

FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ

LUCAS BOUTROS SATER

MARCOS VINICIUS CRUZ WALTRICK

**INVESTIGAÇÃO DE ALERGIAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
COM SÍNDROME DE DOWN**

CURITIBA - PR

2020

LUCAS BOUTROS SATER

MARCOS VINICIUS CRUZ WALTRICK

**INVESTIGAÇÃO DE ALERGIAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
COM SÍNDROME DE DOWN**

Projeto de pesquisa para Trabalho de Conclusão de curso (TCC) de graduação Em Medicina da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Renato Nisihara.

CURITIBA - PR

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Biblioteca da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná)

S253 Sater, Lucas Boutros.

Investigação de alergias em crianças e adolescentes com síndrome de
down / Lucas Boutros Sater, Marcos Vinicius Cruz Waltrick. —
Curitiba, 2020.

Orientador: Prof. Dr. Renato Nisihara.

Trabalho de Conclusão de Curso – Instituto Presbiteriano

Mackenzie,

Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curso de Medicina, 2020.

1. Síndrome de Down. 2. Alergia. I. Waltrick, Marcos Vinicius Cruz.
II. Título.

CDD

616.97

AGRADECIMENTOS

Agradecemos especialmente à Dra. Nanci Palmieri de Oliveira, da Associação Reviver Down – Curitiba, cujo apoio e disponibilidade tornaram possível a execução desta pesquisa.

Ao nosso orientador, Prof. Dr. Renato Mitsunori Nisihara, nosso sincero agradecimento pela parceria, incentivo e orientação a este projeto.

À Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná pela oportunidade que nos foi concedida.

Aos nossos familiares e amigos, pelo apoio durante toda a realização deste trabalho.

"Down, se fosse com quem amo?

O que eu espero de todos,
é respeito e tolerância,
sou assim desde criança, porque,
todos somos iguais,
mas com suas diferenças,
me acho muito normal,
e não quero ser tratado,
por retardado mental,
pois, nunca fiquei zangado,
por ser o meu, cromossomo..."

Colares Filho

RESUMO

Introdução: Alterações imunológicas são presentes em indivíduos com Síndrome de Down, as quais, dentre muitas implicações, determinam uma diferente prevalência de alergias nessa população. **Objetivos:** Identificar a prevalência de asma, rinite alérgica e dermatite atópica em crianças e adolescentes com Síndrome de Down (SD), em comparativo com crianças e adolescentes não Down. **Metodologia:** Foram analisados prontuários de crianças e adolescentes com idade entre 1 e 16 anos, coletados do ambulatório de Associação Reviver Down e do consultório de uma profissional referência no atendimento à crianças e adolescentes SD. Foram coletados os seguintes dados: idade, sexo, etnia, amamentação, prematuridade ao nascimento, presença de síndrome de Down, presença de alergias (asma, rinite alérgica e dermatite atópica), uso de medicamentos e demais comorbidades atuais ou anteriores (caso haja). **Resultados:** Foram estudados 300 casos, sendo 150 SD e 150 do grupo controle, pareados em sexo e idade. Em ambos os grupos predominou o sexo masculino, e a mediana de idade foi de 5 anos. A prematuridade e a não amamentação foram mais prevalentes no grupo SD, cujos percentuais foram de 26,7% e 17,4% respectivamente, em contraste aos do grupo controle (11,4% e 7%), representando uma diferença significativa tanto da prematuridade ($p=0,0004$) quanto da não amamentação ($p=0,0007$). Além disso, a presença de atopias gerais no grupo SD (64,6%), em relação ao grupo controle (29,3%), também mostrou diferença significativa ($p<0,0001$). Da mesma forma, a rinite alérgica no grupo SD (49,3%), em comparação ao grupo controle (12,6%), apresentou diferença significativa ($p<0,0001$). Em contrapartida, tanto a asma quanto a dermatite atópica não mostraram diferença significativa entre os grupos. Em torno de 87,5% dos pacientes SD com asma apresentou hipotonia. No grupo controle, nenhum paciente teve asma antes dos 11 meses, ao passo que no grupo SD 50% teve asma antes dos 12 meses. **Conclusão:** O grupo SD apresentou prevalência de alergias significativamente superior em comparação ao grupo controle. Esta diferença é verificada especialmente pela rinite alérgica, única das alergias que mostrou diferença significativa.

Palavras-chave: síndrome de Down. Alergias.

ABSTRACT

Introduction: Immunological alterations are present in individuals with Down syndrome, which, among many implications, determine a different allergy prevalence in these population. **Objective:** Identify the prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in children and adolescents with down syndrome, in comparison with non-Down syndrome children and adolescents. **Methods:** Retrospective study based on data from the medical record of children and adolescents with Down syndrome between 1 and 16 years old, collected in the ambulatory of the Associação Reviver Down and in a clinic of a professional of reference in the attention to Down syndrome children and adolescents. The following data were collected: age, sex, ethnicity, breastfeeding, prematurity, Down syndrome presence, allergy presence (asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis), medication use and comorbidities (currently or presently). **Results:** 300 cases were included, 150 Down syndrome and 150 of the control group, of the same sex and age. In both groups males predominated and the median of age was 5 years old. The prematurity and the lack of breastfeeding were more prevalent in the Down syndrome group, whose percentuals were 26,7% and 17,4%, respectively, in comparison to the control group (11,4% and 7%), representing a significant difference both in prematurity ($p = 0,0004$) and in breastfeeding ($p = 0,0007$). The presence of atopies in general in the DS group (64,6%), in comparison to the control group (29,3%), showed significant difference ($p < 0,0001$). Allergic rhinitis in the Down syndrome group (49,3%), in comparison to the control group (12,6%), also, showed significant difference ($p < 0,0001$). In contrast, asthma and atopic dermatitis **didn't** show significant difference. Around 87,5% of the DS patients with asthma presented hypotonia. In the control group, neither of the patients had asthma before **11 months old**, in contrast, 50% of the DS group had asthma before **12 months old**. **Conclusion:** The DS group presented an allergy prevalence significantly superior when compared to the control group. This difference is observed especially in allergic rhinitis, the only one of the allergies that showed a significant difference.

Keywords: Down syndrome. Allergies.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

SD = Síndrome de Down.

DA = Dermatite Atópica.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – DADOS DEMOGRÁFICOS COMPARADOS.

TABELA 2 – DADOS DEMOGRÁFICOS E VALORES DE P.

TABELA 3 – DADOS CLÍNICOS COMPARADOS.

TABELA 4 – DADOS CLÍNICOS E VALORES DE P.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	14
2.1. OBJETIVO GERAL	14
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3. MÉTODOS	15
4.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	15
4.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	15
4.3. METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS	16
4. RESULTADOS	17
4.1. DADOS DEMOGRÁFICOS COMPARADOS	17
4.2. DADOS CLÍNICOS COMPARADOS	18
5. DISCUSSAO	20
6. CONCLUSÃO	23
7. REFERÊNCIAS	24
8. ANEXOS	28

1. INTRODUÇÃO

Trissomia do cromossomo 21 ou síndrome de Down (SD) é um distúrbio cromossômico resultante da presença extranumerária de um cromossomo 21 inteiro ou de parte dele (MÉGARBANÉ, 2009). É a anomalia cromossômica mais frequente nos seres humanos (BALKAN et al., 2010; THILLAINATHAN et al., 2015) e a causa mais prevalente de deficiência intelectual (MOURATO et al., 2014).

Estima-se que a incidência de nascidos vivos com SD seja de 1 a cada 650 a 1000 gestações, independente de etnia, gênero ou classe social (MALT et al., 2013). No Brasil, cerca de 45 milhões de pessoas possuem alguma deficiência física ou mental, destas, estima-se que 300 mil tenham Síndrome de Down, ocorrendo com uma prevalência de 1 para cada 600 nascimentos aproximadamente (IBGE, 2010).

Apesar de existirem três principais possibilidades do ponto de vista citogenético, a SD apresenta um fenótipo com expressividade variada (EPSTEIN et al., 1991; AIT et al., 2007), cujo desenvolvimento depende de características individuais decorrentes da herança genética, estimulação, educação, meio ambiente, problemas clínicos, entre outros (SILVA; DE; KLEINHANS, 2006). Dentre as alterações fenotípicas da SD, destacam-se a deficiência intelectual, presente em 100% dos casos (FELDMAN et al. 2012), alterações auditivas (cerca de 75% dos casos), ortodônticas (80%), visuais (60%), cardíacas (40% a 50%), endocrinológicas (15% a 70%), digestivas (12%), sistema neurológico (8%), hematológico (10%), apneia obstrutiva do sono (50% a 75%), entre outras (ROUZEN; PATTERSON, 2003; LOWENTHAL et al., 2007; BITSKO et al., 2009; GESCHWIND, 2009; SCHIEVE et al., 2009; MOSS et al. 2013; WARNER et al. 2014).

Há, também, importantes alterações no sistema imunológico desses indivíduos, o que os confere uma maior suscetibilidade a infecções e doenças autoimunes (KUSTERS et al., 2009). Entre elas, destacam-se o tamanho do timo reduzido em crianças com SD (EPSTEIN, 1991), incorreta expansão linfocitária na infância (VERSTEGEN, 2010), moderada diminuição de linfócitos T e linfócitos B, levando ao quadro de linfopenia leve ou moderada (KUSTERS, 2010), uma resposta

humoral não ideal (RAM; CHINEN, 2011) e redução de IgA na saliva e da quimiotaxia de neutrófilos (CHAUSHU, 2007).

Nesse espectro, define-se atopia como uma propensão familiar ou pessoal para a produção de anticorpos IgE e sensibilização em resposta a gatilhos ambientais (ZHENG, 2011). Indivíduos com SD geralmente possuem uma menor sensibilização alérgica, com menores níveis de IgE total, não possuem sensibilização específica para agentes inalados comuns nem para alimentos e possuem menos “prick-tests” positivos (indivíduos com SD: 18% e indivíduos sem SD: 54%). Doenças atópicas incluem: dermatite atópica (também conhecida como eczema), rinite alérgica e asma.

No Brasil, de 2002 a 2003, foi realizado um grande estudo no qual foram respondidos mais de 80.000 questionários padronizados pelo *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*, em 20 cidades brasileiras, compreendendo todas as regiões do país, nele, constatou-se que as prevalências médias para os escolares (entre 6 e 7 anos) e adolescentes (entre 13 e 14 anos), respectivamente, foram: asma ativa, 24,3 e 19,0%; rinoconjuntivite, 12,6 e 14,6%; e eczema flexural, 8,2 e 5,0%. (SOLÉ, WANDALSEN; NUNES, 2006).

Embora crianças com SD apresentem mais sintomas sugestivos de asma que crianças sem a síndrome, como sibilos recorrentes, tosse e/ou falta de ar (SCHIEVE et al., 2009; WEIJERMAN, et al., 2011), a literatura sugere que a asma “verdadeira” é menos frequente nesses indivíduos (GOLDACRE et al., 2004; FITZGERALD et al., 2013). É provável que as alterações anatômicas e fisiológicas encontradas no trato respiratório de indivíduos com SD contribua ao desenvolvimento dos sintomas respiratórios, como a tosse e os sibilos (VESTERGEN, 2009). Quanto à rinite alérgica e ao eczema, ambas são encontradas nessas pessoas (SCHEPIS et al., 2002; SCHEPIS et al., 1997; SCHIEVE et al., 2009; WEIJERMAN et al., 2011).

Por compartilharem de vários dos problemas nasais e otológicos comumente presentes em crianças com doenças atópicas, muitas crianças com SD são frequentemente encaminhadas a alergistas para avaliação (MANNAN; YOUSEF; HOSSAIN, 2009). Esse fato, somado às alterações no sistema imunológico das

peças com SD (NÚÑEZ et al., 2013) torna as doenças atópicas um alvo de estudo nessa população. Essas alterações afetam a sua qualidade de vida e a apresentação clínica de muitas doenças nesses indivíduos.

Observa-se carência de estudos voltados a essa questão dificulta a abordagem desses pacientes, o que torna a produção científica fundamental para que se possa compreender melhor as particularidades dessa temática e prover um melhor atendimento a esses indivíduos.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Identificar a prevalência de asma, rinite alérgica e dermatite atópica em crianças e adolescentes com Síndrome de Down (SD) de 1 a 16 anos, na população local.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar a prevalência destas alergias em crianças e adolescentes com SD com crianças e adolescentes que não possuem SD.

3. METODOS

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná com o número CAAE 15300519.0.0000.0103 (ANEXO A).

O estudo teve desenho retrospectivo e foi realizado por meio da análise de prontuários de pacientes com SD. Os pacientes foram selecionados no ambulatório da Associação Reviver Down e em um consultório de uma profissional referência no atendimento a crianças e adolescentes com SD, no período entre janeiro de 2015 a setembro de 2020.

Os dados buscados foram:

- Idade;
- Sexo;
- Etnia;
- Amamentação;
- Prematuridade ao nascimento;
- Presença de síndrome de Down;
- Presença de alergias (asma, rinite alérgica e dermatite atópica);
- Uso de medicamentos e demais comorbidades atuais ou anteriores (caso haja).

3.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram inclusos pacientes que possuíam idade entre 1 a 16 anos e que possuíam diagnóstico de Síndrome de Down feito por cariótipo.

3.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos pacientes que apresentaram leucemia, linfoma, tratamento quimio ou radioterápico, ou pacientes que faziam uso crônico de corticoesteróide e outros agentes imunossupressores – além de prontuários incompletos nos dados buscados.

3.3. METODOLOGIA DA ANÁLISE DE DADOS

Os dados coletados foram planilhados com auxílio do programa Excel. As análises estatísticas foram feitas com o auxílio do programa Graph Pad Prism 5.0. As variáveis contínuas foram expressas com média +- desvio-padrão e comparadas com os testes t e Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram expressas em porcentagens e comparadas com o teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. Valores de p menores que 5% foram considerados estatisticamente negativos.

4. RESULTADOS

Entre janeiro de 2015 e outubro de 2020 foram coletados dados de um total de 165 pacientes SD e 155 pacientes controle. Desses, pelos critérios estabelecidos, foram excluídos 15 pacientes SD e 5 pacientes controle - devido a idade inferior a 1 ano e ou superior a 16 anos. Assim, no total foram estudados 300 pacientes, sendo 150 SD e 150 de grupo controle.

4.1. DADOS DEMOGRÁFICOS COMPARADOS

Os dados demográficos tanto do grupo SD quanto do controle podem ser observados na tabela 1. Observa-se que tanto no grupo SD (n=85) quanto no controle (n=80) há predominância do sexo masculino.

TABELA 1 – DADOS DEMOGRÁFICOS COMPARADOS

VARIÁVEL	SD (N%)	CONTROLE (N%)	Total N	%
SEXO				
FEMININO	65 (43,3%)	70 (46,6%)	135	45%
MASCULINO	85 (56,7%)	80 (53,4%)	165	55%
PREMATURIDADE				
TERMO	110 (73,3%)	133 (88,6%)	243	81%
PREMATURO	40 (26,7%)	17 (11,4%)	57	19%
AMAMENTAÇÃO				
SIM	124 (82,6%)	143 (95,3%)	267	89%
NÃO	26 (17,4%)	7 (4,7%)	33	11%

Fonte: Os autores (2020).

Além disso, dentre os dados demográficos, há destaque para a prematuridade ($p=0,0007$) e para a não amamentação ($p=0,0004$), cujos resultados apresentaram diferença significativa, conforme mostra a tabela 2.

TABELA 2 – DADOS DEMOGRÁFICOS E VALORES DE P

	SD	Controles	Valor de P	Odds Ratio (IC95%)
Prematuridade	40/150	17/150	0,0007	2,8 (1,5-5,3)
Amamentação - Não	26/150	7/150	0,0004	4,2 (1,8 – 10,2)

Fonte: Os autores (2020).

Para o grupo SD, a mediana de idade foi de 5 anos (intervalo de interquartis entre 4 e 10 anos) – ao passo que para o grupo controle a mediana também foi de 5 anos (intervalo de interquartis entre 4 e 9 anos).

4.2. DADOS CLÍNICOS COMPARADOS.

Os dados clínicos tanto do grupo SD quanto do controle podem ser observados na tabela 3. Observa-se que no grupo SD (n=85) há predominância de atopias gerais, ao passo que no grupo controle (n=47) não há essa predominância.

TABELA 3 – DADOS CLÍNICOS COMPARADOS

VARIÁVEL	SD (N%)	CONTROLE (N%)	N	%
ATOPIAS GERAIS				
PRESENTE	97 (64,6%)	44 (29,3%)	141	47%
AUSENTE	53 (35,4%)	106 (70,7%)	159	53%
RINITE ALÉRGICA				
SIM	74 (49,3%)	19 (12,6%)	93	31%
NÃO	76 (50,7%)	131 (87,4%)	207	69%
ASMA				
SIM	14 (9,3%)	24 (16%)	38	12,60%
NÃO	136 (90,7%)	126 (84%)	262	87,40%
DERMATITE ATÓPICA				
SIM	14 (9,3%)	6 (4%)	20	6,60%
NÃO	136 (90,7)	144 (96%)	280	93,40%

Fonte: Os autores (2020).

A tabela 4 representa os valores de P com relação aos dados clínicos. As atopias gerais mostraram diferença significativa ($p < 0,0001$), estando presentes em 64.6% dos pacientes SD (n=97) e 29.3% dos pacientes controle (n=44).

TABELA 4 – DADOS CLÍNICOS E VALORES DE P

	SD	Controles	Valor de P	Odds Ratio (IC95%)
Atopias Gerais	97/150	44/150	<0,0001	4,4 (2,7-7,1)
Rinite Alérgica	74/150	19/150	<0,0001	6,7 (3,8-11,9)
Asma Alérgica	14/150	24/150	0,082	n/a
Dermatite Atópica	14/150	6/150	0,064	n/a

Fonte: Os autores (2020).

A asma alérgica não mostrou diferença significativa ($p=0,082$), estando presente em 9,3% dos pacientes SD ($n=14$) e em 16% dos pacientes controle ($n=24$). Além disso, observou-se que nos pacientes SD a asma apareceu antes dos 12 meses em 50% dos casos.

Em contrapartida, nos pacientes controle nenhum paciente teve asma antes dos 11 meses. Praticamente 87,5% dos pacientes SD com asma tinha hipotonia. A asma não desapareceu em nenhum dos grupos, uma vez que são pacientes muito jovens.

Assim como a asma alérgica, a dermatite atópica não apresentou diferença significativa ($p=0,064$), estando presente em 9,3% dos pacientes SD ($n=14$) e em 4% dos pacientes controle ($n=6$). Já a rinite alérgica mostrou diferença significativa ($p<0,0001$), estando presente em 49,3% dos pacientes SD ($n=74$) e em 12,6% dos pacientes controle ($n=19$).

5. DISCUSSÃO

O impacto de atopias gerais como a asma e a rinite alérgica afetam diretamente a qualidade de vida do indivíduo não só pela alteração respiratória, mas, também pelos prejuízos comportamentais, funcionais e físicos que ocasionam (CAMPANHA; FREIRE; FONTES, 2008). Assim, o presente estudo – que revelou alta prevalência de alergias em pacientes SD (64,6%) – contribui para a conscientização e sugere um cuidado especial ao planejamento dos atendimentos da população SD, uma vez que estas condições clínicas possuem importantes repercussões na qualidade de vida dos pacientes.

Nosso estudo mostrou que a porcentagem de prematuridade em crianças e adolescentes SD (26,7%) é significativamente superior a das crianças e adolescentes controle (11,4%). Isso sugere que há uma correlação entre a prematuridade e o desenvolvimento dos lactentes - como aponta um estudo (RODRIGUES; BOLSONI-SILVA, 2011) realizado com 74 lactentes prematuros, cujo desempenho mostrou-se significativamente inferior ao grupo controle, com destaque para as áreas de desenvolvimento motor, cognitivo e social.

Outra porcentagem interessante em nosso estudo foi a de não amamentação, cuja diferença se mostrou significativa entre as crianças e adolescentes SD (17,4%) e as crianças e adolescentes controle (4,7%). Uma hipótese para tal achado envolve as dificuldades de amamentar crianças SD, sendo que as principais dificuldades são internação em unidade neonatal, frustração ou depressão, percepção de insuficiência de leite e dificuldade para sugar, além da falta de orientação de alguns profissionais de saúde (GONÇALVES; BRAZ; HAAS; BLANCO-DUTRA, 2020).

Pacientes SD mostram prevalência cada vez maior sobre a obstrução das vias respiratórias superiores e doenças das vias respiratórias inferiores, sendo que problemas respiratórios são a principal causa de mortalidade e admissão hospitalar (SOARES; BARBOZA; ULISSES, 2004). Uma das hipóteses para tal achado é conjunto de distúrbios e malformações congênitas associadas a SD, como estenose

de meato acústico externo, hiperplasia de adenoide, dorso nasal achatado, hipoplasia da tuba auditiva (ZUÑIGA; RAGGIO, 2015).

Dos 150 pacientes SD estudados, nosso estudo mostrou que 49,3% possuem rinite alérgica e 9,3% dermatite atópica. Um estudo europeu (WEIJERMAN; BRAND; VAN FURTH; BROERS; GEMKE, 2011), realizado com 130 pacientes SD, mostrou que 40% dos pacientes apresentaram rinite e 15,6% de dermatite atópica, aproximando-se dos nossos valores encontrados. Uma das hipóteses para tal achado envolve defeitos imunológicos, como linfopenia de células T e B, diminuição acentuada de linfócitos ingênuos, ausência de expansão normal de linfócitos na infância, tamanho do timo inferior aos controles da mesma idade, diminuição da imunoglobulina A total e específica na saliva, resposta de anticorpos específicos reduzida e diminuição na quimiotaxia de neutrófilos (RAM; CHINEN, 2011).

Outro estudo (ENRIQUEZ; GUTIÉRREZ; DURÁN, 2013) mostrou que, dentre os 97 pacientes SD estudados, apenas 25,8% apresentou atopias gerais – em contraste ao presente estudo, cuja prevalência foi de 64,6%. O percentual de asma (10,3%) e dermatite atópica (9,3%) foram próximos aos nossos. Assim, essa diferença percentual é representada essencialmente pela rinite alérgica (6,2%), que foi consideravelmente inferior ao nosso percentual (49,3%). A fim de identificar a causa dessa diferença, uma hipótese seria que as alergias respiratórias são multifatoriais, causadas pela interação tanto de fatores genéticos quanto pela exposição de fatores ambientais – como a poeira doméstica, ácaros, poluição e demais agentes irritantes e alérgenos ambientais (GALVÃO, 2005).

Ainda, outra análise (ZERBO; LEONG; BARCELLOS, 2015), realizada com 5565 pacientes que possuem autismo, mostrou percentual de 20,6% de atopias gerais, sendo 13,6% de asma, 16% de rinite alérgica e 7,3% de dermatite atópica. Uma hipótese para tal achado é que crianças com mastocitose – condição comum em crianças com predisposição à alergias – têm 10 vezes maior risco de desenvolver o transtorno do espectro autista, por meio da neuroinflamação, que aumenta a sensibilidade do cérebro ao estresse - predispondo ao transtorno do espectro autista (GUPTA; SACHDEV; DHIREN, 2018).

Dado que inexistem outros dados na literatura brasileira e mundial sobre a prevalência de alergias em população SD, é preciso novos estudos para elucidar melhor essa correlação.

Além disso, este estudo apresenta duas limitações. A primeira é o fato de ser um estudo retrospectivo, onde houve falta de dados, como os de tratamentos, de diagnósticos e assim por diante. O ideal seria realizar um estudo prospectivo. A segunda limitação diz respeito ao diagnóstico das alergias. Este foi feito de acordo com a Sociedade Brasileira de Pediatria. No entanto, a fim de maior acurácia, os diagnósticos poderiam ter sido complementados por meio de *prick-test*. No entanto, não há disponibilidade de tal teste no ambulatório de SD acompanhado e o custo para realização do teste é um fator limitante da sua realização.

Embora a literatura tenha sido escassa, foi possível investigar estas alergias em crianças e adolescentes SD e compará-las a alguns estudos de outros países, os quais mostraram resultados relativamente próximos aos nossos. No entanto, são necessárias novas pesquisas longitudinais para melhor entendimento da associação entre alergias e SD.

6. CONCLUSÃO

Crianças e adolescentes SD apresentaram uma prevalência de alergias significativamente maior quando comparadas ao grupo controle. Esta diferença é verificada especialmente pela rinite alérgica, única das alergias que mostrou diferença significativa entre os grupos. Tanto a prematuridade quanto a não amamentação também apresentaram diferença significativa entre esses grupos.

7. REFERÊNCIAS

- MÉGARBANÉ, A.; RAVEL, A.; MIRCHER, C.; et al. The 50th anniversary of the discovery of trisomy 21: The past, present, and future of research and treatment of Down syndrome. **Genetics in Medicine**, 24. set. 2009.
- BALKAN, M.; AKBAS, H.; ISI, H.; et al. Cytogenetic analysis of 4216 patients referred for suspected chromosomal abnormalities in Southeast Turkey. **Genetics and Molecular Research**, v. 9, n. 2, p. 1094–1103, 2010.
- THILLAINATHAN, S.; SIRISENA, N. D.; KARIYAWASAM, K. W. J. C.; JAYASEKARA, R. W.; DISSANAYAKE, V. H. W. Cytogenetic analysis of chromosomal abnormalities in Sri Lankan children. **World Journal of Pediatrics**, v. 11, n. 4, p. 374–379, 2015.
- MOURATO, F. A.; VILLACHAN, L. R. R.; MATTOS, S. DA S. prevalência e perfil das cardiopatias congênitas e hipertensão pulmonar na síndrome de Down em serviço de cardiologia pediátrica. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 32, n. 2, p. 159–163, 2014.
- MALT, E. A.; DAHL, R. C.; HAUGSAND, T. M.; et al. Helse og sykdom hos voksne med downs syndrom. **Tidsskrift for den Norske Lægeforening**, v. 133, n. 3, p. 290–294, 2013.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Censo Brasileiro de 2010**. Rio de Janeiro: IBGE, 2012.
- EPSTEIN, C. J.; KORENBERG, J. R.; ANNEREN, G.; et al. Protocols to establish genotype-phenotype correlations in Down syndrome. **American Journal of Human Genetics**, v. 49, n. 1, p. 207–235, 1991.
- AÏT YAHYA-GRAISON, E.; AUBERT, J.; DAUPHINOT, L.; et al. Classification of human chromosome 21 gene-expression variations in down syndrome: Impact on disease phenotypes. **American Journal of Human Genetics**, v. 81, n. 3, p. 475–491, 2007.
- SILVA, M. DE F. M. C.; KLEINHANS, A. C. DOS S. Processos cognitivos e plasticidade cerebral na Síndrome de Down. **Revista Brasileira de Educação Especial**, v. 12, n. 1, p. 123–138, 2006.
- FELDMAN, M. A.; OWEN, F.; ANDREWS, A.; et al. Health self-advocacy training for persons with intellectual disabilities. **Journal of Intellectual Disability Research**, v. 56, n. 11, p. 1110–1121, 2012.

- ROIZEN, N. J.; PATTERSON, D. Down's syndrome. **Lancet**, v. 361, p.1281–1289, 2003.
- LOWENTHAL, R.; PAULA, C. S.; SCHWARTZMAN, J. S.; BRUNONI, D.; MERCADANTE, M. T. Prevalence of Pervasive Developmental Disorder in Down's Syndrome. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 37, n. 7, p. 1394–1395, 2007.
- BITSKO, R. H.; VISSER, S. N.; SCHIEVE, L. A.; et al. Unmet health care needs among CSHCN with neurologic conditions. **Pediatrics**, v. 124, n. SUPPL. 4, 2009.
- GESCHWIND, D. H. Advances in autism. **Annual Review of Medicine**, 2009.
- SCHIEVE, L. A.; BOULET, S. L.; BOYLE, C.; RASMUSSEN, S. A.; SCHENDEL, D. Health of children 3 to 17 years of age with down syndrome in the 1997-2005 national health interview survey. **Pediatrics**, v. 123, n. 2, 2009.
- MOSS, J.; RICHARDS, C.; NELSON, L.; OLIVER, C. Prevalence of autism spectrum disorder symptomatology and related behavioural characteristics in individuals with Down syndrome. **Autism**, v. 17, n. 4, p. 390–404, 2013.
- WARNER, G.; MOSS, J.; SMITH, P.; HOWLIN, P. Autism characteristics and behavioural disturbances in ~500 children with Down's syndrome in England and Wales. **Autism Research**, v. 7, n. 4, p. 433–441, 2014.
- KUSTERS, M. A. A.; VERSTEGEN, R. H. J.; GEMEN, E. F. A.; DE VRIES, E. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: A review. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 156, n. 2, p. 189–193, 2009.
- WEIJERMAN, M.; BRAND, P.; VAN FURTH, M.; BROERS, C.; GEMKE, R. Recurrent wheeze in children with Down syndrome: Is it asthma? **European Respiratory Journal**, v. 38, n. Suppl 55, 2011.
- EIJSVOOGEL, N. B.; HOLLEGIEN, M. I.; BOK, L. A.; et al. Lower percentage of allergic sensitization in children with Down syndrome. **Pediatric Allergy and Immunology**, 1. dez. 2017.
- MANNAN, S. E.; YOUSEF, E.; HOSSAIN, J. Prevalence of positive skin prick test results in children with Down syndrome: A case-control study. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, v. 102, n. 3, p. 205–209, 2009.
- SOLÉ, D.; WANDALSEN, G. F.; CAMELO-NUNES, I. C.; NASPITZ, C. K. Prevalência de sintomas de asma, rinite e eczema atópico entre crianças e

- adolescentes brasileiros identificados pelo International Study of Asthma and Allergies (ISAAC): fase 3. **Jornal de Pediatria**, v. 82, n. 5, p. 341–346, 2006.
- GOLDACRE, M. J.; WOTTON, C. J.; SEAGROATT, V.; YEATES, D. Cancers and immune related diseases associated with Down's syndrome: A record linkage study. **Archives of Disease in Childhood**, v. 89, n. 11, p. 1014–1017, 2004.
- FITZGERALD, P.; LEONARD, H.; PIKORA, T. J.; BOURKE, J.; HAMMOND, G. Hospital Admissions in Children with Down Syndrome: Experience of a Population-Based Cohort Followed from Birth. **PLoS ONE**, v. 8, n. 8, 2013.
- SELIKOWITZ, M. Health problems and health checks in school-aged children with Down syndrome. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 28, n. 5, p. 383–386, 1992.
- SCHEPIS, C.; BARONE, C.; SIRAGUSA, M.; PETTINATO, R.; ROMANO, C. An updated survey on skin conditions in down syndrome. **Dermatology**, v. 205, n. 2–3, p. 234–238, 2002.
- SCHEPIS, C.; BARONE, C.; SIRAGUSA, M.; ROMANO, C. Prevalence of atopic dermatitis in patients with down syndrome: A clinical survey. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 36, n. 6 I, p. 1019–1021, 1997.
- ERCIS, M.; BALCI, S.; ATAKAN, N. Dermatological manifestations of 71 Down syndrome children admitted to a clinical genetics unit. **Clinical Genetics**, v. 50, n. 5, p. 317–320, 1996.
- NÚÑEZ-ENRÍQUEZ, J. C.; FAJARDO-GUTIÉRREZ, A.; BUCHÁN-DURÁN, E. P.; et al. Allergy and acute leukaemia in children with Down syndrome: A population study. **British Journal of Cancer**, v. 108, n. 11, p. 2334–2338, 2013.
- CAMPANHA, S. M. A.; FREIRE, L. M. S.; FONTES, M. J. F. O impacto da asma, da rinite alérgica e da respiração oral na qualidade de vida de crianças e adolescentes. **Revista CEFAC**, v. 10, n. 4, p. 513–519, 2008.
- RODRIGUES, O. M. P. R.; BOLSONI-SILVA, A. T. Efeitos da prematuridade sobre o desenvolvimento de lactentes. **Journal of Human Growth and Development**, v. 21, n. 1, p. 111, 2011.
- GONÇALVES, L. F.; BRAZ, L. V.; HAAS, P.; BLANCO-DUTRA, A. P. Dificuldades da amamentação em crianças com Síndrome de Down. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 10, p. e7569109359, 2020.

SOARES, J. A.; BARBOZA, M. A. I.; ULISSES, ; et al. **Distúrbios respiratórios em crianças com síndrome de Down Respiratory disorders in children with Down syndrome.** 2004.

ZÚÑIGA P, J.; RAGGIO P, M. Síndrome de Down en otorrinolaringología. **Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello**, v. 75, n. 1, p. 77–82, 2015.

RAM, G.; CHINEN, J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. **Clinical and Experimental Immunology**, 1. abr. 2011.

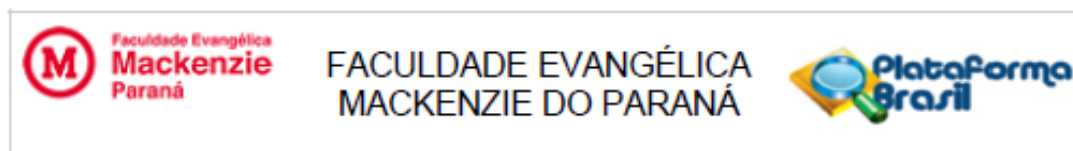
GALVÃO, C. E. S. As alergias respiratórias. **Revista de Medicina**, v. 84, n. 1, p. 18–24, 2005.

ZERBO, O.; LEONG, A.; BARCELLOS, L.; et al. Immune mediated conditions in autism spectrum disorders. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 46, p. 232–236, 2015.

GUPTA, N.; SACHDEV, A.; GUPTA, DHIREN; et al. Autism and Allergy – Are They Linked? **Indian Journal of Pediatrics**, 1. dez. 2018.

8. ANEXOS

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INVESTIGAÇÃO DE ALERGIAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM SÍNDROME DE DOWN

Pesquisador: Renato Mitsunori Nisihara

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 15300519.0.0000.0103

Instituição Proponente: INSTITUTO PRESBITERIANO MACKENZIE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.400.248

Apresentação do Projeto:

Alterações imunológicas são presentes em indivíduos portadores de Síndrome de Down, as quais, dentre muitas implicações, determinam uma diferente prevalência de alergias nesses indivíduos. A literatura atual mostra-se escassa e demanda mais pesquisas quanto a presença e apresentação dessas condições em portadores da trissomia do cromossomo 21. Com base nisso, este trabalho objetiva investigar três condições alérgicas nesses pacientes: asma, rinite alérgica e dermatite atópica.

HIPÓTESE

Pacientes com SD tem menor prevalência de doenças alérgicas que pessoas sem a síndrome.

O estudo a ser realizado será retrospectivo, por meio da análise de prontuários de pacientes de 1 a 16 anos de idade, que possuam diagnóstico de Síndrome de Down feito por cariótipo. O estudo será realizado pela revisão de prontuários do consultório de uma profissional referência no atendimento a pessoas com SD, no período entre janeiro de 2015 a junho de 2019.

Serão buscados os seguintes dados: idade, sexo, etnia, amamentação, prematuridade ao nascimento, presença de síndrome de Down, presença de alergias (asma, rinite alérgica e dermatite atópica), uso de medicamentos e demais comorbidades atuais ou anteriores (caso haja).

Crítérios de inclusão: serão incluídos pacientes que possuam de 1 a 16 anos e que possuam diagnóstico de Síndrome de Down feito por cariótipo.

Crítérios de exclusão: serão excluídos pacientes apresentem leucemia, linfoma, tratamento quimio

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770
Bairro: Bigorilho **CEP:** 80.730-000
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3240-5570 **Fax:** (41)3240-5584 **E-mail:** comite.etica@fepar.edu.br



FACULDADE EVANGÉLICA
MACKENZIE DO PARANÁ



Continuação do Parecer: 3.400.248

ou radioterápico, ou pacientes que façam uso crônico de corticoesteróide e outros agentes imunossupressores.

Os dados coletados serão planilhados com auxílio do programa Excel. As análises estatísticas serão feitas com o auxílio do programa Graph Pad Prism 5.0. As variáveis contínuas serão expressas com média \pm desvio-padrão e comparadas com os testes t e Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram expressas em porcentagens e comparadas com o teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. Valores de p menores que % serão considerados estatisticamente negativos.

Tamanho da amostra: 300

Objetivo da Pesquisa:

1-Identificar a prevalência de asma, rinite alérgica e dermatite atópica em crianças com Síndrome de Down (SD) de 1 a 16 anos, na população local.

2-Comparar a prevalência destas alergias em crianças com SD com crianças não portadoras da síndrome.

3-Verificar se há diferença na apresentação clínica de alergias em pacientes com SD, em relação aos não portadores da síndrome.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

O presente estudo é observacional e não expõe os pacientes integrantes do estudo a nenhum tipo de risco adicional. Todos os dados necessários para a pesquisa serão obtidos em prontuários. Os pacientes serão identificados apenas por números para proteger sua privacidade. Os pesquisadores asseguram confidencialidade dos dados.

BENEFÍCIOS

Não há benefícios diretos para o participante do estudo. Os dados coletados poderão aumentar o conhecimento sobre eventos alérgicos em pacientes com SD.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não ha.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770

Bairro: Bigorilho

CEP: 80.730-000

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3240-5570

Fax: (41)3240-5584

E-mail: comite.etica@fepar.edu.br



FACULDADE EVANGÉLICA
MACKENZIE DO PARANÁ



Continuação do Parecer: 3.400.248

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram encontrados óbices éticos, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional CNS nº 001 de 2013, manifesto pela aprovação do projeto de pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná – CEP/FEMPAR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução 466/12 CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da pesquisa.

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento do projeto, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1373788.pdf	09/06/2019 17:23:26		Aceito
Outros	3ARTIGOS.docx	09/06/2019 16:54:17	LUCAS BOUTROS SATER	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PreProjeto.pdf	09/06/2019 16:53:13	LUCAS BOUTROS SATER	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PreProjeto.docx	09/06/2019 16:52:56	LUCAS BOUTROS SATER	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CartaDraNancy.jpg	07/06/2019 17:26:39	LUCAS BOUTROS SATER	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DispensaTCLE.docx	07/06/2019 17:24:45	LUCAS BOUTROS SATER	Aceito

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770

Bairro: Bigorrilho

CEP: 80.730-000

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3240-5570

Fax: (41)3240-5584

E-mail: comite.etica@fepar.edu.br



FACULDADE EVANGÉLICA
MACKENZIE DO PARANÁ



Continuação do Parecer: 3.400.248

Folha de Rosto	FolhaRosto.pdf	07/06/2019 17:22:47	LUCAS BOUTROS SATER	Aceito
----------------	----------------	------------------------	------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 18 de Junho de 2019

Assinado por:
ANA CRISTINA LIRA SOBRAL
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770

Bairro: Bigorrilho

CEP: 80.730-000

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3240-5570

Fax: (41)3240-5584

E-mail: comite.etica@feapar.edu.br