

# Trissomia 21: Uma Perspetiva Multidisciplinar

## *Trisomy 21: A Multidisciplinary Perspective*

Mariana Adrião<sup>1</sup>, Ana Maia<sup>1</sup>, Augusto Magalhães<sup>2</sup>, Carla Moura<sup>3</sup>,  
Nuno Alegrete<sup>4</sup>, Casimiro de Andrade<sup>5</sup>, Cíntia Correia<sup>6</sup>, Joana Rebelo<sup>7</sup>,  
Marta Tavares<sup>8</sup>, Edite Gonçalves<sup>9</sup>, Micaela Guardiano<sup>10</sup>

**Autor Correspondente/Corresponding Author:**

Mariana Adrião [adriao.mariana@gmail.com]

Rua Fernando Namora, 234, 3º andar esq. trás, 4425-651 Maia, Portugal

ORCID iD: 0000-0002-8115-257X

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A trissomia 21 (T21) é a cromossomopatia mais frequente, independentemente do género, etnia ou classe social. Os recém-nascidos apresentam alterações fenotípicas e eventualmente malformações congénitas. O objetivo foi criar um artigo de revisão acessível e ajustado à prática clínica do pediatra para seguimento de crianças e jovens com T21, através de uma visão holística dos cuidados de saúde.

**METODOLOGIA:** Pesquisa dos artigos publicados em diferentes áreas, incluindo diretrizes de várias associações pediátricas. Revisão da literatura por especialistas em diferentes especialidades médicas com prática no seguimento de crianças e jovens com T21.

**CONCLUSÃO:** Através de uma avaliação e intervenção holísticas é possível continuar a melhorar os cuidados de saúde da população pediátrica com T21. Isso reflete-se não só através do aumento da esperança média de vida, mas também na melhoria da qualidade de vida experienciada em todas as idades.

**PALAVRAS-CHAVE:** Estudos Interdisciplinares; Síndrome de Down

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Trisomy 21 (T21) is the most common chromosomopathy worldwide, regardless of gender, ethnic group and social class. The newborns typically present with phenotypic characteristics and might have congenital malformations. Our objectives were to create a revision article both accessible and adjusted to the pediatrician's clinical practice to follow T21 in paediatrics, within a holistic vision of health care.

1. Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal. 2. Serviço de Oftalmologia, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal. 3. Serviço de Otorrinolaringologia, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal. 4. Unidade de Ortopedia Infantil, Serviço de Ortopedia, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal. 5. Médico Dentista, Assistência de Odontopediatria da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, Portugal. 6. Unidade de Endocrinologia, Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal. 7. Unidade de Hemato-Oncologia, Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal. 8. Unidade de Gastroenterologia Pediátrica, Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal. 9. Serviço de Cardiologia Pediátrica, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal. 10. Unidade de Neurodesenvolvimento, Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal.

Recebido/Received: 13/12/2018 - Aceite/Accepted: 01/04/2019

**METHODOLOGY:** Research of published articles on different areas related to T21 management, including guidelines of numerous pediatrics' associations. Physicians with experience on the management of patients with T21 on distinct medical specialities contributed to review the literature.

**CONCLUSION:** Through a holistic evaluation and intervention, it is possible to keep improving the clinical care of the pediatric population with T21. Its outcome reflects not only through increase of average life expectancy, but also in the improvement of the quality of life experienced in all age groups.

**KEYWORDS:** Down Syndrome; Interdisciplinary Studies

## INTRODUÇÃO

A síndrome de Down foi descrita pela primeira vez em 1866 pelo físico John Langdon Down. Mais tarde, em 1959, Jerome Lejeune, pediatra e geneticista, relatou o cromossoma extra – o 21. Atualmente a trissomia 21 (T21) é a anomalia cromossômica mais frequente em nascidos-vivos e uma das principais causas genéticas identificadas para perturbação do desenvolvimento intelectual.<sup>1,2</sup> Anualmente entre 3000 e 5000 crianças nascem com esta cromossomopatia. Segundo a Organização Mundial de Saúde, a sua incidência é de 1:1000 a 1:1100 nascimentos. Esta varia com a idade materna, podendo chegar a 1:270 acima dos 35 anos.<sup>1</sup> Dados informais de 2013, revelam que em Portugal, um em cada 800 recém-nascidos (RN) tem T21. Estima-se que em Portugal cerca de 15 mil pessoas sejam portadoras da síndrome. Em breve ir-se-ão realizar os Censos 21 de forma a recolher e divulgar informação formal sobre quantos portadores de T21 existem em Portugal.<sup>3</sup> Na Europa, aproximadamente 8% das anomalias congénitas são em indivíduos com T21.<sup>4</sup>

Os testes de diagnóstico pré-natal incluem a avaliação da translucência da nuca por ecografia e o rastreio bioquímico no sangue materno, ambos no primeiro trimestre. Se houver elevado nível de suspeição é disponibilizada a realização de cariótipo fetal para estabelecer o diagnóstico.<sup>5,6</sup> Atualmente está disponível no mercado um teste não invasivo que pode ser realizado a partir das dez semanas de gestação.<sup>7</sup> No entanto, alguns recém-nascidos (RN) com T21 ainda nascem sem diagnóstico pré-natal.

Dependendo do seu fenótipo e malformações congénitas associadas, o impacto da T21 na qualidade de vida é variável.<sup>1,2,8,9</sup> Atualmente, os indivíduos com T21 atingem melhor desenvolvimento físico e cognitivo, quer pelos cuidados de saúde prestados, com correção atempada de malformações, quer pela intervenção precoce na estimulação de funções cognitivas, programas educacionais e suporte comunitário. Uma vida adulta independente é uma realidade atual e a esperança média de vida (EMV) vai além dos 55 anos.<sup>1,10</sup> O maior aumento na taxa de sobrevivência ocorre na primeira infância, devido sobretudo aos avanços cirúrgicos.<sup>10</sup>

De entre as características fenotípicas associadas à T21, as fendas palpebrais oblíquas, epicanto e braquicefalia são transversais a todas as crianças. Outras características descritas na Tabela 1, surgem em 47% a 82% dos casos.<sup>4,9</sup> Existem ainda várias comorbilidades associadas à T21, muitas das quais podem ser consultadas na Tabela 2, sendo as mais prevalentes descritas abaixo.

## PONTOS PRINCIPAIS DO SEGUIMENTO DE CRIANÇAS COM TRISSOMIA 21

### 1. ENDOCRINOLOGIA

#### 1.1 CRESCIMENTO/OBESIDADE<sup>11-16</sup>

##### INFORMAÇÃO GERAL

A somatometria das crianças com T21 está afetada desde o nascimento, sendo inferior à média dos RN. Mantém-se inferior até ao início da puberdade, sobretudo em crianças com cardiopatia. Existem tabelas de percentis recentes aplicáveis à população com T21, publicadas no *website* do Centro de Controlo de Doenças (CDC). Relativamente ao índice de massa corporal (IMC), pode ser seguido, como média, o percentil 85 do gráfico do CDC de IMC para a população geral\*. Uma avaliação regular da somatometria permite suspeitar precocemente de comorbilidades como hipotireoidismo ou doença celíaca, caso haja aumento ou redução acentuada do peso, respetivamente.

Devido a um aumento ponderal desproporcional ao comprimento a maioria das crianças com T21 torna-se obesa pelos 3-4 anos. Este aumento acentuado de peso deve-se à dificuldade em controlar impulsos e aos problemas de mastigação associados, com ingestão frequente de alimentos processados e mais calóricos, bem como ao menor ritmo metabólico em repouso destas crianças. Assim, a prevalência de obesidade e excesso de peso é superior à da população geral, sem diferença estatisticamente significativa entre sexos.

\*podem ser consultados na página online do CDC (<https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/downsyndrome/growth-charts.html>)

**TABELA 1.** Algumas das características fenotípicas das crianças com T21.

<b>Cabeça e pescoço</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fendas palpebrais oblíquas*</li> <li>• epicanto*</li> <li>• base nasal achatada*</li> <li>• pavilhões auriculares pequenos, displásicos e/ou de implantação baixa*</li> <li>• braquicefalia</li> <li>• manchas de Brushfield</li> <li>• protusão lingual*</li> <li>• língua fissurada</li> <li>• encurtamento do pescoço</li> <li>• excesso de pele na região cervical posterior*</li> <li>• palato alto e estreito</li> <li>• hipodontia</li> <li>• crescimento dentário anômalo</li> </ul>
<b>Extremidades</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mãos curtas e largas*</li> <li>• prega palmar transversal (<i>Simian fold</i>)*</li> <li>• encurvamento do 5º dedo com falange medial hipoplásica/clinodactilia do 5º dedo*</li> <li>• <i>hallux varus</i> (espaço aumentado entre 1º e 2º dedos dos pés - <i>sandal gap</i>)</li> <li>• hiperlaxidez ligamentar*</li> <li>• displasia da anca*</li> </ul>
<b>Outras</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hipotonia*</li> <li>• reflexo de Moro fraco*</li> <li>• distância intermamilar diminuída*</li> </ul>

\* características mais frequentemente presentes no período neonatal (≥4 em 100%; ≥6 em 89%)

## INTERVENÇÃO

A prevenção da obesidade deve começar logo após o nascimento, promovendo-se desde cedo uma dieta equilibrada, com aporte calórico inferior ao habitualmente recomendado, e o exercício físico adequado à idade da criança.

## 1.2 PATOLOGIAS ENDOCRINOLÓGICAS E METABÓLICAS<sup>6,9,17-23</sup>

### INFORMAÇÃO GERAL

O hipotireoidismo, bem como outras patologias do foro autoimune, é mais prevalente na população com T21, independentemente da idade.

O risco de diabetes *mellitus* associado à T21 foi descrito em estudos com mais de 30 anos, sem distinção entre o tipo 1 (DM1) ou 2 (DM2). Desde então, outros estudos sugeriam uma prevalência de DM1 em indivíduos com T21 quatro vezes superior. Os mecanismos da DM1 parecem ser semelhantes aos da população geral, estando a sua etiopatogénese relacionada com autoimunidade. Assim, nos casos em que existe outra doença autoimune, como a tiroidite, será mais prevalente o desenvolvimento de uma segunda patologia, como a DM1. No entanto, de forma geral, o início precoce de diabetes não permite aferir acerca do tipo, já que a DM2 pode surgir em idades jovens, tal como a DM1. De facto, na T21 é reconhecida uma maior prevalência de resistência à insulina, síndrome metabólica e DM2 de início precoce, devido ao envelhecimento precoce, obesidade e estilo de vida seden-

tário. Pelo contrário, estudos recentes afirmam que não existe evidência suficiente para afirmar que a DM1 seja mais prevalente entre os indivíduos com T21.

Pelas alterações hormonais associadas à T21, é frequente existir diminuição da fertilidade, no sexo feminino menopausa precoce e no sexo masculino hipogonadismo e criptorquidia.

A patogénese da T21 parece estar associada a alterações da função e estrutura mitocondriais. O estudo de Valenti D e colaboradores investiga a origem da disfunção mitocondrial e explora uma potencial ligação entre disfunção mitocondrial e alterações da neurogénese na T21. Uma alteração no balanço entre os processos de fusão e fissão mitocondrial conduz a anomalias da cadeia respiratória mitocondrial, com alteração da função neuronal. No estudo foram testados efeitos de um inibidor seletivo da fragmentação mitocondrial em células neuronais do hipocampo de modelos animais, revelando efeitos neuroprotetores. Esta constatação abre caminho para perspetivas terapêuticas futuras.

### INTERVENÇÃO

Além do rastreio metabólico precoce, dada a prevalência de hipotireoidismo, deve avaliar-se a função tiroideia no período neonatal com parametrização dos valores de tiroxina total (T4) e de hormona estimulante da tiroide (TSH). Embora sem consenso, protagoniza-se reavaliação aos 6 e 12 meses de idade, e depois anualmente. Numa avaliação inicial deve avaliar-se ainda a autoimu-

TABELA 2. Comorbilidades mais frequentemente associadas às crianças com T21.

Comorbilidades associadas à Trissomia 21			Prevalência	
Patologia do foro de Otorrinolaringologia	Hipoacúsia	Condução (50%-70%)	75%	
		Neurosensorial		
	Apneia obstrutiva do sono		50%-79%	
	Otite média aguda (OMA)		50%-70%	
Otite média com efusão		38%-53% das OMAs		
Patologia do foro ocular	Erros de refração (50%)		60%	
	Estrabismo (44%)			
	Nistagmus (20%)			
	Catarata (15%)			
Anomalias cardíacas	congénitas	Defeito septo AV	50% dos RN	
		Persistência canal arterial		
		Tetralogia de Fallot com persistência canal arterial		
	Valvulopatias adquiridas (++) prolapso válvula mitral)		~50% dos adultos	
<i>Cor pulmonale</i>				
Hipodontia/Atraso da erupção dentária			23%	
Patologia gastrointestinal (> 75%)	Dificuldades alimentares			
	Obstipação			
	Refluxo gastroesofágico			
	Malformações congénitas			10%-12%
	Doença celíaca			5%-15%
	Doença de Hirschsprung			1%-2%
	Atrésias gastrointestinais			12%
Patologia hematológica	Anemia ferropénica		10%	
	Outras anemias		3%	
	Doença mieloproliferativa transitória neonatal		4%-10%	
	Policitemia e trombocitopenia neonatal			
	Leucemia		1%	
Patologia ortopédica	Displasia congénita da anca		6%	
	Instabilidade atlanto-axial		1%-2%	
	Subluxação da rótula			
	Esvástica			
	Metatarso varo			
	Pés planos			
	Necrose avascular da cabeça do fémur			
Patologia endócrina e metabólica	Patologia tiroideia (+ hipotireoidismo)		4%-54% (aumenta com a idade)	
	Diabetes <i>mellitus</i>			
	Obesidade			
	Infertilidade			
	Disfunção mitocondrial			
Disfunção imunitária	Infeções frequentes, nomeadamente respiratórias			
	Doenças autoimunes	artrite		
		vítiligo		
		<i>alopecia areata</i>		6%-8,9%
Patologia dermatológica	Xerose		70%	
	Hiperqueratose palmoplantar		40%-75%	
	Dermatite atópica		50%	
	Dermatite seborreica		31%	
Alterações neurológicas	Epilepsia (espasmos infantis)		1%-13% (2%-5%)	
Patologia psiquiátrica	Perturbações emocionais (ansiedade, depressão)			
	Perturbação bipolar			
	Demências (adulto)			
Patologia do neurodesenvolvimento	Perturbações do espectro do autismo			
	Perturbação de hiperatividade e défice de atenção			

nidade tiroideia, de forma a inferir sobre futura patologia tiroideia mesmo com T4 e TSH normais. Uma desaceleração linear da altura associada a aumento ponderal é um indicador sensível para hipotiroidismo, e este deve ser rastreado também sempre que se considerar oportuno.

O perfil lipídico deve ser determinado em momentos de avaliação de outros parâmetros analíticos, iniciando na primeira infância e com uma regularidade adequada a cada situação, dependendo da existência de valores iniciais alterados, IMC elevado ou outros fatores de risco para doença cardiovascular.

Em casos de hipercolesterolemia, devem implementar-se medidas dietéticas.

Na adolescência devem ser avaliadas disgenesias gonadais e ponderado doseamento de gonadotrofinas.

### 1.3 SUPLEMENTOS<sup>19,24-27</sup>

#### INFORMAÇÃO GERAL

Relativamente à suplementação nas crianças com T21, poucos são os consensos encontrados na literatura. Como exemplo, a administração de ácido fólico não está comprovada por não se encontrar benefício prático, embora estejam a decorrer estudos nesse sentido.

No entanto, sabe-se que o nível de micronutrientes é diferente em indivíduos com T21 e que o metabolismo anômalo de aminoácidos pode predispor os indivíduos a alterações comportamentais e neurológicas. Um dos elementos que tem sido foco de estudo é o zinco, cuja excreção parece estar aumentada na T21 e, como consequência, haver déficit de zinco nestes indivíduos, já descrito na literatura.

Estudos de fase II encontram-se a decorrer para apoiar a suplementação dietética com extrato de chá verde EGCG (*epigallocatechin-3-gallate*), com base na premissa de que este previne stresse oxidativo e déficit energético celular, ambos presentes na T21. De la Torre e colaboradores, através de estudos duplamente cegos, confirmaram melhoria em testes cognitivos após três meses de suplementação e demonstraram que quando este é suspenso os resultados obtidos regressam ao ponto inicial. Demonstraram também a ausência de efeitos adversos do EGCG, recomendando o seu uso entre os 16 e os 32 anos. Mais estudos são necessários para comprovar a eficácia desta suplementação e definir os seus efeitos a nível celular, nomeadamente ao nível de uma eventual toxicidade hepática.

Sabe-se que nos indivíduos com T21 há tendência a menor densidade óssea na vida adulta, podendo estar na sua etiopatogenia défices de cálcio e vitamina D.

#### INTERVENÇÃO

Ponderar monitorização do cálcio e vitamina D e eventual suplementação para minimizar a perda de massa óssea.

A suplementação com zinco, ácido fólico ou com EGCG, tem tido resultados discordantes na literatura. Não havendo evidência consensual sobre o tema, não se recomenda a sua administração por rotina.

## 2. PATOLOGIA CARDÍACA<sup>1,3,9,19,28</sup>

#### INFORMAÇÃO GERAL

As cardiopatias congénitas estão presentes em metade dos RN. As cardiopatias congénitas mais frequentes na T21 são defeito do septo auriculoventricular, defeito do septo ventricular, persistência do canal arterial e tetralogia de Fallot. O seu diagnóstico pré-natal através de ecocardiograma fetal é possível e desejável, de forma a planear antecipadamente as intervenções potencialmente necessárias durante e imediatamente após o nascimento.

Também as valvulopatias adquiridas atingem cerca de metade da população adulta com T21.

#### INTERVENÇÃO

Todos os RN com T21 devem ser avaliados por um cardiologista pediátrico para rastreio de cardiopatia congénita através de ecocardiograma, tendo ou não diagnóstico pré-natal, pois um exame físico normal não a exclui. Mesmo na ausência de anomalias cardíacas detetáveis é importante manter seguimento pelo risco acrescido de prolapso da válvula mitral e insuficiência aórtica com regurgitação. Assim, a vigilância ecocardiográfica deve reiniciar-se na adolescência, com consultas anuais ou a cada dois anos.

Consideram-se valores tensionais e de frequência cardíaca os mesmos dos indivíduos na mesma faixa etária. Em indivíduos com patologia cardíaca, de acordo com o tipo de cardiopatia, estabelecem-se diferentes abordagens. Em caso de necessidade de cirurgia cardíaca, os indivíduos com T21 têm mortalidade semelhante à da população geral, mas morbidade superior.

## 3. OTORRINOLARINGOLOGIA

### 3.1 AUDIÇÃO<sup>3,9,29-32</sup>

#### INFORMAÇÃO GERAL

A prevalência de otite média com efusão (OME) é alta em crianças com T21, motivando limiares auditivos nos audiogramas significativamente mais elevados. A presença de OME, sobretudo em idades mais precoces, causa sintomas auditivos difíceis de objetivar e vai influenciando negativamente o desenvolvimento da linguagem. Além disso, é frequente ocorrer presbiacusia

precoce, progressiva, a partir da segunda década de vida o que reduz a discriminação das palavras.

### INTERVENÇÃO

Os RN com T21, como os outros RN, devem ser submetidos ao rastreio auditivo neonatal universal (RANU), com avaliação auditiva por otoemissões acústicas (OEA) ao nascimento. Pode ainda ser ponderada a realização, em associação ou substituição das OEA, de potenciais evocados auditivos automáticos (PEAa). A repetição do exame escolhido é obrigatória nos casos em que a primeira esteja alterada pela imaturidade auditiva abaixo dos seis meses. Se persistem alterações a criança deve ser referenciada para consulta de otorrinolaringologia (ORL). A audição deve ser clinicamente avaliada, idealmente a cada seis meses até à idade pré-escolar e depois anualmente. A otoscopia deve realizar-se por rotina. Caso a membrana timpânica não seja claramente visualizada, pelos canais auditivos estreitos com frequente impactação obstrutiva por cerúmen, a criança deve ser avaliada em consulta de ORL.

Na eventualidade de diagnóstico de OME, o tratamento médico dirigido é essencial, com recurso a lavagens e corticoides nasais. Na OME crónica (superior a três meses) resistente ao tratamento médico recorre-se a cirurgia (miringotomia com colocação de tubos trans-timpânicos). Em alternativa, podem colocar-se próteses auditivas. Também a presbiacusia precoce requer amplificação protésica.

### 3.2 SÍNDROME DE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO<sup>33-35</sup>

#### INFORMAÇÃO GERAL

Na T21 há maior risco de síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) pelas alterações esqueléticas e dos tecidos moles que causam obstrução da via aérea superior. Estima-se que 60% das crianças com 4 anos sofre de SAOS, podendo afetar o crescimento e o desenvolvimento cognitivo, causar hipertensão pulmonar ou *cor pulmonale*.

TABELA 3. Algumas das indicações para acompanhamento das crianças com T21.

	Do nascimento ao 1º mês	Do 1º mês ao 1º ano	Do 1º ano aos 5 anos	Dos 5 aos 13 anos	Dos 13 aos 21 anos
Cariótipo*	X				
Somatometria	Em todas as consultas (com recurso a tabelas de percentis adequadas)				
CE de neurodesenvolvimento	X	X	Anualmente		
Ecocardiograma/CE de Cardiologia	X				Anualmente
Avaliação oftalmológica/CE de Oftalmologia	Reflexo vermelho	Referenciar a Oftalmologia	Anualmente	2/2 anos	3/3 anos
Avaliação auditiva/CE de ORL	RANU	Reavaliação aos 6 meses	6/6 meses	Anualmente	
CE de Odontopediatria		Pelos 2 meses	6/6 meses		
Hemograma	X	Anualmente			
TSH + T4 livre	Rastreio metabólico precoce	6-12 meses	Anualmente		
CE de Ortopedia			aos 3 anos**		
CE de Ginecologia/ ponderar contraceção				A partir da menarca	X
<b>Temas a abordar em todas as consultas:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Posicionamento cervical e sintomas de IAA</li> <li>• Sintomas de insuficiência cardíaca</li> <li>• Sintomas de doença celíaca</li> <li>• Sintomatologia associada ao SAOS</li> <li>• Medidas dietéticas/dificuldades alimentares</li> </ul>				
Se há diagnóstico pré-natal, pode-se logo fornecer informação sobre T21 e aconselhar sobre grupos de apoio	Orientar para grupos de apoio, para o Sistema Nacional de Intervenção Precoce (SNIPI) e prestações sociais	Iniciar pesquisa de sinais de mielopatia e doença celíaca	Avaliar alterações do comportamento (Escala <i>M-Chat</i> )	Pesquisar alterações cutâneas	Abordar envelhecimento precoce e transição para consulta de adultos

Legenda: CE: consulta externa; IAA: instabilidade atlanto-axial; SAOS: síndrome de apneia obstrutiva do sono; RANU: rastreio auditivo universal do recém-nascido  
 \* O cariótipo deve ser solicitado no 1º ano de vida ou em qualquer momento caso ainda não tenha sido realizado. \*\* A avaliação por Ortopedia deve ser solicitada aos 3 anos e posteriormente em qualquer idade, bem como a avaliação radiológica, caso haja sintomatologia (dor cervical, parestesias, fraqueza, torcicolo, alteração vesical e intestinal).

## INTERVENÇÃO

Pesquisa-se SAOS a partir do primeiro ano, sendo a polissonografia (PSG) e monitorização por pulsoximetria durante o sono recomendadas em crianças sintomáticas. A PSG permite orientar para cirurgia e prever potenciais complicações associadas no pós-operatório. Se persistência sintomática deve ser efetuada nova PSG e programada DISE (*drug-induced sleep endoscopy*) para despistar outras obstruções da via aérea.

## 4. PATOLOGIA OFTALMOLÓGICA<sup>9,36-39</sup>

### INFORMAÇÃO GERAL

As patologias oftalmológicas, como estrabismo, nistagmos ou cataratas, são mais frequentes nas crianças com T21. Também mais habitual nestas crianças é a incidência de erros de refração, que atinge 50% da população com T21 entre os 3 e os 5 anos de idade.

### INTERVENÇÃO

Além da pesquisa do reflexo vermelho, realizada por rotina em todos os RN, os RN com T21 devem ser submetidos a avaliação oftalmológica no período neonatal. Tal como nos lactentes em geral, uma obstrução do canal lacrimal não resolvida pelos 9-12 meses tem indicação cirúrgica.

As crianças com hipovisão devem ter avaliação anual enquanto as não afetadas são avaliadas anualmente até aos cinco anos, a cada dois anos até aos 13 anos e posteriormente a cada três anos.

## 5. PATOLOGIA GASTROENTEROLÓGICA<sup>3,9,19,40,41</sup>

### INFORMAÇÃO GERAL

Cerca de 75% dos RN com T21 têm alterações gastrointestinais, como anomalias congénitas ou dificuldades alimentares. As patologias gastrointestinais geralmente relacionam-se com atresia de segmentos do tubo digestivo.

Hipotonia, macroglossia e dificuldade de sucção dificultam a amamentação, comprometendo precocemente a evolução ponderal. Também o refluxo gastroesofágico prejudica o ganho ponderal nos lactentes. Ocorre sobretudo durante e após as mamadas, quer pelo menor tónus do esfíncter esofágico inferior quer pelo decúbito, e pode condicionar episódios de aspiração.

A obstipação é frequente nestes indivíduos, quer pelos hábitos alimentares quer pelo baixo tónus do tecido muscular do trato intestinal. No entanto, a obstipação na T21 também pode estar relacionada com patologias como o hipotiroidismo, a doença de Hirschsprung e a doença celíaca.

Como previamente mencionado, a população com T21 tem maior tendência a desenvolver patologias do foro autoimune, onde se inclui a doença celíaca. Esta caracteriza-se pela má absorção de glúten, por reação inflamatória que acarreta diminuição das vilosidades intestinais e consequente alteração das características das dejeções, distensão abdominal, astenia, irritabilidade ou má progressão ponderal.

Má evolução ponderal, distensão abdominal e obstipação devem motivar rastreio de doença celíaca e doença de Hirschsprung, sendo a última difícil de diagnosticar quando atinge um segmento curto.

### INTERVENÇÃO

Pela maior incidência de atresias gastrointestinais, no período neonatal avaliam-se sinais obstrutivos valorizando vômitos, irritabilidade e escassez ou ausência de trânsito intestinal. Em caso de imperfuração ou estenose anal a cirurgia é emergente.

Sintomas como tosse crónica ou pneumonias recorrentes podem indicar aspirações frequentes. Se a sintomatologia persiste, realizam-se estudos da função esofágica (pHmetria, impedância esofágica, estudo contrastado). A orientação precoce para consulta de especialidade é essencial.

Sempre que há sintomas sugestivos, a doença de Hirschsprung deve ser pesquisada através de radiologia e biópsia retal concomitantes.

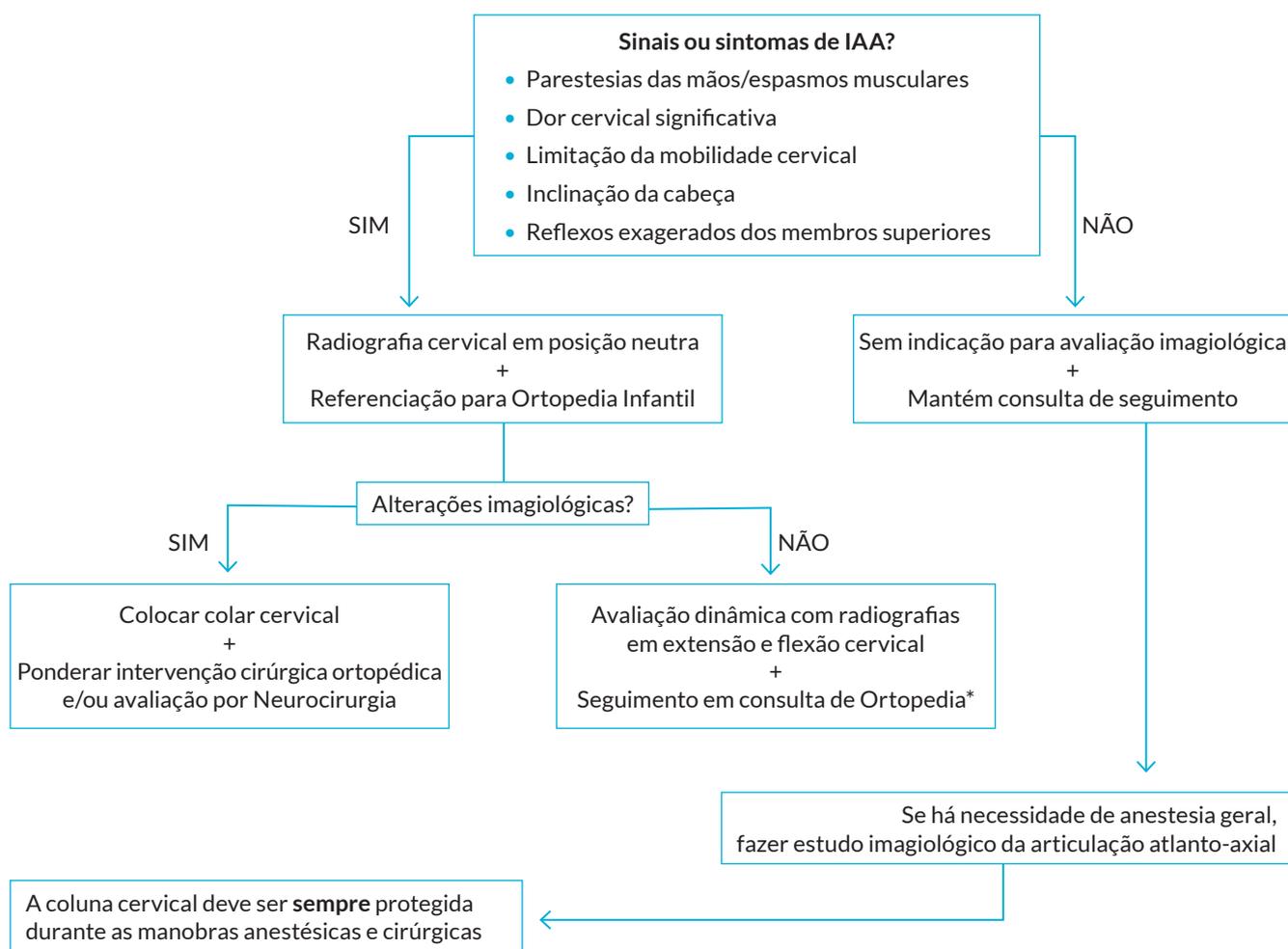
Nas crianças assintomáticas, o rastreio de doença celíaca realiza-se pelos três anos, repetindo-se regularmente. Alternativamente, a pesquisa inicial dos haplótipos DQ2 e DQ8 permite reduzir os rastreios em 60% caso sejam ambos negativos, excluindo em 99% o risco de doença. O rastreio seriado apenas nos doentes com um ou mais haplótipos positivos é considerado a estratégia com melhor custo-benefício. No caso de confirmação de doença celíaca, a evicção de glúten da dieta é mandatória. Nestes casos, aconselha-se o encaminhamento para consulta de nutrição para melhor orientação alimentar da criança e seus cuidadores.

Nos indivíduos com obstipação, após exclusão de causa patológica, pode ser ponderado em conjunto com os cuidadores o uso de laxantes adequados à situação.

## 6. PATOLOGIA HEMATOLÓGICA<sup>42-45</sup>

### INFORMAÇÃO GERAL

As crianças com T21 têm maior predisposição para patologia hematológica, que se pode iniciar logo no período neonatal. É frequente encontrar alterações hematológicas transitórias e de baixa gravidade clínica no RN, tais como trombocitopenia e neutropenia ligeiras ou



\* ponderar avaliação em consulta de Neuropediatria e/ou Neurocirurgia

**FIGURA 1.** Avaliação e orientação de eventual instabilidade atlanto-axial (IAA) na T21.

aumento do número de eritrócitos nucleados. Pequenas alterações displásicas das linhagens podem estar presentes, mas a patologia hematológica com maior relevância clínica é a doença mielodisplásica transitória (DMT), distúrbio praticamente exclusivo dos RN com T21 e que afeta cerca de 10%. Pode ocorrer no período fetal ou, majoritariamente, após o nascimento. A DMT é geralmente benigna e transitória resolvendo até ao 3º mês de vida. No entanto, em casos graves, pode ocorrer hidrôpsia, derrame pleural, pericárdico e ascite, insuficiência respiratória e disfunção hepática.

A leucemia aguda mieloblástica apresenta-se entre o primeiro e o quinto anos de vida, majoritariamente do subtipo megacariocítico, com sobrevida de aproximadamente 80%. A leucemia aguda linfoblástica apresenta-se entre os 3 e os 6 anos, geralmente associada a prognóstico desfavorável (60% - 70% de sobrevida). A T21 é a condição mais frequentemente associada a síndrome mielodisplásica na infância.

Além da patologia hemato-oncológica, é frequente exis-

tir anemia, geralmente associada a ferropenia, secundária ao regime alimentar. É ainda comum a existência de macrocitose eritrocitária.

### INTERVENÇÃO

O diagnóstico de DMT é estabelecido pela demonstração de blastos em circulação, com ou sem leucitose, trombocitopenia ou trombocitose. Esta exige vigilância apertada dado que, em cerca de 20% dos casos ocorrem complicações que requerem tratamento dirigido e têm prognóstico reservado. É essencial a avaliação especializada destes RN pelo potencial de transformação em leucemia em 20% - 30% (leucemia mieloide aguda, geralmente do subtipo leucemia megacariocítica aguda). Após a resolução da DMT, o hemograma deve ser avaliado a cada 3 meses até aos 3 anos e posteriormente cada 6 meses até aos 6 anos.

Recomenda-se, para todos os indivíduos com T21, realização de hemograma anual desde o primeiro ano até à adolescência, pelo risco de leucemia (1% a 2%) mielo ou linfoblástica.

Em casos de anemia, a suplementação com ferro deve ser considerada.

## 7. PATOLOGIA ORTOPÉDICA<sup>6,9,46-48</sup>

### INFORMAÇÃO GERAL

A instabilidade atlanto-axial (IAA) define-se por intervalo atlanto-dental superior a 4-5 mm. Sintomas sugestivos de lesão medular cervical são os indicadores clínicos mais importantes de IAA e o compromisso neurológico deve ser avaliado nas consultas. A ausência de sintomas na presença de IAA é frequente. No entanto, a maioria dos doentes com IAA que sofreram lesão grave da medula tinha sintomas neurológicos prévios. De notar que até aos três anos não há mineralização vertebral e desenvolvimento epifísario adequados à avaliação radiológica.

Não existe evidência que o desporto aumente mais o risco de lesão cervical nos indivíduos com T21 do que na população geral.

### INTERVENÇÃO

Dada a hipotonia dos RN com T21, devem ser realizados por rotina exames imagiológicos para despiste de displasia congénita das ancas pelo que se recomenda a ecografia das ancas pelas seis semanas de vida e orientação para consulta de Ortopedia Infantil, caso surjam alterações.

Relativamente à IAA, caso a criança seja sintomática, deve ser realizada radiografia cervical simples com incidência lateral em posição neutra e referenciada para Ortopedia Infantil e/ou Neurocirurgia. Caso não sejam aparentes alterações, realiza-se avaliação imagiológica dinâmica em extensão e flexão cervicais (Fig. 1). Mesmo crianças assintomáticas devem ser avaliadas em consulta de Ortopedia Infantil pelos 3 anos. Se apresentam IAA sintomática devem manter seguimento com avaliações neurológicas frequentes, pelo menos anuais, e devem evitar todo o tipo de atividade desportiva.

Indivíduos com T21 assintomáticos podem realizar atividade desportiva. Relativamente a desportos de impacto, como ginástica, indivíduos com T21 não devem ser excluídos, mas sim despistada IAA previamente. As normas seguidas para os atletas de alta competição são semelhantes à das restantes crianças, com foco na sintomatologia de IAA, devendo ser avaliado o controlo cefálico e o desenvolvimento da musculatura cervical antes da admissão à prática desportiva de alto rendimento.

Caso surjam alterações radiológicas, deve ser colocado colar cervical e ponderada cirurgia para estabilização. Se há sintomas de mielopatia sem alterações radiográficas, recomenda-se ressonância magnética cervical para avaliar eventual compressão medular. Em todos os casos

em que haja necessidade de anestesia geral, aconselha-se estudo imagiológico da articulação atlanto-axial para prevenir manobras potencialmente prejudiciais. Independentemente da existência de alterações sugestivas de IAA, deve proteger-se a coluna cervical durante as manobras anestésicas e cirúrgicas.

## 8. PROBLEMAS PSIQUIÁTRICOS E NEUROLÓGICOS<sup>3,4,6,49,50</sup>

### INFORMAÇÃO GERAL

Os distúrbios psiquiátricos mais frequentes incluem agressividade e comportamento de oposição. São também reconhecidas prevalências mais elevadas de perturbações emocionais (depressão, ansiedade) ou perturbação bipolar nos jovens com T21.

A epilepsia também é um problema comum na população com T21, afetando 2% - 13%. Os espasmos infantis (EI) ocorrerão em 2% - 5% das crianças com T21. Apesar da maior incidência, os EI na T21 não apresentam diferença na idade de incidência ou na resposta ao tratamento relativamente aos EI idiopáticos. No entanto, o risco de evolução para epilepsia é menor do que no caso dos EI idiopáticos.

### INTERVENÇÃO

Deve ser ponderada a prescrição de treino comportamental e intervenção farmacológica.

## 9. PROBLEMAS DERMATOLÓGICOS<sup>51</sup>

### INFORMAÇÃO GERAL

São problemas dermatológicos frequentes a xerose (70%), a hiperqueratose palmoplantar (40% - 75%), a dermatite atópica (50%) e a dermatite seborreica (31%), com maior risco de infeções bacterianas, fúngicas e ectoparasitoses. Há também propensão para desenvolver *alopecia areata* (6% - 8,9%), vitiligo e queilite angular.

### INTERVENÇÃO

Aconselha-se creme emoliente diário para prevenção da xerose cutânea, bem como vestuário adequado. A exposição solar deve ser limitada.

## 10. PERTURBAÇÕES DO NEURODESENVOLVIMENTO<sup>3,6,7,9,23,28,52-54</sup>

### INFORMAÇÃO GERAL

A hipotonia generalizada e precoce compromete sobretudo aquisições relacionadas com a motricidade grosseira. As crianças com T21 sentam-se em média aos 11 meses, gatinham pelos 17 meses e iniciam a marcha por volta dos 26 meses de idade, requerendo cerca do dobro

do tempo expectável para atingir estas etapas. Embora a sequência de aprendizagem da linguagem seja semelhante, o ritmo é consideravelmente mais lento, com a emissão da primeira palavra em média pelos 18 meses.

O compromisso cognitivo pode variar de leve a moderado.

Nos indivíduos com T21 as perturbações do espectro do autismo e a perturbação de hiperatividade e défice de atenção são frequentes.

## INTERVENÇÃO

As crianças com T21 devem manter seguimento regular em consulta de neurodesenvolvimento.

É importante acompanhar a evolução motora e intelectual das crianças e adolescentes com T21, bem como o seu comportamento adaptativo, ponderando a referência para diferentes apoios em cada etapa do seu desenvolvimento. A intervenção terapêutica deve iniciar-se no primeiro ano de vida, com referência a fisioterapia, terapia ocupacional e terapia da fala, adaptando estes apoios a cada caso. É essencial que o plano de intervenção seja precocemente orientado por uma equipa multidisciplinar. A capacitação dos cuidadores deve começar desde o momento do diagnóstico para que participem na implementação de terapias, através de grupos de apoio e assistência de profissionais de saúde. A promoção de atividades terapêuticas e lúdicas em família beneficia a criança e os seus cuidadores.

Novas terapêuticas não farmacológicas vêm sendo apontadas como promissoras na melhoria do desenvolvimento cognitivo das crianças com T21 como é o caso do EGCG encontrado no extrato de chá verde, acima descrito. O seu efeito nos processos cognitivos parece relacionar-se com a redução do stresse oxidativo e do défice energético celular. Esta constatação tem criado novas possibilidades de intervenção terapêutica. Novas perspetivas de tratamentos neurocognitivos surgem também associadas a programas de treino cognitivo e estimulação cerebral não invasiva.

## 11. SAÚDE ORAL E PATOLOGIA PERIODONTAL<sup>55-64</sup>

### INFORMAÇÃO GERAL

De acordo com a literatura, a doença periodontal tem uma incidência mais elevada entre as crianças com T21, por alterações da flora comensal, crescimento anómalo dos dentes, fraca higiene oral e imunodeficiência. No entanto, num estudo português, as crianças com T21 revelaram incidência de cáries significativamente mais baixa que os seus irmãos.

Em termos anatómicos, é frequente estas crianças apresentarem subdesenvolvimento de regiões da face, geralmente do andar médio.

A avaliação em consulta deve ser repetida a cada seis meses, de modo a vigiar os aspetos dos tecidos moles e duros e avaliar a oclusão entre as arcadas dentárias e o crescimento da face, em especial o andar médio, normalmente subdesenvolvido. É essencial verificar se existe compressão com apinhamento e/ou mordidas cruzadas, bem como a sua correção atempada com diferentes terapêuticas cirúrgicas. A respiração nasal das crianças com T21 melhora significativamente com expansor maxilar, pelo aumento do volume nasal.

É importante identificar lesões persistentes na cavidade oral e gengivorragias espontâneas, pois podem ser os primeiros sinais de doença hematológica. Importa também sinalizar o atraso na erupção dentária superior a seis meses, pela sua associação com hipotireoidismo.

## INTERVENÇÃO

A primeira consulta de Odontopediatria/Estomatologia/Medicina Dentária deve ser realizada pelos dois meses, para iniciar programa de estimulação e ponderar elementos auxiliares intraorais.

É essencial adotar medidas preventivas das cáries. A escovagem com pasta dentífrica fluoretada constitui a opção consensual. Recomendam-se pastas com dosagem de flúor entre 1000 e 1500 ppm. Para evitar a fluorose a quantidade de pasta não deve exceder o tamanho de um grão de arroz. A partir dos três anos a dose aumenta até ao tamanho da unha do quinto dedo da mão da criança. Crianças autónomas na escovagem, podem fazer bochechos com solução fluoretada. Os selantes são recomendados. Estes são eficazes na prevenção de cáries em superfícies rugosas, enquanto o flúor protege as lisas.

De forma a melhorar sucção, salivacção e mastigação, foi desenvolvida a placa de Castillo-Morales, que consiste numa placa acrílica com acessórios que estimulam diferentes áreas da língua, bochechas e lábios, despertando reflexos e modificando os músculos. São igualmente úteis para auxiliar a ventilação adequada reduzindo infeções respiratórias, melhorar distúrbios do sono e o bruxismo prevalente em crianças com T21. Também auxiliam a linguagem e são fator de integração social, pois após 12 meses de utilização, a protusão lingual destas crianças reduz significativamente. Pelo receio de que as crianças se engasgassem, foi desenvolvido um modelo modificado, com formato de chupeta que permite maior segurança, maior tempo de utilização e melhor aceitação social, com resultados relativos à protrusão lingual e ao tempo de boca fechada ainda mais favoráveis. Deve ser

usada dos dois meses aos dois anos, sendo inicialmente usada por um curto período de tempo (cinco a dez minutos, duas vezes por dia) e, à medida que a criança se vai adaptando, por períodos de uma hora, três vezes por dia, como uma chupeta normal.

## 12. SEXUALIDADE E ADOLESCÊNCIA<sup>9</sup>

### INFORMAÇÃO GERAL

Os adolescentes com T21 passam pela puberdade da mesma forma que os restantes indivíduos, embora o pico de crescimento pubertário se inicie mais cedo nas crianças com T21 (idade média: 9,5 anos nas raparigas; 11 anos nos rapazes). Nos indivíduos do sexo masculino o risco de infertilidade é superior ao da população geral.

### INTERVENÇÃO

A sexualidade deve ser discutida com os adolescentes, em particular menstruação e doenças sexualmente transmissíveis, de forma adequada à sua compreensão e ajustada às suas vivências. As adolescentes do sexo feminino com T21 devem ser avaliadas em consulta de ginecologia anual após a menarca e deve ser ponderada a introdução de método contraceptivo, eventualmente com indução de amenorreia.

## 13. VACINAÇÃO<sup>9,65,66</sup>

### INFORMAÇÃO GERAL

Além de vulnerabilidade a infeções do trato respiratório superior, as crianças com T21 apresentam risco 12 vezes superior de desenvolver pneumonia, pelo comprometimento imunológico e risco de aspiração associado à hipotonia.

### INTERVENÇÃO

De acordo com a Direção Geral de Saúde, as crianças com T21 devem ser vacinadas com uma dose da vacina polissacárida de 23 valências contra o *Streptococcus pneumoniae* (Pn23) a partir dos dois anos. Se nascidos antes de 2015, a vacina polissacárida conjugada de 13 valências contra o *Streptococcus pneumoniae* (Pn13) está recomendada. Os esquemas de vacinação com Pn13 variam de acordo com idade e vacinas administradas previamente. A Pn23 idealmente administra-se 6-12 meses após a última dose de Pn13. A vacina da gripe é recomendada a partir dos 6 meses de idade, sendo gratuita.

A prevenção da infeção por vírus sincicial respiratório (VSR) é indicada em situações específicas. Crianças com T21 e antecedentes de prematuridade, cardiopatias, necessidade de oxigenoterapia ou imunodeficiências, beneficiam de injeção mensal de palivizumab nos primeiros dois anos de vida, durante o inverno.

As vacinas não mencionadas devem seguir o mesmo plano, doses de administração e aconselhamento, que na população geral. Os lisados polibacterianos liofilizados podem ser utilizados, embora sejam necessários mais estudos para comprovar a sua eficácia.

## 14. PARTICULARIDADES DA METABOLIZAÇÃO FARMACOLÓGICA<sup>67</sup>

Os indivíduos com T21 têm hipersensibilidades medicamentosas por deficiências enzimáticas, défice de ácido fólico e hipersensibilidade à atropina e seus análogos, ao metotrexato e às sulfonamidas.

O efeito anti-colinérgico da atropina traduz-se fisiológica e clinicamente pela libertação adrenérgica. Esta aumenta o desequilíbrio acetilcolina/adrenalina produzindo várias reações adversas, como boca seca, turvação visual, convulsões e coma. A escopolamina deprime o sistema nervoso central destas crianças, causando confusão mental, alucinações e convulsões, ou com reação paradoxal de hiperexcitabilidade. O extrato de beladona, presente em medicamentos anti-espasmódicos a anti-tússicos de venda livre, provoca reações adversas semelhantes à atropina. Os anti-histamínicos também têm efeitos anti-colinérgicos, como xerostomia, taquicardia e distermia, devendo usar-se nas doses mínimas. Os melhores são ebastina, cetotifeno, loratadina e desloratadina.

O brometo de ipratrópio é desaconselhado em crianças com T21 por provocar distúrbio da acomodação visual, boca seca e taquicardia.

O metotrexato é antagonista do ácido fólico, requerendo ajuste individual e suplementação com ácido fólico, além de controlo hematológico rigoroso.

O enxofre está contraindicado pela alteração da sua via de eliminação. Após absorção percutânea permanece na corrente sanguínea causando efeitos de toxicidade ainda não totalmente esclarecidos.

## 15. ALGUNS DOS GRUPOS DE APOIO DISPONÍVEIS EM PORTUGAL

Síte de internet	Contactos
<b>PAIS 21</b>	
<a href="https://pais21.pt/">https://pais21.pt/</a>	Telefone: +351 912 823 388 E-mail: info@pais21.pt
<b>APPT21</b>	
<a href="http://www.appt21.org.pt">www.appt21.org.pt</a>	Telefone: +351 925 990 543 E-mail: pmarques@appt21.org.pt
<b>Grupos regionais</b>	
Coimbra: Olhar 21   Barcelos: Amar 21 Viseu: Avispt21   Faro: Apatris21	

## CONCLUSÃO

Através de abordagens preventivas é possível maximizar a qualidade dos cuidados de saúde prestados à população pediátrica com T21. A melhoria do desenvolvimento destas crianças vai-se refletir em aspetos da sua saúde física e mental, no seu bem-estar geral e na sua integração na sociedade. A transição para os cuidados médicos de adultos pode ser feita em diferentes idades, sendo frequentemente considerada pelos 18 anos. Para que o processo de transição seja adaptativo, é importante garantir a adesão do adolescente e seus cuidadores, bem como a orientação holística que os “novos” médicos deverão manter. Esta transição deve ser proposta quando se considerar conveniente, não imposta. Será necessário mudar e adaptar alguns dos conceitos no seguimento destes indivíduos, nomeadamente considerando aspetos de reprodução e envelhecimento precoce. Nesse sentido, é importante garantir, aquando da proposta de transição para cuidados de adultos, serviços de saúde adequados ao nível de desenvolvimento do jovem, de forma a que sejam proporcionados de forma ininterrupta até à idade adulta. Deve ser um processo dinâmico, flexível e personalizado.

Acreditamos que, através de uma intervenção precoce e multidisciplinar, com envolvimento dos cuidadores a esperança média de vida continue a aumentar, em paralelo com a melhoria da qualidade de vida experienciada em todas as idades.

**CONFLITOS DE INTERESSE:** Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

**FONTES DE FINANCIAMENTO:** Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

**PROVENIÊNCIA E REVISÃO POR PARES:** Não comissionado; revisão externa por pares.

**CONFLICTS OF INTEREST:** The authors declare that they have no conflicts of interest.

**FINANCIAL SUPPORT:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

**PROVENANCE AND PEER REVIEW:** Not commissioned; externally peer reviewed.

## REFERÊNCIAS

1. ReferênciasHobson-Rohrer WL, Samson-Fang L. Down Syndrome. *Pediatrics in Review* 2013;34:573.
2. Recognising Down's syndrome. In: Small M, Benite C, Currie A, Browning M, Bu'Lock M, Gumber R, et al. *Care Pathway for Children with Down's syndrome – birth to adulthood*. Leicester, Leicestershire and Rutland – Hospital and Community Services. 2013. [acedido Nov 2018] Disponível em: <http://www.leicspart.nhs.uk/Library/CombinedcarepathwayforDSCBeniteV224052016.pdf>.
3. Dados da associação Pais21. [acedido Nov 2018] Disponível em: <https://pais21.pt/>.
4. Weijerman ME, Winteer JP. Clinical practice – The care of children with Down syndrome. *Eur J Pediatr*. 2010;169:1445-52.
5. Tempiski PZ, Miyahara KL, Almeida MD, Olivera RB, Oyakawa A, Battistella LR. Protocolo de cuidado à saúde da pessoa com Síndrome de Down – IMREA/HCFMUSP. *Acta Fisiatr*. 2011;18:175-86. doi: 10.5935/0104-7795.20110003.
6. Tracy J. Australians with Down Syndrome. *Aust Fam Physician*. 2011;40:177-256.
7. Allyse M, Minear MA, Berson E, Sridhar, SRote M, Hung A, et al. Non-invasive prenatal testing: a review of international implementation and challenges. *Int J Womens Health*. 2015; 7:113–26. doi: 10.2147/IJWH.S67124.
8. Hall B. Mongolism in newborn infants. An examination of the criteria for recognition and some speculations on the pathogenic activity of the chromosomal abnormality. *Clin Pediatr*. 1966; 5:4-12.
9. Bull MJ, Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics*. 2011;128:393-406. doi: 10.1542/peds.2011-1605.
10. Glasson EJ, Sullivan SG, Hussain R, Petterson BA, Montgomery PD, Bittles AH. The changing survival profile of people with Down's syndrome: implications for genetic counseling. *Clin Gen*. 2002; 62:390-3.
11. Zemel BS, Pipan M, Stallings VA, Hall W, Schadt K, Freedman DS et al. Growth charts for Children with Down syndrome in the United States. *Pediatrics*. 2015;136:e1204-11. doi: 10.1542/peds.2015-1652.
12. Hatch-Stein JA, Zemel BS, Prasad D, Kalkwarf HJ, Pipan M, Magge SN et al. Body composition and BMI growth charts in children with Down syndrome. *Pediatrics*. 2016;138:e20160541. doi: 10.1542/peds.2016-0541.
13. Allison DB, Gomez JE, Heshka S, Babbitt RL, Geliebter A, Kreibich K et al. Decreased resting metabolic rate among persons with Down Syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995;19:858-61.
14. Basil JS, Santoro SL, Martin LJ, Healy KW, Chini BA, Saal HM. Retrospective study of obesity in children with Down syndrome. *J Pediatr*. 2016;173:143-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.02.046.
15. Luke A, Sutton M, Schoeller DA, Roizan NJ. Nutrient intake and obesity in prepubescent children with Down syndrome. *J Am Diet Assoc*. 1996;96:1262-7.
16. Zubillaga P, Garrido A, Mugica I, Ansa J, Zabalza R, Emparanza JI. Effect of vitamin D and calcium supplementation on bone turnover in institutionalized adults with Down's Syndrome. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60:605-9.
17. Erlichman I, Mimouni FB, Erlichman M, Schimmel MS. Thyroxine-Based Screening for Congenital Hypothyroidism in Neonates with Down Syndrome. *J Pediatr*, 2016;173:165-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.02.039.
18. Barbetti F, Ghizzoni L, Guaraldi F. *Diabetes Associated with Single Gene Defects and Chromosomal Abnormalities*. Front Diabetes. Basel: Karger; 2017.
19. Informação da National Down Syndrome Society (EUA) [acedido Nov 2018] Disponível em: <https://www.ndss.org>.
20. Van Vliet G. How often should we screen children with Down's syndrome for Hypothyroidism? *Arch Dis Child*. 2005; 90:557.
21. Valenti D, Rossi L, Marzulli D, Bellomo F, De Rasmio D, Signorile A, et al. Inhibition of Drp1-mediated mitochondrial fission improves mitochondrial dynamics and bioenergetics stimulating neurogenesis in hippocampal progenitor cells from a Down syndrome mouse model. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017;1863:3117-27. doi: 10.1016/j.bbdis.2017.09.014.

22. Tian L, Padella L, Santoro L, Carnevali P, Principi F, Brugè F, et al. Prolonged coenzyme Q10 treatment in Down syndrome patients: effect on DNA oxidation. *Neurobiol Aging*. 2012;33:626.e1-8. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.03.025.
23. De la Torre, De Sola S, Pons M, Duchon A, de Lagran MM, Farré M, et al. Epigallocatechin-3-gallate, a DYRK1A inhibitor, rescues cognitive deficits in Down syndrome mouse models and in humans. *Mol Nutr Food Res*. 2014;58:278-88. doi: 10.1002/mnfr.201300325.
24. Ellis JM, Tan HK, Gilbert RE, Muller DP, Henley W, Moy R, et al. Supplementation with antioxidants and folic acid for children with Down's syndrome: randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;336:594-7. doi: 10.1136/bmj.39465.544028.AE.
25. Saghadzadeh A, Mahmoudi M, Ashkezari AD, Rezaie NO, Rezaei N. Systematic review and meta-analysis shows a specific micronutrient profile in people with Down Syndrome: Lower blood calcium, selenium and zinc, higher red blood cell copper and zinc, and higher salivary calcium and sodium. *PLoS One*. 2017; 12: e0175437. doi: 10.1371/journal.pone.0175437.
26. Romano C, Pettinato R, Ragusa L, Barone C, Alberti A, Failla P. Is there a relationship between zinc and the peculiar comorbidities of Down syndrome? *Downs Syndr Res Pract*. 2002;8:25-8.
27. De la Torre R, Sola S, Hernandez G, Farré M, Pujol J, Rodriguez J, et al. Safety and efficacy of cognitive training plus epigallocatechin-3-gallate in young adults with Down's syndrome (TES-DAD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016; 15: 801-10.
28. Fudge JC, Li S, Jaggars J, O'Brien SM, Peterson ED, Jacobs JP, et al. Congenital heart surgery outcomes in Down syndrome: analysis of a national clinical database. *Pediatrics*. 2010;126:315-22. doi: 10.1542/peds.2009-3245.
29. Austeng ME, Akre H, Overland B, Abdelnorr M, Falkenberg ES, Kvaerner KJ. Otitis media with effusion in children with in Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77:1329-32. doi: 10.1016/j.ijporl.2013.05.027.
30. Maris M, Wojciechowski M, Van de Heyning P, Boudewyns A. A cross-sectional analysis of otitis media with effusion in children with Down syndrome. *Eur J Pediatr*. 2014;173:1319-25. doi: 10.1007/s00431-014-2323-5.
31. Motta da Cruz AL, Alvarenga AS, Soares E, Caba EG, Castro F, Saraiva J, et al. Grupo de Rastreamento e Intervenção da Surdez Infantil. Recomendações para o Rastreamento Auditivo Neonatal Universal. *Acta Pediatr Port*. 2007;38:209-14.
32. Daniel M, Kamani T, El-Shunnar S, Jaber MC, Harrison A, Yalamanchill S, et al. National Institute for Clinical Excellence guidelines on the surgical management of otitis media with effusion: Are they being followed, and have they changed practice? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77:54-8. doi: 10.1016/j.ijporl.2012.09.029.
33. Obstructive Sleep Apnea and Down Syndrome [acedido Out 2017] Disponível em: <http://www.ndss.org/Resources/Health-Care/Associated-Conditions/Obstructive-Sleep-Apnea-Down-Syndrome>.
34. Friedman NR, Ruiz AG, Gao D, Ingram DG. Accuracy of parental perception of nighttime breathing in children with Down syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;158:364-7. doi: 10.1177/0194599817726286.
35. Merrill SW, Nichols CD, Grigg-Damberger MM, Marcus CL, Witmans MB, Kirk VG, et al. Executive summary of respiratory indications for polysomnography in children: an evidence-based review. *Sleep*. 2011;34:389-98.
36. Cunha RP, Moreira JB. Ocular findings in Down's syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1996;122:236-44.
37. Nadal L, Adarsh, Srivastava V, Nithisha TM, Shivakumar M, Yadav G. Ocular Manifestations in Down's Syndrome. *Int J Contemp Med Res*. 2016;3:2454-7379.
38. Branka SK. Ocular abnormalities and systemic disease in Down syndrome. *Strabismus*. 2012;20:74-7. doi: 10.3109/09273972.2012.680234.
39. Creavin AL, Brown RD. Ophthalmic assessment of children with Down Syndrome: Is England doing its bit? *Strabismus*. 2010;18:142-5. doi: 10.3109/09273972.2010.529232.
40. Wouters J, Weijerman ME, van Furth AM, Schreurs MW, Crusius JB, von Blomberg BM et al. Prospective human leukocyte antigen, endomysium immunoglobulin A antibodies, and transglutaminase antibodies testing for celiac disease in children with Down syndrome. *J Pediatr*. 2009;154:239-42. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.08.007.
41. Cszmadia CG, Mearin ML, Oren A, Kromhout A, Crusius JBA, von Blomberg BM, et al. Accuracy and cost-effectiveness of a new strategy to screen for celiac disease in children with Down syndrome. *J Pediatr*. 2000;137:756-61. doi: 10.1067/mpd.2000.110421.
42. James R, Kinsey S. Haematological disorders in Down syndrome. *Paediatr Child Health*. 2009; 19:377-80. doi: 10.1016/j.paed.2009.04.006.
43. Dixon N, Kishnani PS, Zimmerman S. Clinical manifestations of hematologic and oncologic disorders in patients with Down syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2006;15:142C:149-57.
44. Webb D, Roberts I, Vyas P. Haematology of Down syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92:F503-7.
45. Choi J K. Hematopoietic disorders in Down syndrome. *Int J Clin Exp Pathol*. 2008;1:387-95.
46. Down Syndrome Medical Interest Group (DSMIG UK). Cervical Spine Disorders: Craniovertebral Instability. Cervical spine. Revision March 2012. [acedido Out 2018] Disponível em: <https://www.dsmig.org.uk/wp-content/uploads/2015/09/CSI-revision-final-2012.pdf>.
47. British Gymnastics. Atlanto-Axial Instability – information pack 2018. [acedido Out 2018] Disponível em: [www.m:ível em: www.downs-syndrome.org.uk](http://www.m:ível em: www.downs-syndrome.org.uk).
48. Committee on Sports Medicine and Fitness - American Academy of Pediatrics. Atlantoaxial instability in Down syndrome: subject review. *Pediatrics*. 1995; 96:151-3.
49. Goldberg-Stern, H., Strawsburg, R.H., Patterson, B., Hickey, F., Bare, M., Gadoth, N. et al. Seizure frequency and characteristics in children with Down syndrome. *Brain Dev*. 2001; 23: 375-8.
50. Beatty CW, Wrede JE, Blume HK. Diagnosis, treatment, and outcomes of infantile spasms in the Trisomy 21 population. *Seizure*. 2017;45:184-8. doi: 10.1016/j.seizure.2016.12.016
51. Janniger CK. Dermatologic Manifestations of Down Syndrome. *Medscape*. [acedido Dez 2017] Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/1113071-overview>.
52. Pinto M, Neves J, Palha M, Bicho M. Novas perspectivas de tratamentos neurocognitivos surgem associadas a Programas de Treino Cognitivo e Estimulação cerebral não invasiva. *Down Syndr Res Pract*. 2002; 8:79-82.
53. Edgin JO, Clark CA, Massand E, Karmiloff-Smith A. Building an adaptive brain across development: targets for neuro-rehabilitation must begin in infancy. *Front Behav Neurosci*. 2015;9:232. doi: 10.3389/fnbeh.2015.00232.
54. Bartesaghi R, Haydar TF, Delabar JM, Dierssen M, Martínez-Cue C, Bianchi DW. New perspectives for the rescue of cognitive disability in Down syndrome. *J Neurosci*. 2015; 35:13843-52. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2775-15.2015.

55. Areias C, Maia B, Macho V, Norton A, Macedo P, Andrade D. Oral health in Down Syndrome. In: Subrata D, editor. *Health Problems in Down Syndrome*. Lexington: InTech; 2015. p.45-68
56. Areias C, Macho V, Frias-Bulhosa J, Guimarães H, Andrade DC. Saúde oral em Pediatria. *Acta Pediatr Port*. 2009;40:126-32.
57. Andrade DC. Trissomia 21 - Estudo DentoMaxiloFacial - Protrusão Lingual e Placas Palatinas na Infância. Porto: Universidade do Porto; 2000.
58. Kusters MA, Verstegen RH, Gemen EF, de Vries E. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review. *Clin Exp Immunol*. 2009;156:189-93. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.03890.x.
59. Macho V, Palha M, Macedo P, Ribeiro O, Andrade DC. Comparative study between dental caries prevalence of Down syndrome children and their siblings. *Spec Care Dentist*. 2013;33:2-7. doi: 10.1111/j.1754-4505.2012.00297.x.
60. Areias C, Pereira M, Bonecker M, Guedes-Pinto AC, Andrade DC. Prevenção da Cárie em Odontopediatria. In: Andrade DC, Guedes-Pinto AC, editores. *Textos Escolhidos de Odontopediatria*. Porto: Universidade Porto Edições; 2017. p.209-28.
61. Andrade DC, Tavares P, Rebelo P, Palha M, Tavares M. Placa Modificada Para Tratamento de Hipotonia Oro-Muscular em Crianças com Idade Compreendida Entre os 2 Meses e os 2 Anos. *Ortodontia*. 1998;3:111-7.
62. Moura CP, Vales F, Andrade D, Cunha LM, Barros H, Puschel SM, Clemente MP. Rapid maxillary expansion and nasal patency in children with Down syndrome. *Rhinology*. 2005;43:138-42.
63. Ciamponi AL, Macho V, Norton A, Palha M, Macedo P, Andrade DC. Pacientes com necessidades especiais. In: Andrade DC, Guedes-Pinto AC, editores. *Textos Escolhidos de Odontopediatria*. Porto: Universidade Porto Edições; 2017. p.571-98.
64. Lameiro D, Pinto M, Andrade DC, Mendes FM, Guedes-Pinto AC. Doenças gengivais e periodontais na criança e no adolescente. In: Andrade DC, Guedes-Pinto AC, editores. *Textos Escolhidos de Odontopediatria*. Porto: Universidade Porto Edições; 2017. p.321-52.
65. Vacinação contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* de grupos com risco acrescido para doença invasiva pneumocócica (DIP). Direção Geral de Saúde 017/2017. [acedido Dez 2017] Disponível em: <https://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/programa-nacional-de-vacinacao/normas-e-orientacoes.aspx>
66. Marder L. Immunisation. Protecting people with Down's syndrome against infection. *DSA J*. 2014; 129:13-5.
67. The United States Pharmacopoeial Convention. USP DI - Drug information for the health care professional. 26th ed. Rockville; USPC; 2005.