÂNCIA INTERCANTAL EXTERNA (DCE): _____
 DISTÂNCIA INTERPUPILAR (DIP): _____ () FISSURA PALPEBRAL C/ INCLINAÇÃO MONGOLÓIDE
 () FISSURA PALPEBRAL ANTIMONGOLÓIDE () ANISOCORIA; PUPILAS: () Dir. () Esq. (<, >, =, ≠)
 () COLOBOMA DE ÍRIS: () Dir. () Esq.; () PIGMENTO ANORMAL: _____
 HETEROCROMIA - Tipo: _____ Cor: _____
 () TALANGECTASIA; () MANCHAS DE BRUSHFIELD; () PTERIGIUM- Cílios: _____
 () ENTROPÍO: () Dir. () Esq.; () ECTROPÍO: () Dir. () Esq.
 FUNDO DE OLHO: _____

NARIZ: () FOTOGRAFADO - N.º _____
 () GRANDE
 () PEQUENO
 () EM SELA
 () EM BICO
 () HIPOPLASIA ALAR
 () NARINAS ANTEVERTIDAS
 () EM ELMO
 () DESVIO DE SEPTO
 () NARINAS ASSIMÉTRICAS
 () OUTROS: _____



REGIÃO BUCAL:
 () MICROSTOMIA; () MACROSTOMIA; () MICROGNATISMO; () MACROGNATISMO;
 () PROGNATISMO; () RETROGNATISMO; () BOCA DE CARPA; () LÁBIO LEPORINO;
 () UNILATERAL: () Dir. () Esq.; () BILATERAL; LÁBIO SUPERIOR: () Grosso () Fino
 LÁBIO INFERIOR: () Grosso () Fino () MACROGLOSSIA () PSEUDO-MACROGLOSSIA
 () LÍNGUA FISSURADA; () AFTAS; () LÍNGUA SECA; PALATO: () Alto () Ogival () Fendido: _____
 () DENTES MAL IMPLANTADOS; () INCLUSOS; () MALOCCLUSÃO; () FALTA DE HIGIENE



LEGENDA: ■ Em tratamento ■ Existente

APÊNDICE 3

PROTOCOLO DE FICHA DE ANAMNESE GENÉTICA E DE EXAME FÍSICO - página 6 -

CRONOLOGIA DA DENTIÇÃO DECÍDUA

	55	54	53	52	51		61	62	63	64	65
Data/Erupção											
Data/Esfoliação											
	Quadrante I						Quadrante II				
	Quadrante IV						Quadrante III				
	85	84	83	82	81		71	72	73	74	75

CRONOLOGIA DA DENTIÇÃO PERMANENTE

	18	17	16	15	14	13	12	11		21	22	23	24	25	26	27	28
	Quadrante I									Quadrante II							
	Quadrante IV									Quadrante III							
	48	47	46	45	44	43	42	41		31	32	33	34	35	36	37	38

OBSERVAÇÃO:

() TAURODONTIA: _____ () MICRODONTIA: _____
 () HIPODONTIA: _____ () DENTES CUNEIFORMES: _____
 () "FREIOS": _____
 () FUSÃO DENTÁRIA: _____ () HIPOPLASIA DE ESMALTE: _____
 () DIASTEMA: _____ () DENTES DE HUTSHINSON: _____
 () CÁRIE DE MAMADEIRA () BRIDAS GENGIVO-LABIAIS AUMENTADAS
 () PIGMENTAÇÃO DENTAL ANORMAL – Tipo: _____
 () INSTABILIDADE DA ATM () Dir. () Esq.; () SENSIBILIDADE GUSTATIVA: () Questionada
 () HIPERTROFIA PAPILAR: Tipo: _____
 () LÍNGUA GEOGRÁFICA: Local: _____
 () ÚVULA BÍFIDA () RESÍDUO ALIMENTAR EM PÁLATO: _____
 1ª ERUPÇÃO: _____ meses – Dente: _____ / 1ª ESFOLIAÇÃO: _____ meses/anos Dente: _____
 ACOMPANHAMENTO ODONTOLÓGICO: () SIM () NÃO
 DENTISTA: _____ FONE: _____

TIMBRE DE VOZ: () ROUCO () AGUDO () GRAVE () ANAZALADA
 () REGURGITAÇÃO: Frequência/Dia: _____ () VÔMITO: Frequência: _____
 OUTRAS CARACTERÍSTICAS: _____
 AMÍGDALAS: () HIPERTROFIADAS () CRIPTADAS () ASSIMÉTRICAS
 ÂNGULO MANDIBULAR: _____

FILTRO: MEDIDA: _____ () CURTO () LONGO () ALARGADO
 () BEM DESENHADO () LISO () HIPERPLASIA GENGIVAL

PESCOÇO:

() CURTO () GROSSO () ALADO () LONGO () CARTILAGEM CRICOIOIDEA: _____
 EXTERNOCLEIDOMASTOIDEO: () NORMAL () ANORMAL: _____
 () BÓCIO () CISTO TIREOGLOSSO: Local: _____ () HIGROMA
 () HIPERTROFIA DO TRAPÉZIO
 OBS: _____

APÊNDICE 3

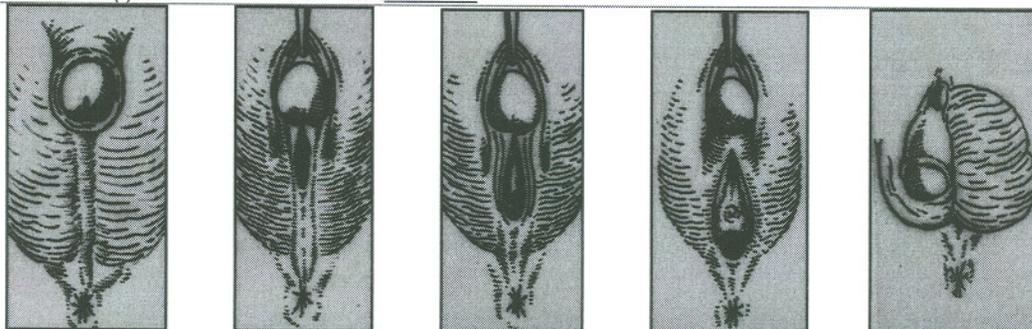
PROTOCOLO DE FICHA DE ANAMNESE GENÉTICA E DE EXAME FÍSICO - página 7 -

TÓRAX: () FOTOGRAFADO - N.º: _____
 PT: _____ DISTÂNCIA INTERMAMILAR: _____ () ESTERNO CURTO
 PECTUS: () CARINATUM () EXCAVATUM () EM BARRIL () ASSIMÉTRICO
 () AFASTAMENTO DOS MAMILOS () MAMILOS EXTRAS (POLITELIA): () Dir. () Esq.
 Localização da POLITELIA: _____
 () HIPERPIGMENTAÇÃO MELANOCITÁRIA MAMILAR
 () ESCÁPULAS SALIENTES
 N.º ARCOS COSTAIS: _____ () RONCOS () ESC () EC () TIRAGEM
 OBS: _____

CORAÇÃO/VASOS:
 () BRNF () SOPRO: Tipo: _____ Localização: _____
 FLUXO: _____ Frequência: _____
 () PULSOS PERIFÉRICOS () CIANOSE: _____

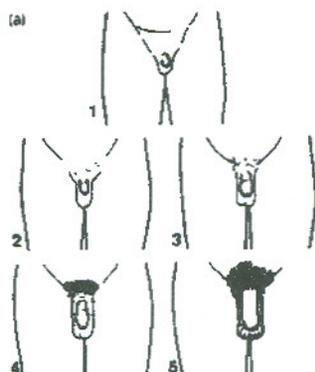
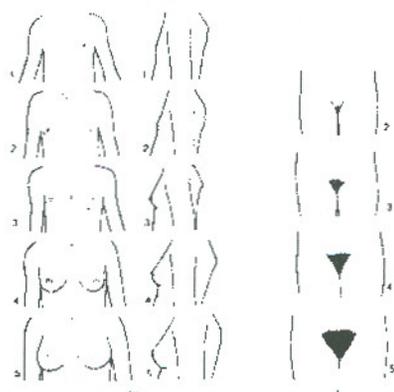
ABDOMEM:
 () PROTUSO () HÉRNIA UMBILICAL: () GRANDE () MÉDIA () PEQUENA
 () DIÁSTASE DOS RETOS ABDOMINAIS () ONFALOCELE () ESCAVADO
 () ONFALITE () AGENESIA/HIPOPLASIA MUSCULATURA
 () ESPLENOMEGALIA: _____ cm () HEPATOMEGALIA: _____ cm
 () DRENAGEM VASCULAR ANÔMALA () ASCITE () PERISTALSE VISÍVEL
 OBS: _____
 REGIÃO GLÚTEA: () PREGA ASSIMÉTRICA _____
 FÍGADO: _____
 BAÇÓ: _____ RINS: _____

GENITAIS: () FOTOGRAFADO - N.º: _____



() NORMAIS () HIPOGENITALISMO () MACROORQUIDIA () CRIPTORQUIDIA
 () FIMOSE () ESCROTO EM CACHECOL; ESTÁGIO PUBERAL DE TANNER:

G	B	PH



APÊNDICE 3

PROTOCOLO DE FICHA DE ANAMNESE GENÉTICA E DE EXAME FÍSICO - página 8 -

GENITAIS – continuação:

() TESTÍCULO RETRÁTIL: () Dir. () Esq.; () HIPERPIGMENTAÇÃO MELANOCITÁRIA
 TAMANHO DO TESTÍCULO: _____ cm³ / Comprimento: _____ cm / Largura: _____ cm
 TAMANHO FÁLICO: Comprimento: _____ cm / Largura: _____ cm / Diâmetro: _____ cm
 () MICROPÊNIS () MACROGENITALISMO () BOLSA ESCROTAL HIPOPLÁSICA
 IMPLANTAÇÃO DA URETRA: () GLANDE () HIPOSPADIA () 1º GRAU () 2º GRAU () 3º GRAU
 () CONSISTÊNCIA GONADAL ATÍPICA: _____
 () PERÍNEO CURTO
 TOQUE RETAL: () PRESENÇA DERIVADOS MÜLLERIANOS () PRESENÇA DE MUCOCERVICAL
 OBS: _____

MEMBROS SUPERIORES:

MÃOS: () PEQUENAS () GRANDES Medidas: _____
 () BRAQUIDACTILIA () ARACNODACTILIA () POLIDACTILIA: Tipo: _____
 () DEDOS FUSIFORMES () CLINODACTILIA: Tipo: _____
 () CAMPTODACTILIA: Tipo: _____ () SINDACTILIA: Tipo: _____
 () BAQUETEAMENTO () CÚBITO VALGO () ANOMALIA DE IMPLANTAÇÃO: _____
 () "DEDOS EM TRIDENTE" () POLISSINDACTILIA
 () SOBREPOSIÇÃO DOS DEDOS INDICADOR E MÍNIMO SOBRE OS DEMAIS DEDOS
 GONIOMETRIA: Articulação Carpometacarpiana da Extensão do Polegar () $\leq 70^\circ$ () $> 70^\circ$
 METACARPO FALANGEANA – EXTENSÃO: () $\leq 30^\circ$ () $\geq 30^\circ$
UNHAS: () QUEBRADIÇAS () AUSENTES: _____ () HIPERCONVEXAS () HIPOPLÁSICAS
 () VIDRO DE RELÓGIO () ENCRAVADAS () OUTROS: _____
 OBS: _____

DERMATÓGLIFOS: () PREGA ÚNICA 5º DEDO () PREGA ÚNICA TRANSVERSAL
 () ÂNGULO DO TRIRÁDIO DISTAL: _____ () ARCO: Dedos: _____
 () PRESILHA: Dedos: _____ () VERTICÍLIO: Dedos: _____

A
R
C
OP
R
E
S
I
L
H
AV
E
R
T
I
C
Í
L
I
O**MEMBROS INFERIORES:**

PÉS: () PEQUENOS () GRANDES Medida: _____
 () POLIDACTILIA: Tipo: _____
 () SINDACTILIA: Tipo: _____
 () DIST. AUMENTADA HALUX/2º DEDO () HÁLUX EM "GATILHO"- "MARTELO"
 () PÉ TORTO: Tipo: _____
 () PÉ PLANO () JOELHO VALGO () JOELHO VARO () CALCÂNEO PROEMINENTE
 OBS: _____

DERMATÓGLIFOS: () PREGA PROFUNDA ENTRE HÁLUX E DEMAIS ARTELHOS
 () ARCO TIBIAL () OUTROS: _____

ARTICULAÇÕES: Sistema Músculo-Esquelético e Ligamentar:

() ASSIMETRIA ESQUELÉTICA: _____
 DENSIDADE TEGUMENTAR (CUTÂNEA): _____ mm (ADIPOMETRIA)
 () ESCOLIOSE () LORDOSE () CIFOSE () ESPINA BÍFIDA: _____
 () ANOMALIAS DE EXTREMIDADES SUPERIORES: _____
 () ANOMALIAS DE EXTREMIDADES INFERIORES: _____
 GONIOMETRIA: ARTICULAÇÃO (MMS): _____ GRAUS: _____ °
 ARTICULAÇÃO (MMI): _____ GRAUS: _____ °
 () LIMITAÇÃO ARTICULAR: _____ () ORTOLANI: () Dir. () Esq.

APÊNDICE 3

PROTOCOLO DE FICHA DE ANAMNESE GENÉTICA E DE EXAME FÍSICO - página 9 -

PELE E ANEXOS:

() ALBINISMO () VITILIGO: Local: _____ () HEMANGIOMAS: Local: _____
 () TELANGIECTASIAS; () NEVOS; () ALOPÉCIA: Local: _____ Extensão: _____
 () HIRSUTISMO () HIPOTRICOSE () DEFORMIDADE DAS UNHAS: Tipo: _____
 () MANCHAS: () MONGÓLICA () "CAFÉ AU LAIT": Tamanho: _____ cm – Quantidade: _____
 () ICTERÍCIA; () PALIDEZ; () ADIOMETRIA: _____ mm e _____ mm Locais: _____, _____
 () OUTROS: _____

NEUROLÓGICO (Sistema Nervoso):

COMPORTAMENTO – "JEITÃO DE": _____
 POSTURA: _____ () DINÂMICO () ESTÁTICO
 () SIMETRIA DA FORÇA () ASSIMETRIA DA FORÇA
 () MOVIMENTOS ATÁXICOS () MOVIMENTOS ESTEREOTIPADOS
 TÔNUS: () HIPOTONIA: _____
 () ATONIA: _____
 () RDNPM – REFLEXOS: () CÓCLEO PALPEBRAL () MORO () OLHOS DE BONECA
 () MAGNUS KLEIN () ANDAR () PUPILAR (FOTOREAGENTE)
 () OLHAR EM "SOL POENTE"
 () TOSSE (OTOSCOPIA) () NÁUSEAS (FARINGOSCOPIA)
 () SUCÇÃO (REFLEXO DOS PONTOS CARDEAIS) () PRENSÃO PALMAR
 () RÓTULO-FEMURAL (PATELAR) () PRENSÃO PLANTAR
 () CUTÂNEOPLANTAR () AQUILEO () REFLEXO DA MARCHA () CLÔNUS
 () NISTAGMO: () vertical () horizontal; () ESTÍMULO SONORO; () CRANIOSTENOSE
 () HIDROCEFALIA; () MICROCEFALIA; () DISMORFOLOGIA CRANIAL: _____
 () DESPROPORÇÃO CRÂNIO-FACIAL; () FONTANELA AMPLA: _____
 MÍMICA FACIAL: () SIMÉTRICA () ASSIMÉTRICA () AUSENTE: () Dir. () Esq; () OPSTÓTONO
 () PARALISIA: _____
 MARCHA: _____; () PARESTESIA: _____
 () HEMIPLEGIA; () PARAPLEGIA; () TETRAPLEGIA; () MOVIMENTO CÓREO-ATETÓIDE;
 () COGNIÇÃO COMPROMETIDA: _____
 ASPECTOS PSICO-SOCIAIS RELEVANTES: _____
 () OUTROS: _____

EXAME ULTRASSONOGRÁFICO DE TRIAGEM:

SEGMENTO CEFÁLICO:
 () VENTRÍCULOS LATERAIS: () Assimétricos () Dilatação: () Dir. () Esq. () Exvacuo
 () AGENESIA/HIPOPLASIA DE CORPO CALOSO; () DILATAÇÃO DE DEMAIS VENTRÍCULOS
 TÓRAX: Frequência Cardíaca: _____ Fluxo Cardíaco: _____
 FÍGADO: _____ BAÇO: _____ PÂNCREAS: _____
 VESÍCULA BILIAR: () Septada () Colelitíase; RINS: () Dilatação Pielocalicial: () Dir. () Esq.
 OUTROS: _____

CONDIÇÕES GERAIS: RESUMO

FACIES: _____
 FALA: _____
 MARCHA: _____
 MOVIMENTOS INVOLUNTÁRIOS: _____
 () HIPOTONIA () HIPERTONIA
 OUTROS: _____

INFORMANTE:

NOME: _____
 PARENTESCO: _____
 REAÇÕES EMOCIONAIS: () TRANQUILA () ANSIOSA () NERVOSO
 CONDIÇÕES COGNITIVAS: () CONGRUENTE () INCONGRUENTE

APÊNDICE 3

PROTOCOLO DE FICHA DE ANAMNESE GENÉTICA E DE EXAME FÍSICO - página 11 -

DERMATÓGLIFOS: _____

FOTOS: () S () N N.º: _____

OBS: _____



EXAMES DE PROGENITORES:

DATA	EXAME	RESULTADO
__/__/__		
__/__/__		
__/__/__		
__/__/__		

PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DE DESTAQUE DO PACIENTE:

Resumo de Anamnese: _____

Resumo de Exame Físico: _____

Características Cardinais: _____

HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS: _____

DIAGNÓSTICO/CID: _____

TERAPÊUTICA MEDICAMENTOSA PROPOSTA: _____

COMPLEMENTO DE IMUNIZAÇÃO: _____

TERAPÊUTICA DIETÉTICA: _____

PROGNÓSTICO: _____

ENTREVISTADOR: _____ DATA: ____/____/____

APÊNDICE 3

PROTOCOLO DE ANAMNESE E EXAME FÍSICO EVOLUTIVO		
DATA: ____/____/____		PROTOCOLO N.º: _____
MUDANÇA DE ENDEREÇO:		BAIRRO: _____
CIDADE: _____	EST.: _____	CEP: _____ - FONE: () _____
DIAGNÓSTICOS: _____		
NOME: _____		D.N.: ____/____/____
MÃE: _____	PAI: _____	OUTROS (Irmão/Tio/Avó): _____
CUIDADOS/ALERGIAS:		
QUEIXA PRINCIPAL: _____		
HISTÓRIA PREGRESSA: _____		
VERIFICAR IMUNIZAÇÃO COMPLEMENTAR/IDADE:		
_____	_____	_____
RESULTADOS DE EXAMES:		
DATA	EXAME	RESULTADO
____/____/____		
____/____/____		
____/____/____		
____/____/____		
EXAME CLÍNICO DIRIGIDO:		
PESO: _____ ESTATURA: _____ PC: _____ Temperatura: _____ °C		
Pressão Arterial: ____/____ mmHg ()Hidratado ()Desidratado ()Eupneico ()Dispneico		
()Anictérico ()Ictérico ()Acianótico ()Cianótico		
Frequência Cardíaca: _____ bat./min. / Frequência Respiratória: _____ insp./min.		
()Tiragem ()MVR ()Roncos ()Transmissíveis: _____		
()ESC ()EC ()MV diminuído ()HT Dir. ()HT Esq. ()BRNF ()Sopro: _____		
Abdômen: ()flácido ()globoso ()distendido _____		
RHAéreos: ()normais ()diminuídos ()ausentes ()aumentados _____		
Fígado: _____ cm RCDir _____ / Baço: _____ cm RCEsq. _____		
Ouvidos: _____		
Orofaringe: ()Hiperemia / Amígdalas: ()Hipertrofiadas ()Hiperemiadas ()Purulentas		
Palato mole: ()Hiperemiado ()com Enantema ()Gengivite ()Aftas ()Halitose		
Anogenital: _____		
Tegumentar: _____ Gânglios: _____		
Músculo-esquelético: _____		
Neurológico: _____		
Ultrassom: _____		
H.D.: _____		
CONDUTA: Prevenção de Acidentes: _____		
Imunização: _____		
Dieta: _____		
PROGRAMA TERAPÊUTICO: _____		
Medicamento: _____		
EXAMES SOLICITADOS: _____		



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

**UGA III – HIV
Serviço de Genética**
APÊNDICE 4

TERMO DE AUTORIZAÇÃO

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

Data: ___/___/___ Nome: Parentesco:

Assinatura:

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

- () Desejo que os olhos sejam ocluídos para não permitir a identificação.
 () Não me importo que apareça o rosto inteiro.

Data: ___/___/___ Nome: Idade: Reg.:

Assinatura:

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

Data: ___/___/___ Nome: Idade: Reg.:

Assinatura:

12- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBANO, L.M.J. – **Genética Clínica e Molecular das Doenças Neurológicas com Mutações Dinâmicas**. Edit. Manole, São Paulo, 2000;
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS – COMMITTEE ON COMMUNICATIONS. Children, adolescents, and television. **Pediatrics**, 96:786-7, 1995;
- ANNERÉN, G.; GARDNER, A.; LUNDIN, T. - Increased glutathione peroxidase activity in patients with Alzheimer's disease/senile dementia of Alzheimer's type. **Acta Neurologica Scandinavica**, (73), 586-589, 1986;
- ANNERÉN, G.; GEBRE-MEDHIN, M.; GUSTAVSON, K.H. - Increased plasma and erythrocyte selenium concentrations out decreased glutathione peroxidase activity after selenium supplementation in children with Down Syndrome. **Acta Paediatrica Scandinavia**, 78, 789-884, 1989;
- ANNERÉN, G.; MAGNUSSON, C.G.M.; LILJA, G.; NORDVALL, S.L. – Abnormal serum IgG subclass pattern in children with Down's syndrome. **Arch. Dis. Child.**, (67), 628-631, 1992;
- ANTONARAKIS, S.E. – Analysis of DNA polymorphisms suggest that most *de novo* i(21q) chromosomes in patients with Down syndrome are

- isochromosomes and not translocations. **Am. J. Hum. Genet.**, 47, (6), 968-72, 1990;
- AVANZINI, M.A.; SODERSTRO, M.T.; WAHL, M.; PLEBANI, A.; BURGIO, G.R.; HANSSON, A.- IgG subclass deficiency in patients with Down's syndrome and aberrant hepatitis B vaccine response". **Scandinavian Journal of Immunology**, 28, 467-470, 1988;
- BAIRD, P.A. & SADOVNICK, A.D. - Life tables for Down syndrome. **Human Genetics**, 82, 291-292, 1989;
- BARLOW, S.E. & DIETZ, W.H. – Obesity evaluation and treatment: Expert committee recommendations. **Pediatrics**, 102:e29, 1998;
- BAXTER, R.G.; MARTIN, F.I.R.; MYLES, K.; LARKIS, R.G.; HEYMER, P.; REJAN, L. - Down Syndrome and thyroid function in adults. **Lancet**, (2), 794-6, 1975;
- BENDA, C. - Studies in mongolism: Growth and physical development. **Arch. Neurol. Psychiatry.**, (41), 83-95, 1939;
- BENDA, C.E. – **Mongolism and cretinism**. Williams&Wilkins, Baltimore, 1946;
- BENDA, C.E. - **Down's syndrome: mongolism and it's management**. Grune and Stratton, New York, 80-120, 1969;
- BERTOLINI, D.L.; VITALE, M.S.S.; FISBERG, M. - Morbimortalidade em indivíduos portadores da Síndrome de Down. **J.B.M.**, 61(3), 13-25, 1991;
- BETTERLE, C.; CALLEGARI, G.; PRESOTTO, F.; ZANETTE, F.; PEDINI, B.; RAMPAZZO, T.; SLACK, R.S.; GIRELLI, M.E.; BUSNARDO, B. – Thyroid autoantibodies: a good marker for the study of symptomless autoimmune thyroiditis. **Acta Endocr.**, 321-327, 1987;

- BLANDURA, A. – Social learning theory. Englewood Cliffs, N.J.: **Prentice-Hall**, 1977;
- BLANK, E. – **Pediatric images – casebook of differential diagnosis**. Lippincott – Raven, Philadelphia, New York, 1997;
- BLUMBERG, D.E. & AVRUSKIN, T. - Down's syndrome, autoimmune hyperthyroidism, and hypoparathyroidism: A Unique Triad. **American Journal Disease of Children**, 141, 1149, 1987;
- BONAMICO, M; RASORE-QUARTINO, A; MARIANI, P; SCARTEZZINI, P; CERRUTI, P; TOZZI, MC; CINGOLANI, M; GEMME, G. - Down syndrome and coeliac disease: usefulness of antigliadin and antiendomysium antibodies. **Acta Paediatrica Dec**, 85(12), 1503-5, 1996;
- BOUCHARD, C; PÉRUSSE, L.; RICE, T.; RAO, D.C. The genetics of human obesity. IN: BRAY, G.; BOUCHARD, C.; JAMES, W. eds. **Handbook of obesity**. New York: Dekker, 157-90, 1988;
- BOUCHARD, C.; TREMBLAY, A.; DESPRÉS, J.-P.; et al. The response to long-term overfeeding in identical twins. **N. Engl. J. Med.**, 322:1477-82, 1990;
- BOUCHARD, C. – Current understanding of the etiology of obesity: genetic and nongenetic factors. **Am. J. Clin. Nutr.**, 53:1561-5S, 1991;
- BOUCHARD, C. Etiology of overweight and obesity. IN: Bouchard, C. ed. **Physical activity and obesity**. Champaign, I.L. Human Publishers, 7-10, 2000;
- BOUÉ, A. & MULLER, F. - The fetus as patient. IN: BOUÉ, A. (orgs.) - **Fetal Medicine**. Oxford University Press, US, 4-19, 1995;

- BRADDON, F.E.; WADWORTH, M.E.; DAVIS, J.M.C.; et al – Social and regional differences in food and alcohol consumption and their measurement in a national birth cohort. **J. Epidemiol. Community Health**, 42:341-9, 1988;
- BROMAN, K.W.; MURRAY, J.C.; SHEFFIELD, V.C.; WHITE, R.L.; WEBER, J.L. - Comprehensive Human Genetic Maps: Individual and Sex-Specific Variation in Recombination. **Am. J. Genet.**, (63), 861-869, 1998;
- BROUSSEAU, K. & BRAINERD, H.G. – **Mongolism**. Williams&Wilkins, Baltimore, 1928;
- BURGIO, G.R.; UGAZIO, A.; NESPOLI, L.; MACCARIO, R. - Down's syndrome: a model of immunodeficiency. **Birth Defects**, (19), 325-327, 1983;
- BURGIO, G.R.; UGAZIO, A.G.; NESPOLI, L.; MARCIONI, A.F.; PASQUALI, F. - Derangements of Immunoglobulin levels, phytohemagglutinin responsiveness, and T and B cells markers in Down's syndrome at different ages. **Eur. J. Immunol.**, (5), 600-3, 1975;
- BURGIO, G.R. & UGAZIO, A.G. – Immunity in Down's syndrome. **Eur. J. Pediatr.**, 127, 293-294, 1978;
- BURGIO, G.R.; UGAZIO, A.G.; NESPOLI, L.; MARCIONI, A.F.; BOTELLI, A.M.; PASQUALI, F. - Derangements of immunoglobulin levels, phytoemagglutinin responsiveness and T and B cell markers in Down's syndrome at different ages. **Eu. J. Immunol.**, (5), 600-603, 1979;

- BURNS, T.L.; MOLL, P.P.; LAUER, R.M. The relation between ponderosity and coronary risk factors in children and their relatives. The Muscatine Ponderosity Family Study. **Am. J. Epidemiol.**, 129:973-87, 1989;
- BUSCH, C.P.; RAMDATH, D.D.; RAMSEWAK, S.; HEGELE, R.A. Association of PON2 variation with birth weight in Trinidadian neonates of South Asian ancestry. **Pharmacogenetics**, 9:351-6, 1999;
- BUTLER, M.G.; MEANEY, F.J.; KALER, S.G. - Metacarpophalangeal pattern profile analysis in clinical genetics: an applied anthropometric method. **Am J Phys Anthropol**, (70), 195-201, 1986;
- CARDON, L.R. – Developmental analysis of the body mass index in the Colorado Adoption Project. **Behav. Genet.**, 21:563-4, 1991;
- CARLSSON, A; AXELSSON, I; BORULF, S; BREDBERG, A; FORLSLUND, M; LINDBERG, B; SJOBERG, K; IVARSSON, S.A. - Prevalence of IgA-antigliadin antibodies and IgA-antiendomysium antibodies related to celiac disease in children with Down syndrome. **Pediatrics**, 101(2), 272-5, 1998;
- CASTRO, M.; CRINÒ, A.; PAPADATOU, B.; PURPURA, M.; GIANOTTI, A.; FERRETTI, F; COLISTRO, F.; MOTTOLA, L.; DIGILIO, M.C.; LUCIDE, V.; BORRELLI, P. - Down's syndrome and celiac disease: the prevalence of high IgA-antigliadin antibodies and HLA-DR and DQ antigens in trisomy 21. **J. Ped. Gastr. and Nutr.**, (16), 265-268, 1993;
- CHAD, K.; JOBLING, A.; FRAIL, H. - Metabolic rate: a factor in developing obesity in children with Down Syndrome? **Am J Ment Retard.**, 95(2), 228-35, 1990;

- CHAGNON, Y.C.; PÉRUSSE, L.; WEISNAGEL, S.J.; et al. The human obesity gene map: The 1999 update. **Obes. Res.**, 8:89-117, 2000;
- CICCHETTI, D., & SROUFE, L.A. The relationship between affective and cognitive development in Down's syndrome infants. **Child Development**, 47, 920-926, 1976;
- CLÉMENT, K.; VAISSE, C.; LAHLOU, N.; et al – A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. **Nature**, 392:398-401, 1998;
- COMITÊ DE NUTRIÇÃO – Avaliação do Estado Nutricional da Criança. **Rev. Paul. Pediatr**, 10(38): 102-3, 1992;
- COOLEY, C.W. & GRAHANA, J.M. - Down's syndrome: an update and review for the primary pediatrician. **Clin. Pediatr.**, 3(40), 233-253, 1991;
- CRONK, C.E. - Growth of children with Down's Syndrome. **Pedrs.**, (61), 564-568, 1978;
- CRONK, C.E. & PUESHEL, S.M. - Anthropometric studies. IN: PUESCHEL, S.M. (orgs.) - **The young child with Down syndrome**. New York, Human Science Press.,105-142, 1984;
- 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**, 1(81), 102-110, 1988;
- CUADRADO, E. & BARRENA, M.J. – Immune dysfunction in Down's syndrome: primary immune deficiency or early senescence of the immune system?. **Clin Immunol Immunopathol.**, 78(3), 209-214, 1996;
- CUCKLE, H.S. - HCG, estriol, and other maternal blood markers of fetal aneuploidy. IN: ELIAS, S.; SIMPSON, J.L. (orgs.) - **Maternal serum screening**. Churchill Livingstone, US, 87-108, 1992;

- CULLEY, W.; CHILKO, J.; COBURN, S. – Body water content of boys with Down's syndrome. **Jornal of Mental Defic. Research**, (18), 25-29, 1974;
- DAHAMANE, N.; CHARRON, G.; LOPES, C.; YASPO, M-L.; MAUNOURY, C.; DECORTE, L.; SINET, P-M.; BLOCH, B.; DELABAR, J-M. – Down syndrome-critical region contains a gene homologous to *Drosophila sim* expressed during rat and human central nervous system development. **Proc. Natl. Acad. Sci.** (Develop. Biology), (92), 9191-9195, 1995;
- DARNULE, A.T.; GREENBERG, F.; WARRINGTON, R.E.; ALPERT, E. - Superoxide dismutase levels in amniotic fluid [letter]. **Prenat-Diagn**, 10, (11), 757, 1990;
- DETERA-WADLEIGHT, S.D.; BADNER, J.A.; YOSHIKAWA, T.; SANDERS, A.; GOLDIN, L.R.; TURNER, G.; ROLLINS, D.Y.; MOSES, T.; GUROFF, J.J.; KAZUBA, D.; MAXWELL, M.E.; EDENBERG, H.J.; FOROUD, T.; LAHIRI, D.; NURNBERGER-JR, J.I.; STINE, O.C.; MCMAHON, F.; MEYERS, D.A.; MACKINNON, D; SIMPSON, S.; MCINNIS, M.; DEPAULO, J.R.; RICE, J.; GOATE, A.; REICH, T.; BLEHAR, M.C.; GERSHON, E.S. – Initial genome sca of the NIMH genetics initiative bipolar pedigrees: chorássemos 4, 7, 9, 18, 19, 20, and 21q. **Am. J. of Medic. Genet. (Neurop. Genetics)**, (74), 254-262, 1997;
- DIETZ, W. Family characteristics affect rates of weight loss in obese children. **Nutr. Re.**, 3:43-50, 1983;
- DORNER, K.;GAETHKE, A.S.; TOLKSDORF, M.; SCHUMANN, K.P.; GUSTAMNN, H. - Cholesterol Fractions and triglycerides in children and

- adults with Down's syndrome. **Clinica Chimica Acta Elsevier**, 142, 307-311, 1984;
- DOUECK, P.C.; LEONE, C. – Estado nutricional de lactentes: comparação de três classificações antropométricas. **J. Ped.**, 71(3):141-4, 1995;
- DOWN, J.L.H. - Observations on an ethnic classification of idiots. **Clinical Lecture Reports**, London Hospital, (3), 259, 1866;
- DRABKIN, H.A. & ERICKSON, P. – Down syndrome and leukemia, an update. – **Progress Clin Biol Res**, Wiley-Liss Inc., 169-176, 1995;
- DUNGER, D.B.; ONG, K.K.; HUXTABLE, S.J.; et al. Association of the INS VNTR with size at birth. ALPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. **Nat. Genet.**, 19:98-100, 1998;
- DUTTON, G. – The physical development of mongols. **Archives of Disease in Childhood**, (34), 46-50, 1958;
- ENGLER, H; RIENSEN, WF; KELLER B. - Anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) antibodies in thyroid diseases, non-thyroidal illness and controls. Clinical validity of a new commercial method for detection of anti-TPO (thyroid microsomal) autoantibodies. **Clin Chim Acta**, 225 (2), 123-36, 1994;
- EPSTEIN, L.B.; SPENCER, H.S.; LEE, S.H.; EPSTEIN, C.J. - Enhanced sensitivity of trisomy 21 monocytes to the maturation-inhibiting effect of interferon. **Cell. Immunol.**, (50), 191-194, 1980;
- EPSTEIN, C.J. – **The morphogenesis of Down syndrome**. Wiley-Liss, New York, 1991;
- ERSHOW, A.G. - Growth in black and white children with Down syndrome. **Am J Ment Defic**, (90), 507-512, 1986;

- EVANS, D.I.K. & STEWARD, J.K. - Down syndrome and leukemia. **Lancet ii**, 1322, 1972;
- EVERS, C. - Empower children to develop healthful eating habits. **J. Am. Diet. Assoc.**, 97(suppl 2):S116-8, 1997;
- FALKNER, F. - General considerations in human development. IN: FALKNER, F. - **Human Development**. Salders, Philadelphia, 1966;
- FALKNER, F. & TANNER, J.M. - **Human growth. Postnatal growth neurobiology**. Plenum Press, New York, 2^a ed., (2), 3-298. 1986;
- FARRER, L.A. & YU, P.L. - Anthropometric discrimination among affected, at-risk and not at-risk individuals in families with Huntington disease. **Am J Med Genet**, (21), 307-316, 1985;
- FEINGOLD, M. - Proper measurements in physical diagnosis. **Am J Dis Child**, (137), 828, 1983;
- FISCHER-BRANDIES, H. - Cephalometric comparison between children with and without Down's syndrome. **Eur J Orthod**, (10), 255-263, 1988;
- FLEURY, LABORATÓRIO – **Manual de Exames**. Laboratório Fleury S/C Ltda., São Paulo, 1999;
- FLÓREZ, J. - Neurologic abnormalities. IN: PUESCHEL, S.M. (orgs.) - **Biomedical concerns in persons with Down syndrome**. Paul H. Brooks, NY, 1992;
- FLÓREZ, J.; ESCORIHUELA, R.M.; BAAMONDE, C.; VALLINA, I.F.; MARTÍNEZ-CUÉ, C.; LUMBRERAS, M.A.; DIERSSEN, M. – Modelos animales de síndrome de Down: soluciones e incertidumbres. IN: FLÓREZ, J.; TRONCOSO, M.V.; DIERSSEN, M. – **Síndrome de Down:**

- biología, desarrollo y educación – nuevas perspectivas.** Masson, España, 49-58, 1997;
- FLÓREZ, J.; TRONCOSO, M.V.; DIERSSEN, M. – **Síndrome de Down: biología, desarrollo y educación – nuevas perspectivas.** Masson S.A., 1997;
- FONG, C. & BRODEUR, G.M. - Down's syndrome and leukemia: epidemiology, genetics, cytogenetics and mechanisms of leukemogenesis. **Cancer genetics and cytogenetics**, (2), 55-76, 1987;
- FORT, P.; LIFSHITZ, F.; BELLISARIO, R.; DARIS, J.; LANAS, R.; PUGLIESE, M.; RICHMAN, R.; POST, M.; DAVID, R. – Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. **J. Pediatr.**, 545-549, 1981;
- GARDINER, K. & YASPO, M-L. – Report of the seventh international workshop on human chromosome 21 mapping 1997. **Cytogenet Cell Genet.**, (82), 1-12, 1998;
- GARN, S.M. - Applications of pattern analysis to anthropometric data. **Ann. NY Acad. Sci.**, (63), 537-552, 1955;
- GARN, S.M.; LAVELLE, M.; SMITH, B.H. - Quantification of dysmorphogenesis: pattern variability index. **Am. J. Roentgenol.**, (144), 365-369, 1985;
- GARRÉ, M.L.; RELING, M.V.; KALWINSKI, D.; DODGE, R.; CROM, W.R.; ABROMOVITCH, M.; PUI, C.H.; EVANS, W.E. - Pharmacokinetics and toxicity of methotrexate in children with Down syndrome and acute lymphocytic leukemia. **The Journal of Pediatrics**, 111, 606-612, 1987;

- GEORGE, E.; MEARIN, M.L.; BOUQUET, J.; BLOMBERG, B.M.; STAPEL, S.O.; VAN ELBURG, R.M.; GRAAF, E.A.B. – High frequency of celiac disease in Down syndrome. **J. Pediatr.**, 128, 555-557, 1996;
- GEREZ, L.; MADAR, L.; ARAD, G.; SHARAV, T.; RISHEF, A.; KETZINEL, M.; SAYAR, D.; SILBERBERG, C.; KAEMPFER, R. - Aberrant regulation of interleukin 2 but not of INF gama gene expression in Down syndrome (trisomy 21). **Clin. Immunol. Immunopathol.**, (58), 251-266, 1991;
- GOLAN, M. - Influência dos fatores ambientais domésticos no desenvolvimento e tratamento da obesidade infantil. **Anais Nestlé - Obesidade na Infância**, (62), 31-35, 2002;
- GÓMEZ, F.; GALVAN, R.; FENK, S.; CRAVIOTO, J.; CHAVEZ, R.; VASQUEZ, J. – Mortality in second and third degree malnutrition. **J. Trop. Ped.**, 2:77-83, 1956;
- GRASSO, M. – Isochromosome not translocation in trisomy 21q21q. **Hum Genet**, 84, (1), 63-65, 1989;
- GUIZAR-VÁZQUEZ, J.; RAMIREZ-GUTIÉRREZ, V.; ZAVÁLA, C.; SALAMÁNCA, F. - Clinical use of "somatometric profiles" and the effect of polygenic inheritance for stature in patients with bone dysplasias. **Rev Invest Clin**, (35), 231-235, 1983;
- GUSTAVSON, K.H. - **Down's syndrome: a clinical and cytogenetical investigation**. Uppsala, Alonquist & Wiksell, 1964;
- HALL, B. - Mongolism in newborn infants. **Clin. Pediatr. Phila**, 4 (5), 1966;

- HALL, J.G.; FROSTER-ISKENIUS, U.G.; ALLANSON, J.E. - **Handbook of Normal Physical Measurements**. Oxford Medical Publications, New York, 1995;
- HAMILL, P.V.V.; DRIZD, T.A.; JOHNASON, C.L. et al. - Physical growth: National Center for health statistics percentiles. **Am. J. Clin. Nutr.**, 32, 607-629, 1979;
- HATTERSLEY, A.T.; BEARDS, F.; BALLANTYNE, E.; et al. Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. **Nat. Genet.**, 19:268-70, 1998;
- HATTORI, M.; FUJIYAMA, A.; TAYLOR, T.D.; WATANABE, H. et al – The DNA sequence of human chromosome 21. **Nature**, 405, 311-319, 2000;
- HAUBRUCK, H.; MAUCH, L.; COOK, N.J.; STEFFENS, U.; HUNT, N.; BERTHOLD, H.; NIEMANN, H.; WIRBELAUER, C.; NORTHEMANN, W. - Expression of recombinant human thyroid peroxidase by the baculovirus system and its use in Elisa screening for diagnosis of autoimmune thyroid disease. **Autoimmunity**, 15(4), 275-84, 1993;
- HELD, M. & MAHAN, K. - **Nutrition Education for obese children with Down's Syndrome**. (Unpublished Nutrition fellowship project), Child Development and mental Retardation Center, Seattle, 1978;
- HOOKE, E.B.; In: DE LA CRUZ, F.F.; GERALD, P.S. - **Trisomy 21 (Down's syndrome), research perspectives**. University Park Press, Baltimore, 3-68, 1981;
- HORTON, W.A.; HALL, J.G.; SCOTT, C.I.; PYERITZ, R.E.; RIMOIN, D.L. - Growth curves for height for diastrophic dysplasia, spondyloepiphyseal

- dysplasia congenita, and pseudoachondroplasia. **American Journal of Disease in Childhood**, (136), 316-9, 1982;
- HORTON, W.A.; ROTTER, J.I.; KAITILA, I.; GURSKY, J.; HALL, J.G.; SHEPARD, T.H.; RIOMIN, D.L. – Growth curves in achondroplasia. **Birth Defects Orig Artic Ser**, 3C(13), 101-107, 1977;
- HORTON, W.A.; ROTTER, J.I.; RIMOIM, D.L.; SCOTT, C.J.; HALL, J.G. - Standard growth curves for achondroplasia. **J Pediatr**, (93), 435-438, 1978;
- IKEDA, Y.; HIGURASHI, M.; EGI, S.; OHZEKI, N.; HOSINA, H. - An anthropometric study of girls with the Ullrich-Turner syndrome. **American Journal of Medical Genetics**, (12), 271-80, 1982;
- JARILLA, J.L.D. et al - Hipertiroidismo, síndrome de Down y anemia ferropénica. **Revista Clínica Española**, 174(6), 263-265, 1984;
- JOHNSTON, F.E. - Research design and sample selection in studies of growth and Development. IN: JOHNSTON, F.E.; ROCHE, F.; SUSANNE, C. - **Human Physical Growth and maturation: Methodologies and Factors**. Plenum Press, New York, 1980;
- JUUL, A.; HOLM, K.; KASTRUP, K.W.; PEDERSEN, A.S.; MICHAELSEN, K.F.; SCHEILKE, T.; RASMUSSEN, S.; MULLER, J.; SKAKKEBAEK, N.E. - Free insulin-like growth factor levels in 1430 healthy children and adults, and its diagnostic value in patients suspected of growth hormone deficiency. **J. Clin. Endocrinol Metab**, 82(8), 2497-502, 1997;
- KATSANIS, N; IVES, J.H.; GROET, J.; NIZETIC; DEAN; FISHER, E.M.C. – Localisation of receptor interacting protein 140 (*RIP140*) within 100 kb of

- D21S13* on 21q11, a gene-poor region of the human genome. **Hum. Genet.**, (102), 221-223, 1998;
- KELLY, A.J.; WATHEN, N.C.; RICE, A.; ILES, R.K.; IND, T.E.; CHARD, T. - Low levels of amniotic fluid pregnancy specific beta-1-glycoprotein in Down's syndrome. **Early-Hum-Dev Elsevier**, 37, (3), 175-178, 1994;
- KENNEDY, R.L.; JONES, T.H.; CUCKLE, H.S. - Down's syndrome and the thyroid. **Clin. Endocrinol.**, (37), 471, 1992;
- KLESGES, R.C.; COATES, T.J.; BROWN, G. - Parental influences on children's eating behavior and relative weight. **J. Appl. Behav. Anal.**, 16:371-8, 1986;
- KNIGHT, G.J. - Maternal Serum alpha-fetoprotein and the detection of open neural tube defects. IN: ELIAS, S.; SIMPSON, J.L. (orgs.) - **Maternal Serum screening**. Churchill Livingstone, US, 41-58, 1992;
- KORENBERG, J.R. - Down Syndrome Phenotypic Mapping. IN: EPSTEIN, C.J. (orgs.) - **The Morphogenesis of Down Syndrome**. Wiley-Liss, NY, 43-52, 1991;
- KRONQUIST, K.E.; DREAZEN, E.; KEENER, S.L.; NICHOLAS, T.W.; CRANDALL, B.F. - Reduced fetal hepatic alpha-fetoprotein levels in Down's syndrome. **Prenat-Diagn**, 10, (11), 739-751, 1990;
- KROSRAVI, MJ; DIAMANDI, A; MISTRY, J. - Immunoassay of insulin-like growth factor binding protein-1. **Clin Chem**, 43(3), 523-32, 1997;
- LEISTI, J.; VAHTOLA, L.; LINNA, S.-L.; HERVA, R.; KOSKELA, S.-L.; VITALI, M. The incidence of Down syndrome in northern Finland with special reference to maternal age. **Clinical Genetics**, 27, 252-257, 1985;

- LEJEUNE, J. et al - Function thyroïdienne et trisomie 21 exes de TSM et deficit en rT3. **Annales de Génétique**, (31), 3pp, 137-143, 1988;
- LEJEUNE, J.; GAUTIER, M.; TURPIN, R. – Ethude des chromossomes somatique des neufs enfants mongoliens. CR. **Acad. Sci. Paris**, 248, 1721-1722, 1959;
- LEVIN, S.; NIR, E.; MOGILNER, B.M. - T-system immune-deficiency in Down syndrome. **Pediatrics**, 56, 123-126, 1975;
- LEVIN, S.; SCHLESINGER, M.; HANDZEL, Z.; HAHN, T.; ALTMON, Y.; CZERNOBILSKY, B.; BOSS, J. - Thymic deficiency in Down's syndrome. **Pediatrics**, (63), 80-7, 1979;
- LEVIN, S. - The immune system and susceptibility to infections in Down's syndrome. IN: MCCOY, E.E.; EPSTEIN, C.J. (orgs.). - **Oncology and immunology of Down syndrome**. Alan R. Liss, New York, 143-162, 1987;
- LISSAU, I. & SORENSEN, T.I.A. – Parental neglect during childhood and increased risk of obesity in young adulthood. **Lancet**, 343:324-7, 1994;
- LIVO, Y. & GREEN, P. - Down's syndrome and autoimmunity. **Am. J. Med. Sci.**, 273, 95-9,1977;
- LOCKITCH, G.; PUTERMAN, M.; GODOLPHIN, W.; SHEPS, S.; TINGLE, A.; QUIGLEY, G. - Infection and immunity in Down syndrome: A trial of long-term low oral doses of zinc. **The Journal of Pediatrics**, 114, 781-787, 1989;
- LOCKITCH, G.; SINGH, K.; PUTERMAN, M.L.; GODOLPHIN, W.J.; SHEPS, S.; TINGLE, A.J.; WONG, F.; QUIGLEY, G. – Age related changes in

- humoral and cell-mediated immunity in Down syndrome children living at home. **Ped. Res.**, 22 (5), 536-540, 1987;
- LU, D.C.; RABIZADEH, S.; CHANDRA, S.; SHAYYA, R.F.; ELLERBY, L.M.; YE, X.; SALVENSEN, G.S.; KOO, E. H.; BREDENSEN, D.E. - A second cytotoxic proteolytic peptide derived from amyloid beta-protein precursor. **Nature Medicine**, (6), 397-404, 2000;
- LUBIN, B.A.; CAHN, S.; SCOTT, M. - Hematologic manifestations. IN: PUESCHEL, S.M. (orgs.) - **Biomedical concerns in persons with Down syndrome**. Paul H. Brookes, Baltimore, 1992;
- MAES, H.H.M.; NEALE, M.C.; EAVES, L.J. - Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. **Behav. Genet.**, 27:325-51, 1997;
- MARCONDES, E. – **Crescimento normal e deficiente**. Sarvier, São Paulo, 1970;
- MARCONDES, E. – **Crescimento normal e deficiente**. Sarvier, 3ª ed., São Paulo, 1989;
- MARINO, B. - Cardiac aspects. IN: PUESCHEL, S.M. (orgs.) - **Biomedical concerns in persons with Down syndrome**. Paul H. Brookes, Baltimore, 91-104, 1992;
- MARQUES, R.M.; MARCONDES, E.; BERQUÓ, E. et al – **Crescimento e desenvolvimento pubertário em crianças e adolescentes brasileiros II - altura e peso**. Bras. de Ciências, São Paulo, 1982;

- MCGROTHER, C.W. & MARSHALL, B. - Recent trends in incidence, morbidity and survival in Down syndrome. **Journal of Mental Deficiency Research**, 34, 49-57, 1990;
- MEANEY, J.F. & FARRER, L.A. – Clinical anthropometry and medical genetics: a compilation of body measurements in genetic and congenital disorders. **Am. J. Med. Genet.**, (25), 343-359, 1986;
- MERYASH, D.; CRONK, C.E.; SACHS, B.; GERALD, P.S. - An anthropometric study of males with the fragile- X syndrome. **Am J Med Genet.**, (17), 159-174, 1984;
- MILLER, M. & COSGRIFF, J.M. - Hematological abnormalities in newborn infants with Down syndrome. **Am J Med Genet.**, (16), 173, 1983;
- MILLER, R.; ROSS, W.D.; RAPP, A.; ROEDE, M. - Sex chromosome aneuploidy and anthropometry: a new proportionality assessment using the phantom stragegem. **Am J Med Genet**, (5), 125-135, 1980;
- MILUNSKY, A.; HACKLEY, B.M.; HASTED, J.A. – Plasma erythrocyte and leucocyte zinc levels in Down's syndrome. **Jornal of Mental Deficiency Research**, 25, 121-126, 1970).
- MONTAGUE, C.T.; FAROOQI, I.S.; WHITEHEAD, J.P.; et al – Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. **Nature**, 387:903-8, 1997;
- MOORE, L.L.; LOMBARDI, D.A.; WHITE, M.J.; et al. Influence of parents physical activity levels on activity levels of young children. **J. Pediatr.**, 118:215-9, 1991;

- MOORHEAD, P.S.; NOWELL, P.C.; MELTMAN, W.J.; BATTIPS, D.M.; HUNGERFORD, D.A. - Chromosome preparations of leukocytes cultured from peripheral blood. **Exp.Cell.Res.**, (20), 613-6, 1960;
- MULLER, R.F. & YOUNG, I.D. - **Emery's Element's of medical genetics**. Churchill Livingstone, NY, 9^a ed., 193-205, 1995;
- MURDOCH, J.C. - Hypotiroidism in Down's Syndrome. **British Medical Journal**, 128-149, 1980;
- MURPHY, M.; INSOFT, R.M.; PIKE-NOBILE, L.; DERBIN, K.S.; EPSTEIN, L.B. - Overexpression of LFA-1 and ICAM-1 in Down syndrome thymuses. **J. Immunol.**, 150, 5696-5703, 1993;
- MURPHY, M.; INSOFT, R.M.; PIKE-NOBILE, L.; EPSTEIN, L.B. - A hypothesis to explain the immune defects in Down syndrome. IN: **Etiology and pathogenesis of Down syndrome**. Willey-Liss Inc., 147-167, 1995;
- MUSTACCHI, Z. et al - Síndrome de Down e hipertiroidismo. **Anais do XXVI Congr. Bras. de Pediatria**, São Paulo, 1989;
- MUSTACCHI, Z. & ROZONE, G. - **Síndrome de Down - aspectos clínicos e odontológicos**. CID Edit., São Paulo, 1990;
- MUSTACCHI, Z. - O pediatra e a criança portadora de deficiência - síndrome de Down, protocolo de acompanhamento. **Anais VI Congr. Paulista de Ped.**, São Paulo, 1994;
- MUSTACCHI, Z. - Anomalias genéticas. IN: CHIPKEVITCH, E. (orgs) - **Puberdade e adolescência**. Edit. Roca, São Paulo, 1995;

- MUSTACCHI, Z. – **Incidência de colecistolitíase em síndrome de Down – aspectos específicos de diagnóstico: genético, clínico e laboratorial.** Dissertação de Mestrado apresentada na Fac. Ciências Farmacêuticas, USP, São Paulo, 1996;
- MUSTACCHI, Z.; GIANNELA-NETO, D.; HAMAMURA, C.; MUSTACCHI, R.C.; LIMONGI, S.C.O.; MUSTACCHI, R. – **Wigth and height profile of a group of 4,360 Down syndrome patients analyzed in Brazil. Program and Book Abstracts of The Joy of Living an International Conference of Persons with Down Syndrome** (Sponsored by YATED, the Israel Down Syndrome Society), Jerusalem/Israel, 1999;
- MUSTACCHI, Z.; MUSTACCHI, R.C.; WESHLER, S.; SANTOS, R.C.S. – **Incidencia de la colelitisias en el síndrome de Down: aumento de la frecuencia. Rev. Med. Intern. sobre el sindrome de Down, Barcelona/Espanha, 6, 1999;**
- MUSTACCHI, Z. & CARAKUSHANSKY, G. – **Anamnese, exame clínico dirigido e parâmetros antropométricos dos desvios fenotípicos.** IN: MUSTACCHI, Z. & PERES, S. – **Genética baseada em evidências – síndromes e heranças.** CID Edit., São Paulo, 2000;
- MUSTACCHI, Z. & PERES, S. – **Genética baseada em evidências – síndromes e heranças.** CID Edit., São Paulo, 2000;
- NADER, P.R. – **The role of the family in obesity prevention and treatment. Ann. N.Y. Acad. Sci., 699:147-53, 1993;**
- NAGAMINE, K.; KUDOH, J.; MINOSHIMA, S.; KAWASAKI, K.; ASAKAWA, S.; ITO, F.; SHIMIZU, N. – **Genomic organization and complete**

- nucleotide sequence of the human *PWP2* gene on chromosome 21. **Genomics**, (42) 528-531, 1997;
- NAKASIMA, A. & ICHINOSE, M. - Characteristics of craniofacial structures of parents of children with cleft lip and/or palate. **Am J Orthod**, (84), 140-146, 1983;
- NALIN, D.R. - Down syndrome and thyroid function. **The Lancet**, 1308, 1975;
- NCBI (National Center for Biotechnology Information) – Human chromosome 21, mouse homology region 21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Homology>, 11/04/2002;
- NESPOLI, L.; BURGIO, G.R.; UGAZIO, A.G.; MACCARIO, R. - Immunological features of Down syndrome: a review. **J. Int. Dis. Res.**, 37, 543-51, 1993;
- NEVE, J.; SINET, P.M.; MOLLE, L.; NICOLE, A. - Selenium, zinc, and copper in Down's syndrome (trisomy 21): blood levels and relations with glutathione peroxidase and superoxidase dismutase. **Clin. Ch. Acta**, (133), 209-213, 1983;
- NOT, T.; HORVATH, K.; HILL, I.D.; PARTNANEN, J.; HAMMED, A.; MAGAZZU, G.; FASANO, A. - Celiac disease risk in the USA: high prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. **Scand J. Gastroenterol**, 33(5), 494-8, 1998;
- NURMI, T.; LEINONEN, M.; HAIVA, V.M.; TILIKAINEN, A.; KOUVALAINEN, K. - Antibody response to pneumococcal vaccine in patients with trisomy-21 (Down's syndrome). **Clin Exp Immunol**, 48, 485-490, 1982;

- NYBERG, D.A. & CHRANE, J.P. - Chromosome abnormalities. IN: NYBERG, D.; MAHONY, B.S.; PRETORIUS, D.H. (orgs) - **Diagnostic ultrasound of fetal anomalies**. Mosby Year Book, US, 676-724, 1990;
- ONODERA, K. & PATTERSON, D. - Structure of Human Chromosome 21-for an Understanding of Genetic Diseases Including Down's Syndrome. **Biosci. Biotech. Biochem.**, (67), 403-409, 1997;
- OPITZ, J.M.; MENDEZ, H.M.M.; HALL, J.G. - Growth analysis in clinical genetics. IN: PAPADATOS, C.J.; BARTSOCAS, C.S. (orgs.) - **Endocrine genetics and genetics of growth**. (Prog Clin Biol Res V200). Alan R. Liss, New York, 33-64, 1985;
- OSTER, J. - **Mongolism**. Danish Science Press Ltd., Copenhagen, 1953;
- OSTER, J.; MIKKELSEN, M.; NIELSEN, A. - Mortality and life-table in Down's syndrome. **Acta Paediatr. Scand.**, (64), 322-326, 1975;
- O'SULLIVAN, B.P. - Respiratory complications of Down syndrome. **Schidlow**, 1994 (não há mais dados);
- OURY, J.F. - Prenatal diagnosis techniques. IN: BOUÉ, A. (orgs.) - **Fetal Medicine**. Oxford University Press, 21-44, 1995;
- PANTELAKIS, S.N.; KARAKLIS, A.G.; ALEXIOU, D.; VARDAS, E.; VALAES, T. -Red cell enzymes in trisomy 21. **Human Genetics**, 2 (22), 184-193, 1970;
- PARK, E.; BAILEY, J.D.; COWELL, C.A. - Growth and maturation of patients with Tumer's syndrome. **Pediatr Res**, (17), 1-7, 1983;

- PARLIER, G.; THOMAS, G.; BEREZIAT, G.; et al – Relation of apolipoprotein E polymorphism to lipid metabolism in obese children. **Pediatr. Res.**, 41:682-5, 1997;
- PARSONS, T.J.; POWER, C.; LOGAN, S. et al – Childhood predictors of adults obesity: a systematic review. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, 23(suppl 8):S1-107, 1999;
- PATTERSON, D.; RAHMANI, Z.; DONALDSON, D; GARDINER, K.; JONES, C. – Physical mapping of chromosome 21 – IN: EPSTEIN, C.J. – **The phenotypic mapping of Down syndrome and other aneuploid conditions**. Wiley-Liss, New York, 33-50, 1993.
- PEETERS, M. & POON, A. - Down syndrome and leukemia: unusual clinical aspects and unexpected methotrexate sensitivity. **Eur J Pediatr**, 146, 416-422, 1987;
- PENROSE, L.S. – The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. **J. Genet.**, 27, 219, 1933;
- PERCY, M.E.; DALTON, A.J.; MARKOVIC, A.D.; CRAPPERMCLACHLAN, D.R.; HUMMEL, J.T.; RUSK, A.C.M.; ANDREWS, D.F. - Red cell superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase in Down syndrome patients with and without manifestations of Alzheimer disease. **American Journal of Medical Genetics**, (35), 459-467, 1990;
- PHILIP, R.; BERGER, A.C.; MCMANUS, N.; WARNER, N.H.; EPSTEIN, L.B. - Abnormalities of the vitro cellular and humoral responses to tetanus and influenza antigens with concomitant numerical alteration in lymphocyte

- subsets in Down's syndrome (trisomy 21). **J. Immunol.**, 5(136),1661-1667, 1986;
- PORSTMANN, T.; WIETSCHKE, R.; COBET, G.; STAMMINGER, G.; BOLLMANN, R.; ROGALSI, V.; PAS, P. - Cu/Zn superoxide dismutase quantification from fetal erythrocytes - an efficient confirmatory test for Down's syndrome after maternal serum screening and sonographic investigations. **Prenat. Diagn** (Wileyaur Sours), 11, (5), 295-303, 1991;
- POZNANSKI, A.K; GAM, S.M.; NAGY, I.M.; GALL, S.C.J. - Metacarpophalangeal patten profiles in the evaluation of skeletal malformations. **Radiology**, (104), 1-11, 1972;
- POZNANSKI A.K. - **The head in radiological diagnosis**. W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1984;
- PRETORIUS, D.H. & MAHONY, B.S. - The role of obstetrical ultrasonography - IN: NYBERG, D.; MAHONY, B.S.; PRETORIUS, D.H. (orgs) - **Diagnostic ultrasound of fetal anomalies**. Mosby Year Book, US, 1-20, 1990;
- PREUS, M. - Numerical ciassification of syndromes. **Hosp. Prac.**, (20), 111-118; 127-129, 1985;
- PREUS, M.; AYMÉ, S.; KAPLAN, P.; VEKEMANS, M. - A taxanonúic approach to the del(4p) phenotype. **Am J Med Genet**, (21), 337-345, 1985;
- PREUS, M. & FRASER, P.C. - A methodology for establishing a diagnostic index for syndromes of unknown etiology. **Clin Genet**, (10), 249-259, 1976;

- PREUS, M. & REX, A.P. - Definition and diagnosis of the Brachmann-de-lange syndrome. **Am J Med Genet**, (16), 301-312, 1983;
- PROVINCE, M.A.; RAO, D.C. - Path analysis of family resemblance with temporal trends: applications to height, weight, and Quételet index in Northeastern Brazil. **Am. J. Hum. Genet.**, 37:178-92, 1985;
- PUESCHEL, S.M.; ROTHMAN, K.J.; OGILBY, J.D. - Birth weight of children with Down's syndrome. **Am. J. Ment. Deficiency**, (80), 442-445, 1976;
- PUESCHEL, S. M. (org.) - The study population, IN: **The Young Child With Down Syndrome**. Human Science Press, New York, 39-58, 1984;
- PUESCHEL, S.M. - Perspectiva Histórica. IN: PUESCHEL, S.M. (orgs.) - **Síndrome de Down - hacia un futuro mejor**. Masson-Salvat, Barcelona, 1991;
- PUESCHEL, S.M. - Características físicas de las personas con síndrome de Down. IN: PERERA, J. (orgs.) - **Síndrome de Down - aspectos específicos**. Massou S.A., Barcelona, 1995;
- PUESCHEL, S.M. & BIER, J.B. - Endocrinologic Aspects. IN: PUESCHEL, S.M. eds. **Biomedical Concerns in persons with Down Syndrome**. Paul H. Brookes, Baltimore, 259-269, 1992;
- PYERITZ, R.E.; MURPHY, E.A.; LIN, S.J.; ROSELL, E.M. - Growth and anthropometries in the Marfan syndrome. IN: PAPADATOS, C.J. & BARTSOCAS, C.S. (orgs.) - **Endocrine genetics and genetics of growth**. Alan R. Liss Inc., New York, 355-366, 1985;

- RANKE, M.B.; HEIDEMANN, P.; KNUPFER, C.; ENDERS, H.; SCHMALTZ, A.A.; BIERICH, J.R. - Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases. **Pediatrics**, (148), 220-227, 1988;
- RARICK, G.L. & SEEFELDT, V. - Observations from longitudinal data on growth in stature and sitting height of children with Down's syndrome. **J. Ment. Defic. Res.**, (18), 63-78, 1974;
- RARICK, G.L.; WAINER, H.; THISSEN, D.; SEEFELDT, V. - A double logistic comparison of growth patterns of normal children and children with Down's syndrome. **Annals of Human Biology**, (2), 339-346, 1975;
- REX, A.P. & PREUS, M. - A diagnostic index for Down syndrome. **The Journal of Pediatrics**, (100), 903-906, 1982;
- REY, S.C. & BIRMAN, E.G. - Odontologia e Síndrome de Down - aspectos crânio-faciais. IN: MUSTACCHI, Z. & ROZONE, G. (orgs.) - **Síndrome de Down - aspectos clínicos e odontológicos**. CID Edit., São Paulo, 1990;
- RIGAS, D.A.; ELSASSER, P.; HECHT, F. - Impairment in vitro response of circulating lymphocytes to phytohemagglutinin in Down's syndrome. Dose and time- response curves and relations to cellular immunity. **Int. Arch. Allerg. Appl. Immun.**, (39), 587, 1970;
- ROBINOW, M. - Clinical applications of physical anthropology. **Yrbk Phys. Anthropol.**, (25), 169-179, 1982;
- ROBINSON, T.N. - Behavioral treatment of childhood and adolescent obesity. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, 23(suppl 2):S52-7, 1999;

- ROCHE, A.F. - Skeletal maturation and elongation in Down's disease (mongolism). **Eugen. Rev.**, (59),11-21, 1965;
- ROCHE, A.F. - The stature of mongols. **J. Ment. Defic. Res.**, (9),131-145, 1965;
- ROLLAND-CACHERA, M.F. & BELLISLE, F. – No correlation between adiposity and food intake: why are working class children fatter? **Am. L. Clin. Nutr.**, 44:779-87, 1986;
- ROSENBAUM, M. & LEIBEL, R.L. – The physiology of body weight regulation: relevance to the aetiology of obesity in children. **Pediatrics**, 101:525-39, 1998;
- ROSS, W.D. & WILSON, N.C. – A strategem for proportional growth assessment. **Acta Paediatr Belg** (Suppl), (28), 169-182, 1974;
- RUCH, W.; SCHÜRMAN, K.; GORDON, P.; BÜRGIN, W.A.; GIRARD, J. - Coexistent coeliac disease, Grave's disease and Diabetes mellitus type 1 in a patient with Down syndrome. **Eur. J. Pediatr**, 144, 89-90, 1985;
- SACHETTI, L; FERRAJOLO, A; SALERNO, G; ESPOSITO, P; LOFRANO, MM; ORIANI, G; MICILLO, M; PAPARO, F; TRONCONE, R; AURICCHIO, S; SALVATORE, F. - Diagnostic value of various serum antibodies detected by diverse methods in childhood celiac disease. **Clin Chem**, 42(11), 1838-42; 1996;
- SAKSENA, S.S.; BIXLER, D.; YU, P.L. – Stickler syndrome: a cephalometric study of the face. **J. Craniofac. Genet. Dev. Biol.**, (3), 19-28, 1983;
- SANTANA, M.V.T. – **Cardiopatas congênitas no recém-nascido – diagnóstico e tratamento**. Atheneu, São Paulo, 2000;

- SARNI, R.S. – Avaliação da condição nutricional – crianças e adolescentes/método antropométrico. **Temas de nutrição em pediatria, Pub. Depto. Nutr. Soc. Bras. Ped**, ed. especial, vol.1, pg.28-30, 2001;
- SASAKI, M. & OBARA, Y. – Hypersensitivity of lymphocytes in Down's syndrome shown by mixed leukocyte culture experiments. **Nature**, (222), 596-598, 1969;
- SCHAPIRO, M.B.; LUXENBERG, J.S.; KAYE, J.A.; HAXBY, J.V.; FRIEDLAND, R.P.; RAPOPORT, S.I. - Serial quantitative CT analysis of brain morphometrics in adult Down's syndrome at different ages. **Neurology.**, (39), 1349-1353, 1989;
- SCHUTTE, J.E.; GAFFNEY, F.A.; BELND, L.; BLOMQUIST, C.G. – Distinctive anthropometric characteristics of women with mitral valve prolapse. **Am. J. Med.**, (71), 533-538, 1981;
- SCHWARTZMAN, J.S. et al – **Síndrome de Down**. Edit. Mackenzie, São Paulo, 1999;
- SCRIVER, C.; BEAUDE, A.L.; SLY, W.; VALLE, D. – **The methabolic basis of inherited disease**. Mcgraw-Hill Book Company, 6ª Ed., 1989;
- SEABRIGHT, M. - The use of proteolytic enzymes for the mapping of structural rearrangements in the chromossomos of man. **Chromosoma**, (36), 204-10, 1972;
- SELIKOWITZ, M. - Early intervention and pre-school groups. IN: **Down syndrome, the facts**. Oxford University Press, US, 1990;

- SERDULA, M.K.; IVERY, D.; COATES, R.J.; et al. Do obese children become obese adults? A review of the literature. **Prew Med.**, 22:167-77, 1993;
- SHAH, M. & JEFFERY, R.W. – Is obesity due to overeating or inactivity, or to a defective metabolic rate? A review. **Ann. Behav. Med.**, 13:73-81, 1991
- SHIMIZU, N; ANTONARAKIS, S.E.; VAN-BROECKHOVEN, C.; PATTERSON, D; GARDINER, K; NIZETIC, D; CRÉAU, N.; DELABAR, J-M.; KOREBERG, J; REEVES, R; DOERING, J; CHAKRAVATI, A.; MINOSHIMA, S; RITTER, O.; CUTICCHIA, J. – Report of the fifth international workshop on human chromosome 21 mapping 1994. **Cytogenet. Cell. Genet.**, (70), 148-152, 1995;
- SIEGEL, M. – Susceptibility of mongoloids to infection. Incidence of pneumonia, influenza A, and Shigella dysenteriae. **Am. J. Hyg.**, 48, 53, 1948;
- SILVA, M.V.D. - O Coração na síndrome de Down. IN: MUSTACCHI, Z. & ROZONE, G. - **Síndrome de Down, aspectos clínicos e odontológicos**. CID Edit., São Paulo, 1990;
- SIVAN, Y.; MERLOB, P.; REISNER, S.H. – Eye measurements in preterm and term newborn infants. **J. Craniofac. Genev. Dev. Biol.**, (2), 239-242, 1982;
- SIVAN, Y.; MERLOB, P.; REISNER, S.H. – Upper lim standards in newborns. **Am. J. Dis Child.**, (137), 829-832, 1983;
- SIVAN, Y.; MERLOB, P.; REISNER, S.H. – Head measurements in newborn infants. **J. Craniofac. Genet. Dev. Biol.**, (4), 259-263, 1984;

- SMITH, D.W. – **Recognizable patterns of human malformation.** W.B. Saunders Co., Philadelphia, 589-613, 1982;
- SNYDER, R.G; SCHNEIDER, L.W.; OWINGS, C.L.; REYNOLDS, H.M.; GOLLOMB; D.H.; SCHORK, M.A. – **Anthropometry of infants, children, and youths to age 18 for product safety design SP-450.** Society of Automobile Engineers Inc., Warrendale/PA, 1-628, 1977;
- SORENSEN, T.I.A.; HOLST, C.; STUNKARD, A.J. Childhood body mass index-genetic and familial environmental influences assessed in a longitudinal adoption study. **Int. J. Obes.**, 16:705-14, 1992;
- SOUTHALL, D.P.; STEBBENS, V.A.; MIRZA, R.; LANG, M.H.; CROFT, C.B.; SHINEOURNE, E.A. - Upper airway obstruction with hypoxaemia and sleep disruption in Down syndrome. **Developmental Medicine and Child Neurology.**, (29), 734-742, 1987;
- STENGEL-RUTKOWSKI, S.; SCHIMANEK, P.; WERNHEIMER, A. – Antropometric definitions of dysmorphic facial signs. **Hum Genet.**, (67), 272-295, 1984;
- STORM, W. - Hypercarotenemia in children with Down's syndrome. **J. Ment. Defic. Res.**, 34, 283-286, 1990;
- STRAUSS, R. Childhood obesity. **Curr Probl Pediatr**, 29;1-29, 1999;
- STRAUSS, R.S. & KNIGHT, J. – Influence of the home environment on the development of obesity in children. **Pediatrics**, 103:e85; 1999;
- SUMMER, A.T. - A simple techniques for demostrating centromeric heterochromatin. **Exp. Cell. Res.**, (75), 304-306, 1972;

- TAKADA, M.; NAKANOME, H.; KISHIDA, M.; HIROSE, S.; HASEGAWA, T.; HASEGAWA, Y. - Measurement of free insulin-like growth factor-I using immunoradiometric assay. **J. Immunoassay**, 15(3), 263-76, 1994;
- TANNER, J.M. – **A history of the study of human growth**. Cambridge University Press, London, 1981;
- TANNER, J.M. – Normal growth and techniques of growth assessment. **Clin. Endocrinol. Metab.**, 15, 411-451, 1986;
- TASAKI, L. & LAZARINE, D.F. - Tabelas e gráficos de interesse endócrino-pediátrico. IN: MONTE, O. & LONGUI, C.A. – **Endocrinologia para o Pediatra**. Atheneu, São Paulo, 1992;
- THULINE, H.C. - Further notes on the etiology of Down Syndrome. IN: PUESCHEL, M.S.; TINGEY, C.; RYNDERS, J.E.; CROCKER, A.C.; CRUTCHER, D.M. (orgs) - **New perspectives on Down syndrome**. Paul H. Brookers, Baltimore, 39-45, 1987;
- TORRE, D.; BROGGINI, M.; ZEROLI, C.; AGRIFOLIO, L.; BOTTA, V.; CASALONE, R.; FERRARIO, G. – Serum levels of gamma interferon in patients with Down's syndrome. **Infect.** (23), 66-67, 1995;
- TRINCADO, M.; LORENTE TOLEDANO, F.; RAMOS, M.; ROMO CORTINA, A.; SALAZAR VILLA-LOBOS, V. - Valoracion del sistema immune en pacientes de Síndrome de Down. **Allergol. Immunopathol.**, (12), 45-52, 1984;
- TROIANO, R.P.; FLEGAL, K.M.; KUCZMARSKI, R.J. et al – Overweight prevalence and trends for children and adolescents. The National Health

- and Nutrition Examination Surveys, 1963 to 1991. **Arch Pediatr Adolesc Med**, 149:1085-91, 1991;
- TROISI, C.; HEIBERG, D.A.; HOLLINGER, F.B. - Normal immune response to hepatitis B vaccine in patients with Down syndrome. A basis for immunization guidelines. **JAMA**, 254 (22), 3196-3199, 1985.
- TURKEL, H. – **Medical treatment of Down syndrome**. Fourth international Down syndrome convention, Jerusalem, Israel, 1989;
- UKKOLA, O. & BOUCHARD, C. - Fatores genéticos e obesidade infantil. **Anais Nestlé - Obesidade da infância**, (62), 12-19, 2002;
- VENTERS, M. - Reporting of Down's Syndrome from birth certificate data in the state of Minnesota. **Am. J. Pub. Health**, 1099, 1976;
- VIDAL-TABOADA, J.M.; SANZ, S.; EGEO, A.; SCARTEZZINI, P.; OLIVA, R. – Identification and characterization of a new gene from human chromosome 21 between markers D21S343 and D21S268 encoding a leucine-rich protein. **Bioch. Biophys. Research Communic.**, 250(3), 547-554, 1998;
- VIEIRA, J.G.H.; KUNII, I.S.; NISHIDA, S.K.; MATSUMURA, L.K.; RUSSO, E.M.K.; MACIEL, R.M.B. – Desenvolvimento e aplicação de um método imunofluorométrico para a dosagem de tirotrófina humana (TSH) no soro e em sangue total colhido em papel de filtro (Development and application of the immunofluorometric method for the measurement of thirotopin (TSH) in serum and in total blood collected in filter paper). **Arq. Bras. Endocrinol. Metab**, 36(1), 7-12, 1992;

- WALD, N.J. - Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. **Br. Med. J.**, (297), 883-887, 1988;
- WALD, N. - Maternal serum screening for Down syndrome. IN: International congress of human genetics, **Braz. J. Gen.**, 9th, 13, 1996;
- WALKER, N.F. – The use of dermal configurations in the diagnosis of mongolism. **Pediatr. Clin. N. Amer.**, (5), 531-543, 1958;
- WARD, R.E. & MEANEY, F.J. Anthropometry and numerical taxonomy in clinical genetics: an example of applied biological anthropology. **Am. J. Phys. Anthropol.**, (64), 147-154, 1984;
- WARDEN, C.H. & FISLER, J.S. – Identification of genes underlying polygenic obesity in animal models. IN: BOUCHARD, C. ed. – **Genetics of obesity**. Boca Raton, F.L: CRC Press; 181-97, 1994;
- WARK, H.J.; OVERTON, J.H.; MARIAN, P. - The safety of atropine premedication in children with Down's syndrome. **Anaesthesia**, 38, 871-874, 1983;
- WATERLOW, J.C.; BUZINA, R.; KELLER, W.; LANE, J.M.; NICHAMAN, M.Z.; TANNER, J.M. – The presentation and use of height and weight data for comparing the nutritional status of groups of children under the age of 10 years. **Bull WHO.**, 55(4):489-98, 1977;
- WHITAKER, R.C.; WRIGHT, J.A.; PEPE, M.S.; et al. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. **N. Engl. J. Med.**, 337:869-73, 1997;
- WITT, D.R.; KEENA, B.A.; HALL, J.G.; ALLANSON, J.E. - Growth curves for height in Noonan syndrome. **Clinical Genetics**, (30), 150-3, 1986;

WHITELAW, A.G. – Influence of maternal obesity on subcutaneous fat in the newborn. **BMJ**, 1:985-6, 1976;

ZAMORANO, A., GUZMAN, M.; ASPILLAGA, M.; AVENDANO, A.;GATICA, M. - Concentraciones de lípidos séricos en niños con Síndrome de Down. **Arch. Biol. Med. Exp.**, (24), 49-55, 1991.