

**ADRIANNE MARIA BERNO DE REZENDE DUARTE**

**PREVALÊNCIA DAS MANIFESTAÇÕES UROGENITAIS NA  
SÍNDROME DE DOWN**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Mestrado - área de concentração em Saúde Brasileira do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde.

**Orientador: Prof. Dr. José Murillo Bastos Netto**  
**Co-orientadora: Prof<sup>fa</sup>. Dr<sup>a</sup>. Sandra Helena Cerrato Tibiriçá**

**JUIZ DE FORA**  
**2012**

Duarte, Adrienne Maria Berno de Rezende.

Prevalência das manifestações urogenitais na síndrome de Down /  
Adrienne Maria Berno de Rezende Duarte. – 2012.

103 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Saúde Brasileira)–Universidade Federal de  
Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2012.

1. Síndrome de Down. 2. Sistema urogenital - patologia. 3. Tabagismo.  
I. Título.

CDU 616.899.6

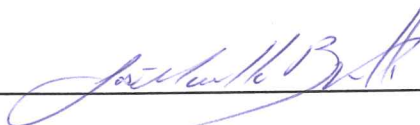
ADRIANNE MARIA BERNO DE REZENDE DUARTE

PREVALÊNCIA DAS MANIFESTAÇÕES UROGENITAIS  
NA SÍNDROME DE DOWN

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Mestrado - área de concentração em Saúde Brasileira do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde.

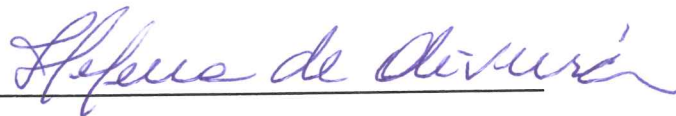
Aprovado em: 23/11/2012

Banca Examinadora



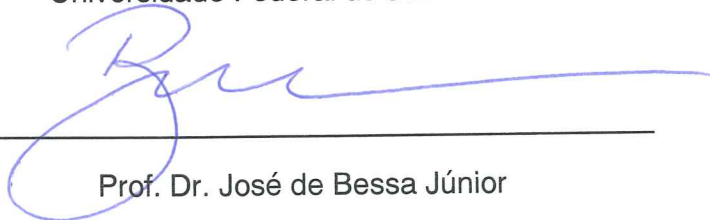
Prof. Dr. José Murillo Bastos Netto - Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof.ª Dra. Helena de Oliveira

Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. Dr. José de Bessa Júnior

Universidade Estadual de Feira de Santana

Dedico este estudo a cada um dos pacientes que encontrei e a seus familiares.

Vocês me ensinaram a enxergar com os olhos do coração...



## AGRADECIMENTOS

A Deus, ao Dr. Frederick e toda sua equipe que, através de suas orientações, me ajudou a transpor vários obstáculos e seguir em frente. Sem vocês não seria possível esta realização.

Aos pacientes com Síndrome de Down, pais e familiares que acreditaram e contribuíram nesse trabalho, compareceram às consultas, realizaram exames... Continuem lutando, acreditando e buscando orientações. Vocês são maravilhosos.

Aos meus pais, agradeço os ensinamentos deixados, principalmente as noções de valores. Mãe: obrigada por ter me ensinado a lutar pelos meus sonhos e pai, embora não tenha dado tempo de presenciar aqui esta conquista, receba meu agradecimento.

A minha família, meu marido Evandro e principalmente meus queridos filhos Letícia e Evandro, privados de tantos passeios, encontros e convivência em favor do estudo. Obrigada por existirem e fazerem parte da minha vida, da minha história e do meu crescimento pessoal. Amo vocês!

A D. Conceição e Sr. Ailton, grandes amigos e orientadores, muitas vezes como meus pais, aconselhando-me sempre que necessário, principalmente nos momentos difíceis.

Ao meu orientador, professor Dr. José Murillo B. Netto agradeço a oportunidade de fazer parte desse núcleo, as orientações recebidas, ensinamentos e, principalmente, o exemplo de competência e seriedade.

A minha co-orientadora e amiga, professora Dra. Sandra H. C. Tibiriçá, obrigada pelos ensinamentos, pelo exemplo de humildade, respeito, dinamismo, seriedade, competência e amor pelo que faz. Aprendi muito!

A Dra Flávia C. C. Mrad e amiga, companheira de lutas, angústias, frustrações, felicidades e realizações. Começamos juntas e agora, estamos aqui. Conseguimos! A vitória é nossa! Aprendi muito com você!

Ao ambulatório Síndrome de Down, em especial ao Dr. Antonio Aguiar, colega e amigo que se colocou à disposição em benefício de seus pacientes com Síndrome de Down, mostrando dedicação, competência, carinho e amor ao próximo. Também aos funcionários que, direta ou indiretamente, contribuíram para esse projeto.

Ao Sérgio Carvalho, fisioterapeuta, a Graçinha e a Josephina do ambulatório Síndrome de Down, que através de histórias de vida procuraram fazer algo mais.

Vocês são exemplos de superação, amor, dedicação e vida. Parabéns pelo que fizeram e fazem.

Aos professores da Pós-graduação, pelos ensinamentos transmitidos e consequente contribuição profissional.

Aos professores, em especial a prof. Dra. Ângela Maria Gollner e residentes, além dos funcionários do Setor de Anatomia Patológica do Hospital Universitário - HU/UFJF, que direta ou indiretamente, participaram desse projeto.

Aos professores, residentes e funcionários do Setor de Análises Clínicas do Hospital Universitário (HU) - HU/UFJF, que, direta ou indiretamente, participaram desse projeto.

Aos professores, residentes e funcionários do Setor de Imagem Geral do Hospital Universitário - HU/CAS da UFJF que, direta ou indiretamente, participaram desse projeto, em especial ao Dr. Lenilton da Costa Campos, responsável pela avaliação de todos os exames.

Aos professores, residentes e funcionários do Setor de Imagem da Mulher do Hospital Universitário - HU/CAS da UFJF que, direta ou indiretamente, participaram desse projeto, em especial ao Dr. Eustáquio Lopes da Cunha, responsável pela realização e avaliação de todos os exames.

A prefeitura de Juiz de Fora, que através de seu coordenador, no setor de exames complementares, 9º. andar do PAM-Marechal, acreditou nesse projeto.

Ao acadêmico Frederico C. C. Araujo, e agora, doutores Maíra L. de Sá Camargo e Augusto A. P. Vieira que contribuíram para a construção desse estudo.

Aos meus sobrinhos, familiares e irmãos, em especial, meu querido irmão Anderson, que sempre esteve presente, com seu apoio, carinho e amizade incondicional. Vinícius e Maria Paula, João, Marcus, Hugo, que sempre me socorreram quando não sabia realizar algo no computador.

Aos amigos prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Darcília Maria Nagen da Costa, Carlos Tagliatti e Cristina Santos do Programa de Pós-Graduação em Saúde (PPgS/UFJF) – Área de concentração em Saúde Brasileira, que sempre estiveram presentes nessa conquista, incentivando e orientando.

Aos colegas do Núcleo Interdisciplinar de Pesquisa em Urologia, continuem lutando, sonhando. Vale a pena! E ao prof. Dr. André Avarese de Figueiredo, pelos ensinamentos.

A Márcia, Letícia e Larissa, do Setor de Imagem da Mulher do Hospital Universitário - HU/CAS da UFJF, que acolheram os pacientes com Síndrome de Down com carinho e atenção.

A Kaline Borges, uma grande amiga, do Setor de Administração do Viva Vida, do Hospital Universitário - HU/CAS da UFJF, que viu esse sonho nascer e que muito contribuiu para a realização deste projeto, com suas orientações, sugestões, trabalho e dedicação.

A minha secretária Eloísa que acolheu cada um desses pacientes e familiares no consultório.

A Lúcia Maricato e Maria Alice, companheiras dessa jornada. Obrigada pelos incentivos e pelo que fizeram.

Ao Antônio Beraldo, que com sua contribuição, muito me ajudou.

Aos meus pacientes que souberam esperar mesmo após consultas desmarcadas, remarçadas e até mesmo compartilhar essa conquista comigo.

Aos amigos e colegas que incentivaram e que estiveram presentes, oferecendo palavras, estímulo, sempre que necessário.

Mais do que nunca, vejo que não cheguei aqui sozinha. Todos vocês contribuíram e fizeram parte na construção da minha história, para meu crescimento pessoal e profissional. E se, por algum descuido, não mencionei ou omiti alguém, desculpem-me.

Agradeço a todos incondicionalmente. Sem a ajuda de vocês nada disso seria possível.

Muito obrigada!!!!

“Não acredite em algo simplesmente porque ouviu. Não acredite em algo simplesmente porque todos falam a respeito. Não acredite em algo simplesmente porque está escrito em seus livros religiosos. Não acredite em algo só porque seus professores e mestres dizem que é verdade. Não acredite em tradições só porque foram passadas de geração em geração. Mas depois de muita análise e observação, se você vir que algo concorda com a razão, e que conduz ao bem e benefício de todos, aceite-o e viva-o”.

*Buda*

## RESUMO

### PREVALÊNCIA DAS MANIFESTAÇÕES UROGENITAIS NA SÍNDROME DE DOWN

O estudo da prevalência das manifestações urogenitais e seus fatores de risco associados às síndromes genéticas torna-se relevante à medida que abre caminhos para novos campos da epidemiologia, cujas intervenções precoces são decisivas e contribuem para boa evolução clínica, redução da morbimortalidade, qualidade de vida e longevidade. O presente estudo teve como objetivos avaliar a prevalência das manifestações urogenitais em pacientes com Síndrome de Down, bem como a associação entre as manifestações urogenitais encontradas e idade materna e paterna, gênero, tabagismo e álcool consumido pelos pais. Foram avaliados 114 pacientes de um ambulatório público especializado em pacientes com Síndrome de Down (SD) de outubro/2010 a outubro/2011. Utilizou-se questionário semi-estruturado, exames físicos e exames complementares. Foi realizada análise estatística descritiva das variáveis, correlação de Pearson e testes de hipótese. Observou-se incidência elevada de manifestações urogenitais (50,9%), com predomínio no gênero masculino. Dos 40 pacientes do gênero masculino, 26 (65%) apresentaram algum tipo de manifestação urogenital, enquanto das 74 pacientes do gênero feminino, 32 (43,2%) tinham algum tipo de manifestação. Não houve associação entre idade dos pais, nem consumo de álcool e presença de manifestação urogenital. Pais tabagistas apresentaram filhos com uma incidência maior de manifestações urogenitais. A prevalência das manifestações urogenitais nos pacientes com SD estudados foi elevada. Verificou-se forte associação entre o gênero masculino e manifestações urogenitais, bem como, uma forte associação entre tabagismo dos pais e a ocorrência das manifestações urogenitais. Idade dos pais e consumo de álcool não se correlacionaram com presença de manifestações urogenitais.

Palavras-chave: Manifestações urogenitais. Síndrome de Down. Tabagismo.

## ABSTRACT

### PREVALENCE OF UROGENITAL MANIFESTATIONS IN DOWN SYNDROME

The study of the prevalence of urogenital manifestations and its risk factors associated with genetic syndromes becomes relevant as it paves the way for new fields of epidemiology, whose early interventions are decisive and contribute to the good clinical evolution, reduction of morbimortality, quality of life and longevity. This study aims to evaluate the prevalence of urogenital manifestations in Down syndrome patients, as well as the association of urogenital manifestations found, along with its variables: age of parents, gender, smoking and alcohol consumed by the parents. 114 patients of a free clinic specialized in Down syndrome (DS) were assessed from October/2010 to October/2011. The instruments used were the following: semi-structured questionnaire, as well as physical and complementary exams. A descriptive statistical analysis of the variables was done, as well as Pearson's correlation and hypothesis testing. A heightened incidence of urogenital manifestations (50.9%) was observed, with a prevalence of male individuals. Of the 40 male patients, 26 (65%) showed some type of urogenital manifestation. Of the 74 female patients, 32 (43.2%) displayed some sort of manifestation. There was no association between the age of parents, nor alcohol consumption, with presence of urogenital manifestation. Parents who smoked had children with a higher incidence of urogenital manifestations. The prevalence of urogenital manifestations in Down Syndrome patients studied was intensified. There was also a strong correlation of males and urogenital manifestations, as well as parents who smoked and the occurrence of such manifestations. Age of the parents and alcohol consumption was not correlated to the presence of urogenital manifestations.

Key-words: Urogenital manifestations. Down syndrome. Smoking.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>15</b>
2.1	SÍNDROME DE DOWN.....	15
2.1.1	<b>Histórico.....</b>	<b>15</b>
2.1.2	<b>Aspectos genéticos.....</b>	<b>17</b>
2.1.3	<b>Epidemiologia.....</b>	<b>19</b>
2.2	MANIFESTAÇÕES URINÁRIAS E GINECOLÓGICAS RELACIONADAS À SÍNDROME DE DOWN.....	24
2.3	TABAGISMO E ÁLCOOL, SUAS RELAÇÕES COM MANIFESTAÇÕES UROGENITAIS E A SÍNDROME DE DOWN.....	30
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>38</b>
3.1	OBJETIVO GERAL.....	38
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	38
<b>4</b>	<b>MÉTODOS.....</b>	<b>39</b>
4.1	CARACTERIZAÇÃO DA ÁREA DE ESTUDO.....	39
4.2	CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	40
4.2.1	<b>Ambulatório da Síndrome de Down.....</b>	<b>40</b>
4.2.2	<b>Pacientes elegíveis.....</b>	<b>41</b>
4.3	DESENHO DO ESTUDO.....	41
4.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	45
<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>46</b>
5.1	DADOS DEMOGRÁFICOS.....	46
5.1.1	<b>Gênero.....</b>	<b>46</b>
5.1.2	<b>Idade do paciente.....</b>	<b>46</b>
5.2	MANIFESTAÇÕES UROGENITAIS ENCONTRADAS.....	47
5.2.1	<b>Gênero feminino.....</b>	<b>47</b>
5.2.2	<b>Gênero masculino.....</b>	<b>48</b>
5.3	DADOS MATERNOS.....	49
5.3.1	<b>Idade.....</b>	<b>49</b>
5.3.2	<b>Uso de álcool.....</b>	<b>49</b>
5.3.3	<b>Tabagismo.....</b>	<b>50</b>

5.3.4	Álcool X Tabagismo.....	50
5.4	CARACTERÍSTICAS PATERNAS.....	50
5.4.1	Idade.....	50
5.4.2	Uso de álcool.....	51
5.4.3	Tabagismo.....	51
5.4.4	Álcool X Tabagismo.....	52
5.5	ASSOCIAÇÕES.....	52
5.5.1	Gênero e manifestações urogenitais.....	52
5.5.2	Idade da mãe e ocorrência das manifestações urogenitais.....	54
5.5.3	Idade do pai e ocorrência das manifestações urogenitais.....	54
5.5.4	Associação entre tabagistas e a ocorrência das manifestações urogenitais.....	55
5.5.5	Associação entre usuários de álcool e a ocorrência das manifestações urogenitais.....	56
6	DISCUSSÃO.....	58
7	CONCLUSÃO.....	67
	REFERÊNCIAS.....	68
	APÊNDICE A.....	87
	APÊNDICE B.....	90
	APÊNDICE C .....	95
	APÊNDICE D.....	99
	APÊNDICE E.....	102
	ANEXO A.....	103



## 1 INTRODUÇÃO

Os avanços tecnológicos da perinatologia no mundo contemporâneo são incontestáveis. Ainda assim, a gravidez e o nascimento de uma criança estão frequentemente cercados por incertezas e ansiedades. Mulheres em idade reprodutiva e suas famílias experimentam temores e grande expectativa quanto à evolução da gestação e a integridade física e psíquica de seus conceitos. Neste contexto, o nascimento é uma experiência única, envolta por sentimentos contraditórios, com importantes e profundas repercussões biopsicossociais quando a imagem idealizada do bebê saudável torna-se frustrada por algum motivo.

As condições hereditárias, a exposição às substâncias medicamentosas, álcool, tabagismo, pesticidas e drogas ilícitas, as infecções como citomegalovírus, rubéola e toxoplasmose, além das radiações estão entre os principais fatores etiológicos conhecidos como favorecedores das malformações congênitas (HACKSHAW, *et al.*, 2011; ROCHELEAU, *et al.*, 2009).

Dentre os múltiplos fatores relacionados ao aparecimento das doenças congênitas, a idade materna deve ser considerada (ZAGO *et al.*, 2011; GHOSH, 2009), no entanto, pouco se conhece sobre a influência da idade paterna avançada na gênese das malformações congênitas. Acredita-se que a idade paterna avançada possa influenciar aumentando os riscos para as anormalidades genéticas, como a Síndrome de Down (FISCH, 2003).

Dentre as síndromes genéticas descritas, a Síndrome de Down (SD) é considerada a mais frequente (PERLUIGI, *et al.*, 2012; ZAGO *et al.*, 2011; HULTEN *et al.*, 2010; WEIJERMAN, M.E *et al.*, 2010; LYLE *et al.*, 2009; WISSEMAN *et al.*, 2009). É causada pela trissomia do cromossomo humano 21 (Hsa21) e responsável por 1/3 de todas as anomalias genéticas (KUSTERS *et al.*, 2011; GHOSH, 2009; WISEMAN *et al.*, 2009; OLIVER *et al.*, 2008), incide em torno de um para cada 319 a 1000 nascimentos (ZAGO *et al.*, 2011; KARAMAN, 2010; MEGARBANÉ *et al.*, 2009; WISEMAN *et al.*, 2009; BRUNONI, 1999; GROUCHY; TURLEAU, 1982; SCRIVER, *et al.*, 1989).

De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde, a prevalência de pessoas com Síndrome de Down no Brasil é de 1 a 2%, o que corresponde a 200 mil pessoas com Síndrome de Down (NUNES, 2010). Estima-se que ocorra um caso de SD em cada 750 nascimentos, cerca de oito mil por ano, que podem ou não estar associadas às várias comorbidades como malformações cardíacas, gastrointestinais, respiratórias, hipotireoidismo, leucemias, demência de Alzheimer, renais, urogenitais, entre outras (KARAMAN, 2010; EBERT, *et al.*, 2008; MUSTACCHI, 2002).

Com a melhoria tecnológica, os cuidados médicos e dos familiares, a expectativa de vida dos indivíduos com Síndrome de Down vem aumentando progressivamente nos últimos anos. Considera-se que mais de 60% desta população viverá acima de 50 anos, 44% chegará aos 60 anos e 14% aos 68 anos ou mais (PERLUIGI, *et al.*, 2012; WISEMAN, *et al.*, 2009; Prado *et al.*, 2009).

O estudo da prevalência das manifestações urogenitais e seus fatores de risco associados às síndromes genéticas tornam-se relevantes na medida em que abrem caminhos para novos campos de domínio da perinatologia, cujas intervenções precoces são decisivas, contribuindo para boa evolução clínica, para a qualidade de vida e longevidade.

O presente estudo visa estimar a prevalência da associação da SD com manifestações urológicas e ginecológicas, avaliar sua associação com fatores maternos e paternos, bem como a associação existente entre o tabagismo e uso do álcool com as manifestações urogenitais nesses pacientes.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 SÍNDROME DE DOWN

#### 2.1.1 Histórico

A história da Síndrome de Down (SD) possui registros remotos, com citações desde 1500 a 300 AC observadas em estudos arqueológicos de estatuetas como “*Las Bocas Baby*” esculpidas pelos Olmecas, tribo que viveu no México (PUESCHEL, 2003). Os Olmecas acreditavam que os indivíduos com traços faciais distintos resultavam do cruzamento de mulheres idosas com um jaguar, objeto de culto religioso (SCHAWARTZMAN, 2003). O primeiro registro da SD é datado do século VII, quando escavações de um crânio saxônico revelaram modificações estruturais, tais como as observadas nesta síndrome (PUESCHEL, 2003; CASTRO, 2006).

A história mostra crianças sendo retratadas por pintores com características semelhantes às da SD em pinturas angelicais como nos quadros de “*Madonna and Child Two Angels*” do Frade Filippo Lipi (por volta de 1464); de “*Madonna and Child*” do italiano Andrea Mantegna (1506), “*Offering to Ceres, Goddess of Harvest*” do flamengo Jacob Jordaens, entre 1618 e 1620 (PUESCHEL, 2003; SCHAWARTZMAN, 2003; CASTRO, 2006) e “*Lady Cokburn and her Three Eldest*”, de Joshua Reynolds (1773), sendo que, neste último, pode-se observar a retratação fidedigna de uma criança com traços faciais característicos da SD (MUSTACCHI, 2002).

Embora com dados sugestivos, não é possível realizar um diagnóstico da SD por meio de tais obras de arte, sendo desconhecidos documentos científicos datados de antes do século XIX (CASTRO, 2006; PUESCHEL, 2003).

Esquirol, em 1838, provavelmente foi o primeiro a relatar a SD em um dicionário médico (SCHWARTZMAN, 2003). No livro de Chambers (1844), a SD é referida como “idiopatia do tipo mongolóide” e registros também são constatados por Edouard Seguin (entre 1846 e 1866) que se referia à síndrome como um subtipo de cretinismo, o “cretinismo furfuráceo” (SCHWARTZMAN, 1999a). A SD somente foi reconhecida como uma manifestação clínica através do trabalho de Langdon Down em 1866, que recebeu influência dos conceitos evolucionistas da época, em que a deficiência mental era característica das raças inferiores. Além disso, a tuberculose encontrada nos pais de crianças com SD era considerada como fator etiológico (SILVA *et al.*, 2008).

Posteriormente, outros trabalhos surgiram como os de Fraser e Michell (1876) e o de Ireland (1877), que distinguiram a “idiotia mongolóide” da “idiotia cretinóide”. O trabalho de Wilmarth (1890) e o estudo de Telfort Smith, em 1896, descobriram uma técnica de tratamento com o hormônio tireoidiano (SILVA *et al.*, 2008). Mas somente Waardenburg (1932), um oftalmologista holandês, foi quem sugeriu ser uma aberração cromossômica a causa da SD (Ibdem). Em 1934, Adrian Bleyer, nos Estados Unidos, propôs que tal aberração poderia ser uma trissomia. Em 1959, Dr. Jerome Lejeune, Patricia A. Jacobs e seus respectivos colaboradores descobriram, quase que simultaneamente, a presença de um cromossomo extra na SD (SCHWARTZMAN, 1999a).

Os termos imbecilidade mongolóide, idiotia mongolóide, cretinismo furfuráceo, acromicria congênita, criança mal-acabada e criança inacabada eram adotados antes da denominação SD (SILVA *et al.*, 2008). O termo mongolismo foi utilizado até 1961, quando as críticas surgiram e então, representantes da República Mongólica recorreram à Organização Mundial de Saúde (OMS) para que este termo não fosse mais utilizado (MUSTACCHI, 2002). Em 1965, o termo Síndrome de Down passou a prevalecer nos registros oficiais da OMS (SCHWARTZMAN, 1999a).

### **2.1.2 Aspectos Genéticos**

Segundo Penrose (1961), o aumento da ocorrência de portadores de SD em filhos de mães cuja idade ultrapassa 35 anos é devido à soma de dois fatores, um dependente e outro independente da idade materna. A trissomia pode estar relacionada a erros na formação de quiasmas e a pareamento de cromossomos meióticos, bem como a diminuição da seleção contra óvulos e embriões aneuplóides em mulheres mais velhas (AYMÉ; LIPPMAN-HAND, 1982; CAROTHERS, 1993; CHANDLEY, 1993; ZHENG; BYERS, 1992).

Outros trabalhos demonstram que o efeito da idade está restrito aos casos de origem materna e que são considerados independentes da idade os casos de trissomia 21 de origem paterna ou de origem pós-zigótica (HASSOLD; SHERMANS, 2000). Esses autores relatam um modelo de dois eventos (*two-hit*) para a não-disjunção materna. O primeiro relaciona-se a uma configuração vulnerável de quiasmas, sendo independente da idade. O

segundo, dependente da idade, ocorre devido um processamento anormal de um bivalente vulnerável na meiose. Deste modo, tanto em mães jovens quanto nas mais idosas pode ocorrer o mesmo processo de não-disjunção. Vale ressaltar que, com a idade, este evento ocorre mais frequentemente, devido à degradação do processo meiótico associado à idade (Ibdem).

De acordo com Silva; Densen (2002), pouco se conhece a respeito das causas que levam ao nascimento de crianças com SD, mas, para Schwartzman (1999b), a maior ou menor incidência da desordem ocorre por fatores endógenos e exógenos. Considera-se a idade como um dos fatores endógenos, sendo a explicação baseada no fato de que as mulheres já nascem com uma quantidade de óvulos determinada e que estes envelhecem na medida do envelhecimento cronológico, podendo-se concluir que quanto mais velha a mãe, maior a probabilidade de SD (FRASER, 1991).

Outros fatores extrínsecos que induziriam as quebras cromossômicas seriam as radiações, drogas e vírus, com grande importância nas alterações estruturais (OSÓRIO; ROBINSON, 2001; SCHWARTZMAN, 1999b).

Técnicas de bandeamento mostram que também a idade paterna influencia a aneuploidia, de forma que, em 1/3 das trissomias, a não disjunção ocorreu no pai, e a partir de 55 anos sua frequência aumenta com a idade paterna (MUSTACCHI; ROZONE, 1990).

Mediante avaliação do cariótipo, podemos detectar três tipos de trissomia 21. A trissomia 21 simples (padrão) Hsa21, mais frequente, aparece em 95% dos casos. Não é familiar e o risco de recorrência é de 1 a 2%. (HASSOLD; SHERMAN, 2000; MALINI; RAMACHANDRA, 2006, GHOSH *et al.*, 2009;

OLIVER *et al.*, 2008; KORENBERG, 1991). A translocação parcial ou total do cromossomo 21 corresponde a 3 a 4% dos casos (MALINI; RAMACHANDRA, 2006). E o mosaïcismo, ocorre em 2 a 4% dos casos. (FLÓREZ *et al.*, 1997; MANGE; MANGE, 1990; MALINI; RAMACHANDRA, 2006).

O diagnóstico da alteração genética da síndrome tem importância para o aconselhamento genético. O risco de recorrência para trissomia do Hsa21 devido a não disjunção em casais com um filho afetado é de 1%. Quando ocorre por translocação, o risco é maior (BERTOLINI, *et al.*, 1991), chegando 10 a 15% se a mãe for portadora da translocação e 2,5 %, se for o pai o portador (WISEMAN *et al.*, 2009). A translocação Robertsoniana 21q21q, mais rara, ocorre quando o cromossomo translocado é o 21 equilibrado em um dos genitores e, neste caso, sua prole sempre apresentará uma translocação 21/21 (MUSTACCHI, 2002). Se nenhum dos pais tiver translocação, o risco de recorrência passa a ser menor do que 1% (CASTILLA, *et al.*, 1996; SCHINZEL, *et al.*, 2001).

### **2.1.3 Epidemiologia**

Segundo dados disponíveis pela OMS no ano de 1985, constatou-se em 10% da população mundial algum tipo de deficiência assim distribuída: 50% deficiência mental, 20% deficiência física, 13% deficiência auditiva, 7% deficiência visual e 10% deficiências múltiplas (ALBANO, 2000).



Considerando os abortamentos espontâneos, cerca de 50% dos fetos abortados são portadores de cromossomopatias e 25% de trissomias (MULLER; YOUNG, 1995).

O número de malformações congênitas reconhecidas mais que triplicou nos últimos 25 anos (AMORIM *et al.*, 2006), tornando-se hoje uma importante causa de mortalidade infantil e geral em diversos países, e que representou em 1997, 495.000 óbitos em todo mundo (WHO, 1998).

A SD é considerada uma das mais frequentes anomalias numéricas dos cromossomos autossômicos (Mancini *et al.* 2003) representando a mais antiga causa genética de retardo mental, responsável por 1/3 das anormalidades genéticas (ANTONARAKIS *et al.*, 2005). Aproximadamente 0,45% das concepções humanas são trissômicas para o cromossomo 21.

Dados epidemiológicos brasileiros revelam incidência de 1:750 nascidos vivos, com 8000 casos novos de SD por ano (MUSTACCHI, 2002) e cerca de 110.000 a 300.000 portadores (AMORIM *et al.*, 1999; CATELÃO *et al.*, 2003) ou 200.000, de acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (NUNES, 2010), que exigem abordagem e cuidados especializados.

Um dos fatores epidemiológicos mais conhecidos ligado a trissomia do 21 é a idade materna avançada (GHOSH *et al.*, 2009; OLIVER, *et al.*, 2008; PENROSE, 1933). Pelos dados do Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações (ECLAMC, 2005), 40% dos nascidos com SD ocorrem em mães com idades entre 40 e 44 anos, embora mulheres nesta faixa etária sejam responsáveis por apenas 2% do total de nascimentos (CASTILLA *et al.*, 1995).

O relacionamento direto da incidência da trissomia com a idade materna está bem documentado na literatura. Assim, mulheres com idades superiores aos 35 anos apresentam maior frequência de erros na distribuição dos cromossomos quando comparadas aquelas com menores faixas etárias (PENROSE, 1961).

O risco de surgimento de anomalias cromossômicas nas mães aos 20 anos de idade ocorre em 1:444 nascimentos; aos 30 anos ocorre em 1:685, aos 35 anos 1:282; aos 40 anos 1:80; e aos 42 anos ocorre em 1:35 dos nascimentos (SCHINZEL, 2001). Entretanto, é fato que a maioria dos nascimentos ocorra de mulheres com idade inferior aos 30 anos. Outra questão relevante é que, de um modo geral, o diagnóstico pré-natal de alterações genéticas é mais pesquisado nas grávidas com idade acima de 35 anos. (MOREIRA; GUSMÃO, 2002).

A mortalidade infantil é importante indicador de saúde de um país ou comunidade. Quando avaliadas as causas de mortalidade infantil em várias regiões do mundo, foi observada uma diminuição da taxa de óbitos por causas infecciosas e concomitante aumento das malformações congênitas (NAZER *et al.*, 1989; POWELL-GRINER; WOOLBRIGHT, 1990). Observa-se também aumento da morbidade relacionada às anomalias congênitas (HOROVITZ *et al.*, 2005). A maior causa de óbitos em países desenvolvidos provavelmente tem um componente genético (WERTZ *et al.*, 1995 e 2001).

No Brasil, estudo de caso-controle realizado no período de 1990 a 2002 na cidade de Pelotas-RS (LARENTIS *et al.*, 2006) analisando 71.500 nascimentos, constatou a presença de 980 recém-nascidos malformados, nos

quais 142 eram sindrômicos e destes, 75,9% apresentavam Síndrome de Down (SD) .

Os pacientes portadores da SD apresentam mortalidade maior nos primeiros anos de vida quando comparados à população geral, fato que se deve à frequência aumentada de malformações congênitas em diversos sistemas e a um amplo espectro de complicações clínicas. A SD é considerada também a causa mais comum de atrasos de desenvolvimento psicomotor (cerca de 1/3 dos casos) (ANTONARAKIS *et al.*, 2005).

O portador da SD apresenta manifestações clínicas (ECLAMC, 2005), que incluem perfil facial achatado (90%), hipotonia muscular (80%), hiperextensibilidade articular (80%), pele redundante na nuca (80%), fendas palpebrais oblíquas para cima (80%), displasia de pelve (70%), pavilhões auriculares anormais (60%), clinodactilia do quinto dedo (60%) e prega palmar única (45%). Outros sinais constituem manchas de Brushfield (alterações multifocais de pigmentação na íris), palato ogival, além de diástase dos músculos retos do abdome.

Dentre as malformações, destacam-se as anormalidades cardiovasculares em 49 (AL-JARALLAH, 2009) a 61,7% dos casos (ABBAG, 2006) com a seguinte frequência: Comunicação interventricular (CIV) (33 a 41%), comunicação interatrial (CIA) (26%), defeito de septo atrioventricular (DSAV) (8 a 22,8%), persistência do canal arterial (PCA) (4 a 14%) e tetralogia de Fallot (5%).

Portadores da SD apresentam predisposição à infecções, com o predomínio das infecções respiratórias, em torno de 50% (MUSTACCHI, 2002). As alterações podem ocorrer tanto na imunidade humoral quanto na celular (KUSTERS *et al.*, 2010 ; VERSTEGEN *et al.*, 2010). A apnéia obstrutiva do sono poderá ocorrer em 50 a 75% (MERCER *et al.*, 2004) .

A prevalência de hipotireoidismo subclínico varia entre 28 a 64% (BAXTER *et al.*, 1975; FORT *et al.*, 1981; KENNEDY *et al.*, 1992; MUSTACCHI, 2002). Apresentam também maior predisposição para tireoidite de Hashimoto, bócio simples e hipertireoidismo, tireoidite linfocítica crônica, hipoparatiroidismo, doença de Graves, falência adrenal, alterações menstruais e diabetes mellitus do tipo I (ALBANO, 2000).

Segundo Freeman e colaboradores (2009), os defeitos congênitos do trato gastrointestinal estiveram presentes em 6,7% dos casos, tais como: atresia de esôfago/fístula traqueoesofágica (0,4%), estenose pilórica (0,3%), estenose duodenal/atresia (3,9%), doença de Hirschsprung (0,8%) e imperfuração anal (1%), sendo a imperfuração anal encontrada com mais frequência no sexo feminino e a atresia esofágica observada em filhos de mães mais jovens.

Crianças com SD apresentam também alterações hematológicas mielodisplásicas na primeira infância e têm risco aumentado para o desenvolvimento de leucemias, tanto a mielóide aguda, como a linfoblástica. (LINABERY *et al.*, 2008; LUBIN, *et al.*, 1992; VIDAL-TABOADA *et al.*, 1998).

De acordo com Mustacchi (2002), um exame de fundo de olho deve ser realizado visando avaliar presença de cataratas congênitas, obstrução do ducto naso-lacrimal, blefarite, glaucoma, nistagmo e estrabismo, assim como

avaliação otorrinolaringológica, devido à incidência aumentada de déficit auditivo nestes pacientes (CULLEN, 1963; CUNHA *et al.*, 1995; FRANÇA, 1997; LUEDER, 2000).

A instabilidade atlanto-axial aparece em 17% dos pacientes, de acordo com Pueschel, 1984. Para Umphred (2004), se a instabilidade atlantoaxial não for diagnosticada pode levar à compressão da medula espinhal com mielopatia. Apesar de relativamente raros, tem sido relatados casos de quadriplegia (TACHDJIAN, 1995).

Os portadores de SD desenvolvem com mais frequência a Demência de Alzheimer do que a população geral (NIEUWENHUIS-MARK, 2009). Aproximadamente 50 a 70% desenvolverão a demência quando apresentarem idade de 60 anos (HOLLAND *et al.*, 2000; JANICKI; DALTON, 2000), embora possa estar presente naqueles com 35, 30 ou 20 anos de idade (CARR, 1994).

## 2.2 MANIFESTAÇÕES URINÁRIAS E GINECOLÓGICAS RELACIONADAS À SÍNDROME DE DOWN

Os pacientes com SD apresentam prevalência aumentada de anomalias urogenitais e renais (BULL, *et al.*, 2011; KUPFERMAN *et al.*, 2009; EBER *et al.*, 2008). Em autópsias realizadas por Berg *et al.*(1960) e por Ariel *et al.*(1991), a prevalência de anomalias urológicas foi estimada em 3,5 a 21,4% dos casos. As anomalias mais encontradas foram hipoplasia renal, microcistos glomerulares, uropatia obstrutiva e displasia cística.

Kupferman *et al.*(2009) avaliaram crianças com SD e sem SD. A prevalência de anomalias renais e do trato urinário na população com SD foi de 3,2% comparado com 0,7% na população sem SD. As crianças com SD apresentaram risco maior para obstrução de válvula de uretra anterior, válvula de uretra posterior, síndrome de *prunne belly*<sup>1</sup>, rim displásico cístico , hidronefrose, hidroureter, hipospádia e agenesia renal.

Mercer e colaboradores (2004) observaram alterações em todo trato genitourinário. No trato urinário superior, Berg *et al.*(1960), após realização de autópsias em pacientes com SD, relataram malformações renais como agenesia ou hipoplasia renal e rim em ferradura. Lo *et al.*(1998) evidenciaram presença de microcistos glomerulares em relação ao grupo controle. Encontraram ainda casos graves de doença glomerular adquirida, incluindo nefropatia membranosa, síndrome nefrótica, glomerulonefrite e glomeruloesclerose segmentar focal com hialinose. Ahmed (1990) relatou quatro casos de SD associada a refluxo, inclusive com indicação de nefrectomia em duas crianças, sendo que as demais foram submetidas a reimplante ureteral.

Os meninos com SD podem estar em risco para bexiga neurogênica não neurogênica ou a Síndrome de Hinman Allen. No entanto, não foi observada sua presença em meninas (HANDEL *et al.*,2003). Posteriormente, foi descrita a ocorrência de um caso desta alteração em uma única paciente do sexo feminino com SD (KAI *et al.*, 2007).

---

<sup>1</sup> "barriga de ameixa".

Dentre as alterações urogenitais, a microlitíase testicular pode indicar uma degeneração do parênquima testicular (GOEDE, *et al.*, 2012). Seu diagnóstico é eminentemente ecográfico, sendo normalmente bilateral (YEE *et al.*, 2011; COELHO *et al.*, 2005). Apresenta etiologia obscura (MEISSNER *et al.*, 2009; COELHO *et al.*, 2005) e pode ter associação com doenças benignas e malignas (DAGASH *et al.* 2007). Estima-se uma incidência de 0,6-5,6% na população geral (DUTRA, *et al.*, 2011). Pode estar associada à criptorquidia, infertilidade, varicocele, torção testicular, Síndrome de Klinefelter, Síndrome de Down e prováveis tumores testiculares de células germinativas (DUTRA, *et al.*, 2011; CHEN, 2007; GÚZMAN MARTÍNEZ-VALLS *et al.*, 2003).

Segundo Goede *et al.* (2012), a microlitíase testicular encontra-se presente em altas taxas nos pacientes com SD. Neste estudo foi realizada ultrassonografia testicular em 79 meninos com SD, com média de idade de 8,8 anos e a microlitíase testicular foi evidenciada em 18 desses meninos (22,8%). Ela foi diagnosticada em 6 de 28 meninos com idade inferior a 7 anos (21,4%), 6 de 28 meninos de 7 a 12 anos (21,4%) e 6 de 23 meninos de 12 anos ou mais. Em outro estudo foi encontrado uma taxa de 29% de microlitíase testicular em pacientes com SD (VACHON *et al.*, 2006). Embora considerada uma condição benigna, pode ser uma manifestação precoce de um tumor testicular.

Em crianças, a válvula de uretra posterior é considerada uma causa comum de obstrução do trato urinário inferior, apresentando-se normalmente no primeiro ano de vida (BARROSO *et al.*, 2000), sendo rara sua ocorrência na adolescência e fase adulta. É um defeito congênito e obstrutivo da uretra masculina, com incidência de 1/8.000 a 1/25.000 nascidos vivos. (KILCILER *et*

*al.*, 2010). Normalmente o diagnóstico é precoce, mas, quando não diagnosticada, pode levar a lesões renais como insuficiência renal terminal (KILCILER, *et al.*, 2010; CULTY, *et al.*, 2006; MUELLER; MARSHALL, 1992 apud BARROSO *et al.*, 2000).

Para Culty (2006), desde 1960, apenas 11 casos de válvula de uretra posterior foram descritos em pacientes com Síndrome de Down. Kupferman *et al.*, em 1996, sugeriram em seu artigo que as crianças com Síndrome de Down apresentavam um risco aumentado para válvula de uretra posterior, sem relato na fase adulta. Estes autores descreveram um caso em um homem de 40 anos, com Síndrome de Down.

A associação da SD com válvula de uretra posterior e anterior foi bem documentado por Kupferman *et al.* (1996 e 2009), Narasimhan *et al.* (2005) e Culty *et al.* (2006), sugerindo que essas crianças têm risco aumentado para desenvolvimento de lesão renal grave (GUPTA *et al.*, 1991 ; LO *et al.*, 1998).

No trato urinário inferior, Ahmed (1990) também observou que estes pacientes apresentavam disfunção miccional.

O desenvolvimento sexual de rapazes com SD foi estudado por Pueschel *et al.*(1985), quando verificaram que o desenvolvimento de características secundárias, tamanho do pênis, circunferência e volume dos testículos e as taxas hormonais (LH, FSH e níveis de testosterona) eram parecidas aos verificados durante a fase de maturação sexual em jovens que não apresentavam a síndrome. No entanto, Suzuki *et al.*(2010), avaliando 8 pacientes pós-púberes notaram volume testicular menor, níveis hormonais (FSH e LH) elevados e testosterona diminuída quando comparados a indivíduos sem SD.



A fertilidade, geralmente, é mais reduzida nos homens do que nas mulheres com SD (STEFANIDIS *et al.*; 2011; MOREIRA; GUSMÃO, 2002). Estudos em tecidos testiculares realizados por Johannisson *et al.*(1983) mostraram diminuição na capacidade de formar espermatozóides funcionais.

Embora exista controvérsia quanto à fertilidade masculina, já existem casos de paternidade com a referida síndrome (MERCER, *et al.*, 2004; MUSTACCHI, 2002). Em 1989, foi publicado o primeiro caso bem documentado de reprodução masculina (MOREIRA; GUSMÃO, 2002).

Com uma expectativa de vida que vem progressivamente aumentando, um maior número de pacientes com SD estão sendo diagnosticados com câncer de testículo. De acordo com HAFEEZ *et al.* (2007), após revisão de banco de dados de 1982-2005 com câncer testicular e SD, nove pacientes foram identificados, dos quais oito receberam quimioterapia ou radioterapia.

Nas mulheres com SD, o período reprodutivo está se tornando maior, devido a maior expectativa de vida (BALOGLU *et al.*, 2006). Quanto à capacidade de reprodução, Hojager *et al.*(1978) referem número diminuído de folículos nos ovários. No entanto, dados da literatura sobre a reprodução de mulheres com SD sem mosaicismo mostram 30 gestações (BOVICELLI *et al.*, 1982) e GOLDSTEIN (1988) relatou ser alta a incidência de ovulação nas pacientes com SD.

A puberdade e a maturação sexual nos pacientes com SD ocorrem de forma semelhante às de mulheres da população geral, em relação à idade como revelado no estudo de Goldstein (1988), sendo observado que os problemas ginecológicos mais comuns são os sintomas pré-menstruais,

sangramento irregular e a relação com os cuidados na higiene menstrual (BURKE *et al.*, 2010).

Os distúrbios genéticos e as malformações uterinas podem causar um retardo no diagnóstico do câncer ginecológico. Por existirem poucos relatos de câncer de endométrio em pacientes com malformações uterinas, Fanfani *et al.* (2006) relataram um caso com presença de adenocarcinoma endometrial presente em ambos os cornos de um útero de didelfo com SD.

Al-Badawi *et al.* (2010) observaram o aparecimento de carcinosarcoma do útero em mulher com SD, de 38 anos, com queixa de sangramento uterino anormal.

Existem relatos também de carcinoma seroso do ovário associado à trissomia 21 (FARUQI *et al.*, 2002). Smucker *et al.* (1999) relataram um caso demonstrando um aumento relativo de neoplasias de células germinativas em paciente com SD do sexo feminino. Satgé *et al.* (2006) descreveram o quinto caso de disgerminoma de ovário direito, em menina de 11 anos.

Embora a incidência de tumores sólidos em pacientes com SD não seja frequente, foi relatado por Baloglu *et al.* (2006) a presença de leiomioma gigante, em uma paciente de 37 anos.

Considerando as alterações urogenitais femininas, as hipertrofias de pequenos lábios podem ocorrer em qualquer idade na população em geral, mas sua incidência é maior na puberdade, embora de baixa frequência (SANJUÁN RODRÍGUEZ, 2009). Podem ser congênicas ou adquiridas por irritação crônica, devido a um aumento exagerado de peso ou até por ação hormonal (androgênica), quer seja endógena ou exógena (CUNHA *et al.*, 2011). Quando a hipertrofia é grande, pode provocar problemas urinários

(SANJUÁN RODRÍGUEZ, 2009), desconforto físico e psicológico, dor ou incômodo no transcurso sexual, irritação local, dificuldade na prática de alguns esportes e interferir no uso de roupas mais apertadas e na vaidade feminina (CUNHA *et al.*, 2011).

### 2.3 TABAGISMO E ÁLCOOL, SUAS RELAÇÕES COM MANIFESTAÇÕES UROGENITAIS E A SÍNDROME DE DOWN

Considera-se consumo abusivo de álcool a ingestão de 60 gramas ou mais de álcool puro, pelo menos uma vez por semana. De acordo com levantamento da OMS, em 2003, considerando a ingestão de álcool entre os brasileiros acima de 15 anos, 32,4% dos homens e 10,1% das mulheres abusaram da bebida alcoólica. Pesquisa realizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2008, mostrou que os brasileiros com mais de 15 anos bebiam o equivalente a 10 litros de álcool puro por ano - a média no mundo é de 6,1 litros. Entre os homens que bebiam, a taxa de ingestão foi de 24,4 litros de álcool por ano e entre as mulheres, de 10 litros.

O indivíduo é considerado tabagista quando fumou mais de 100 cigarros ao longo de sua vida e fuma atualmente (OPAS, 1995).

O conceito de tabagista passivo inclui indivíduos não fumantes, que convivem com fumantes em ambientes fechados, inalando a fumaça do cigarro (IARC, 1987; Surgeon General, 1986; Glantz, 1995 apud

<http://www.inca.gov.br/tabagismo/frameset.asp?item=passivo&link=tabagismo.html>).

No que diz respeito ao tabagismo, segundo o INCA (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva), no ano de 2008, 17,5% dos brasileiros eram tabagistas, com 22,0% dos homens e 13,3% das mulheres. Em Minas Gerais, o percentual era praticamente o mesmo – 17,6%. Os percentuais de tabagistas no Brasil, por faixa etária, são os seguintes:

Percentuais de tabagistas, por faixa etária:

Tabela 2.1 Distribuição conjunta de Tabagismo por faixa etária e Sexo.

Faixa Etária	Homens	Mulheres	Total
15 a 24 anos	14,8	6,4	10,7
25 a 44 anos	22,5	14,5	18,3
45 a 64 anos	28,1	17,9	22,7
Mais de 64	17,3	9,3	12,4

Fonte: A Situação do Tabagismo no Brasil, INCA, 2011.

Um número importante das crianças com defeitos congênitos tem etiologia provocada por fatores ambientais, mostrando aparentemente, importância para o surgimento de malformações cromossômicas (ZAGO, *et al.* 2011). Qualquer substância, agente físico ou organismo, que quando presente na vida embrionária ou fetal produza alguma modificação na estrutura ou função da descendência, é considerada como um agente teratogênico (HOROVITZ *et al.*, 2005).

Assim, a ação de um agente teratogênico na reprodução humana é variada, podendo levar à morte do concepto ou infertilidade, malformações, retardo de crescimento intra-uterino e deficiências funcionais, incluindo retardo mental (TORALLES *et al.*, 2009). Sua ação sobre o embrião ou feto depende

do estágio de desenvolvimento, da relação entre dose e efeito, do mecanismo patogênico de cada agente e do genótipo materno-fetal. A fase embrionária é a mais afetada, podendo atingir várias estruturas. Sabe-se que após a fecundação, entre 15 e 25 dias, o teratígeno afeta o cérebro; entre 24 a 40 dias, os olhos; entre 20 a 40 dias, o coração; entre 24 a 36 dias, os membros e de 45 dias em diante, a genitália. A fase fetal é menos atingida, no entanto, cérebro, cerebelo, o sistema endócrino e o urogenital continuam se diferenciando, e desta maneira continuam suscetíveis aos teratógenos (SALES, *et al.*, 2008; BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2002).

O etanol, que é o teratígeno mais utilizado mundialmente, atravessa a barreira placentária e penetra na corrente sanguínea fetal através do cordão umbilical, alcançando as mesmas concentrações no sangue materno (SPRITZER *et al.*, 2011), podendo favorecer as malformações fetais, baixo peso e retardo neuropsicomotor, além de tremores e subnutrição, pois atua na embriogênese e no metabolismo fetal. Pode levar a abortamentos, aumento da natimortalidade, das disfunções no sistema nervoso central, maior número de defeitos congênitos e a síndrome alcoólica fetal (SPRITZER *et al.*, 2011).

Em relação ao feto, o etanol pode levar a malformações congênitas cardíacas, esqueléticas, oculares, auditivas, renais (inclusive hidronefrose) entre outras, além de desordens neuropsicomotoras e transtornos comportamentais nas crianças expostas a qualquer dose de álcool no período gestacional (SPRITZER *et al.*, 2011).

Não se sabe a quantidade ou o momento do consumo de álcool que prejudica o feto, mas independente do mecanismo preciso de teratogênese, por não existir uma dose segura para seu uso, o conselho ideal para uma mulher

que deseja engravidar ou é gestante, é a abstinência alcoólica (SPRITZER *et al.*, 2011). O alcoolismo paterno também apresenta propriedades mutagênicas, diminuindo a fertilidade masculina (COSTA *et al.*, 2001).

Os hormônios regulam o desenvolvimento fetal de muitos órgãos (YIEE; BASKIN, 2010). A diferenciação sexual masculina e funcionamento reprodutivo são extremamente dependentes de uma relação estrógeno - andrógeno equilibrada. Deste modo, as malformações congênitas como criptorquidia e hipospádia podem estar relacionadas à exposição intra-útero a estrogênios/androgênios (YIEE; BASKIN, 2010; TOPPARI *et al.*, 2010; FERNANDEZ *et al.*, 2007).

O cigarro é outro teratógeno capaz de levar a danos tanto para mãe quanto para o feto (UTAGAWA *et al.*, 2007). A fumaça do cigarro contém agentes mutagênicos e cancerígenos, como a nicotina, monóxido de carbono, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e cádmio, com efeitos diversos (VINE, 1996; UTAGAWA *et al.*, 2007; DECHANET, 2010). Sabe-se que, mesmo passivamente, a fumaça do cigarro contém agentes tóxicos, podendo levar a alterações fetais (SPRITZER *et al.*, 2011).

A fumaça do cigarro pode levar a alterações em todos os estágios da função reprodutiva como foliculogênese, esteroidogênese, o transporte de embriões, a receptividade endometrial, a angiogênese endometrial, o fluxo sanguíneo uterino e no miométrio uterino e ao surgimento de malformações cromossômicas (DECHANET, 2010, ZAGO *et al.*, 2011).

É sabido que o tabagismo paterno pré concepcional e gestacional materno pode ser transmitido através do genoma dos espermatozóides, levar

danos ao DNA, associar-se à anomalias congênitas e câncer na infância (LAUBENTHAL, 2012, HACKSHAW *et al.*, 2011; VINE, 1996).

Nas mulheres, a exposição pré-natal ao fumo pode levar a abortos espontâneos, alteração na reserva ovariana, na síntese dos esteróides sexuais, nas funções das trompas de Falópio, no desenvolvimento do embrião e, conseqüentemente, a uma menor taxa de gravidez (SÉPANIAK, 2006; DECHANET, 2011), além de reduzir o número de células germinais e somáticas em gônadas embrionárias masculinas e femininas, reduzindo a fertilidade de prole futura (MAMSEN, 2010, LUTTERODT, 2009).

Segundo Spritzer *et al.* (2011), o tabagismo pode levar também a infertilidade, alterações placentárias, restrição ao crescimento intrauterino, prematuridade, aumento da mortalidade perinatal, maior déficit de atenção e cognitivo nesses filhos e malformações congênitas. No homem, pode-se observar alterações na qualidade do sêmen, na motilidade dos espermatozoides, concentração e morfologia (VINE, 1996; SÉPANIAK, 2006). O cigarro pode afetar a fertilidade, diminuindo a contagem de espermatozoides ou aumentando o número de espermatozoides anormais, além de estar relacionado à disfunção erétil.

A nicotina diminui o fluxo placentário e circulação fetal, elevando o risco de crianças com baixo peso, natimortos e abortos espontâneos (UTAGAWA *et al.*, 2007).

O tabagismo materno foi associado a um fator de risco aumentado para diminuição dos espermatozoides e criptorquidia na criança (HACKSHAW, 2011; MAIN, 2009; JENSEN, 2007). Segundo outros autores, houve uma associação positiva entre a exposição paterna aos pesticidas, ao tabagismo

paterno (KURAHASHI, 2005) e ao consumo de álcool materno durante a gravidez com criptorquidia (MAIN, 2009).

A criptorquidia é a mais comum anormalidade nos meninos recém-nascidos em todo o mundo, e sua etiologia permanece desconhecida na maioria das vezes. A descida testicular normal ocorre em uma fase (transabdominal) entre 8 e 17 semanas de gestação e em outra fase (inguino-escrotal) entre 26 e 35 semanas (WOHLFAHRT-VEJE *et al.*, 2009; DAMGAARD *et al.*, 2007). Suspeita-se que o estilo de vida materno e as exposições ambientais durante a gravidez possam interferir com essa descida testicular normal, aumentando o risco de criptorquidia (STRANDBERG-LARSEN *et al.*, 2009; DAMGAARD *et al.*, 2007; BARRETT, 2007).

Como outros fatores de maior frequência para a criptorquidia temos a prematuridade, baixo peso ao nascimento, pequeno para idade gestacional e a exposição materna aos estrogênios durante o primeiro trimestre de gestação.

Os testículos criptorquídeos podem associar-se a câncer em uma incidência estimada de 3 a 48 vezes maior que na população em geral (CRISTIÁN PALMA, 2007; CAMPOS, 2000). Em alguns estudos acredita-se que o câncer testicular possa ter origem no desenvolvimento testicular (WOHLFAHRT-VEJE *et al.*, 2009).

A associação entre hipospádia, criptorquidia, oligozoospermia e câncer de testículo é conhecida como Síndrome da disgenesia testicular (TDS) (WOHLFAHRT-VEJE *et al.*, 2009). Os fatores ambientais e o estilo de vida estão entre os fatores mais prováveis para seu aparecimento, com pequena participação dos genomas (YIEE; BASKIN, 2010; WOHLFAHRT-VEJE *et al.*,



2009). Um dos fatores predisponentes para seminoma, um tumor de células germinativas raro é a criptorquidia (WINTER, 2011).

Em relação aos testículos, tem sido relatada a ocorrência de criptorquidia em 14 a 27% dos pacientes com Síndrome de Down (SD), provavelmente pela presença de hipogonadismo (HASEN *et al.*, 1980, MERCER *et al.*, 2004). Da mesma maneira, a criptorquidia juntamente com o hipogonadismo podem explicar a presença da associação SD e câncer testicular (DIECKMANN *et al.*, 1997). Salemi (2012) também refere que homens com SD têm risco aumentado para criptorquidia, sendo o defeito do trato urogenital mais frequente e também responsável pela infertilidade.

Considera-se como hipospádia uma malformação congênita da abertura da uretra que ocorre no primeiro trimestre de gestação (WOHLFAHRT-VEJE, *et al.*, 2009) mais ou menos entre 9 a 12 semanas de gestação, sob a influência da testosterona produzida pelos testículos fetais (PORTER *et al.*, 2005), sendo comum nos recém-nascidos (LEUNG; ROBSON, 2007). É de etiologia multifatorial associada ou não à criptorquidia.

Em relação à hipospádia, Porter *et al.* (2005) observaram que na população geral, o risco de hipospádia aumentava quando mulheres com idade superior a 40 anos usavam progesterona no início da gestação (CARMICHAEL, 2005) e seus pais eram tabagistas (PIERIK *et al.*, 2004). Embora existam incertezas se o tabagismo materno está ou não associado a defeitos congênitos (HACKSHAW, 2011), foram encontradas associações positivas com criptorquidia, mas não com hipospádia (HACKSHAW, 2011; LEUNG, 2007; CARMICHAEL, 2005).

Em uma revisão realizada por Mercer (2004), observou-se uma maior incidência de hipospádias em pacientes com SD quando comparado à população geral (LANG *et al.*, 1987; PAULOZZI *et al.*, 1997; MERCER *et al.*, 2004). Lang *et al.* (2007) estimaram a incidência na SD através de um estudo em que 9 dos 91 pacientes (9,89%) examinados apresentavam hipospádias distais (MERCER, 2004).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a prevalência das manifestações urogenitais em pacientes com SD e associá-las a fatores predisponentes relacionados aos próprios pacientes e de seus genitores.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar nos indivíduos com SD a associação existente entre:

- a ocorrência das manifestações urogenitais e a Idade materna na gestação;
- a ocorrência das manifestações urogenitais e a Idade paterna na concepção;
- Gênero e a prevalência das manifestações urogenitais;
- Tabagismo dos pais e as manifestações urogenitais;
- Uso do álcool pelos pais e manifestações urogenitais.

## 4 MÉTODOS

### 4.1 CARACTERIZAÇÃO DA ÁREA DE ESTUDO

Juiz de Fora é um município pólo socioeconômico cultural, situado na Zona da Mata Mineira, com população estimada pelo IBGE para 2011 de 516.247 habitantes (IBGE, Censos e Estimativas/2011).

É o município mais extenso da Zona da Mata, formado por quatro distritos: distrito sede de Juiz de Fora, distritos de Sarandira, Torreões e Rosário de Minas totalizando uma área de 1.436,850 km<sup>2</sup>. Dista 255 quilômetros da capital Belo Horizonte, 180 quilômetros da cidade do Rio de Janeiro e 480 quilômetros da cidade de São Paulo.

Como município mais populoso da Zona da Mata (516.247 mil habitantes), possui alto grau de urbanização, residindo cerca de 99% da sua população na área urbana. As mulheres representam 55,43% da população e os homens 44,57%.

No Brasil ocorre um caso de Síndrome de Down (SD) para cada 750 nascidos vivos (MUSTACCHI, 2002). Considerando que no município de Juiz de Fora o número de nascidos vivos por ano seja em torno de 7.443 (SINASC, 2010), estima-se aproximadamente dez novos casos de SD por ano.

## 4.2 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO DE ESTUDO

### 4.2.1 Ambulatório da Síndrome de Down

Fizeram parte do estudo indivíduos com SD integrantes do ambulatório da Síndrome de Down, do Departamento de Saúde da Criança e do Adolescente (DSCA), da Secretaria de Saúde de Juiz de Fora, Minas Gerais em parceria com o Instituto Down 2000, uma organização não governamental.

O ambulatório funciona há dez anos e oferece cuidado multidisciplinar, focando na saúde física e mental dos indivíduos com SD provenientes do SUS. Participam do serviço médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, psicólogos, fonoaudiólogos e pais voluntários do Instituto Down 2000.

O ambulatório da Síndrome de Down é referência na microrregião de Juiz de Fora para atendimento aos indivíduos portadores de SD, cuja proposta clínica visa diagnosticar a síndrome e prevenir comorbidades, possibilitando uma intervenção terapêutica precoce.

Até setembro de 2011, o número de pacientes do Serviço, com frequência mínima anual nos últimos dois anos, era de 166 indivíduos com SD, sendo 74 (44,58%) do sexo masculino e 92 (55,42%) do sexo feminino, com idade variando de 0 a 61 anos. Todo esse grupo constituiu a população alvo do trabalho.

#### **4.2.2 Pacientes elegíveis**

Considerou-se como critérios para elegibilidade, os pacientes com diagnóstico de SD confirmados mediante avaliação clínica e/ou realização de cariótipo, integrantes do Ambulatório da Síndrome de Down, do Departamento de Saúde da Criança e do Adolescente do Município de Juiz de Fora, Minas Gerais, com frequência mínima anual nos últimos dois anos, cujos responsáveis tenham consentido por escrito após ciência e concordância do protocolo de estudo (APÊNDICE A).

#### **4.3 DESENHO DO ESTUDO**

Trata-se de Estudo Transversal, no qual foram avaliados os pacientes com SD acompanhados pelo Ambulatório da Síndrome de Down, do serviço público do Departamento de Saúde da Criança e do Adolescente no Município de Juiz de Fora, no período de outubro de 2010 a outubro de 2011.

A população de estudo foi constituída pelo universo de 166 pacientes com SD que frequentavam de forma espontânea o referido ambulatório com regularidade mínima anual (considerando os últimos 2 anos), independente do gênero e faixa etária, e que aceitaram participar do projeto. A avaliação dos mesmos foi realizada por meio de entrevista, exame físico e exames complementares. Destes, 114 aceitaram participar do projeto, correspondendo

a 68,7% do total. Sendo 74 pacientes do sexo feminino (65%) e 40 (35%) do sexo masculino.

Foi realizado um estudo piloto no período de outubro/2010 a fevereiro /2011, com 13 pacientes para afinamento dos instrumentos.

O primeiro contato foi realizado com os pais via telefone, pela própria pesquisadora, com dados retirados do cadastro dos pacientes no Ambulatório SD, numa abordagem de 15 minutos, quando se explicou minuciosamente o objetivo do presente estudo e o responsável foi convidado a participar do projeto.

Um segundo contato, então, foi agendado para leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A), realização da entrevista e avaliação clínica. Os instrumentos foram aplicados num mesmo momento conforme disponibilidade de horário dos responsáveis.

Caso o responsável apresentasse dúvidas quanto à participação no projeto, uma segunda ou terceira abordagem foram realizadas, dando por não incluído apenas aqueles cujos responsáveis se negassem a participar. A não inclusão, ocorreu porque responsáveis não aceitaram participar do projeto ou pela impossibilidade de contato, perfazendo um total de 52 pacientes (31,33%). Destes, 12 responsáveis não aceitaram participar do projeto, 10 pacientes não compareceram à consulta, nem atenderam a três tentativas de novos contatos, três foram a óbito antes do contato e os demais não foram encontrados no telefone cadastrado.

A coleta das informações foi realizada em consultório médico privado, pela pesquisadora, com auxílio de dois estudantes bolsistas treinados do

programa de Iniciação Científica da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) por meio de entrevista estruturada e protocolo de exame físico. O questionário (APÊNDICE B) aplicado por meio de entrevista constava de perguntas dirigidas, de fácil entendimento, aplicado de forma verbal, sigilosa e individual junto ao responsável legal, enfocando o histórico ginecológico/obstétrico e urológico, intercorrências no período neonatal, comorbidades, abordagens sobre aspectos socioeconômicos, dentre outros, os quais permitiram um resultado mais fidedigno desta população alvo.

O exame físico, realizado pela própria pesquisadora, constou de palpação do abdome e exame cuidadoso da região genito-urinária, observando-se presença de bexiga palpável, massas palpáveis no andar superior e inferior do abdome e exame cuidadoso da região genital, a fim de evidenciar presença de epispádia, hipospádia, sinéquia labial, clitoromegalia e hipertrofia de pequenos lábios (APÊNDICE C).

Os exames complementares realizados constaram de radiológicos e laboratoriais. Dentre os radiológicos (APÊNDICE D) foram solicitados: Rx simples de abdome, US abdome total e pélvica/ginecológica e dentre os laboratoriais, o exame de urina de rotina, bacterioscopia, cultura e antibiograma (APÊNDICE E).

Todos os exames foram agendados após a consulta e realizados no Hospital Universitário da UFJF. Cada grupo de exames foi realizado por um único examinador: radiográficos, ultrassonográficos e laboratoriais.

Após a realização desses exames e para entrega dos resultados, um novo contato foi estabelecido com a família. Os pacientes que apresentaram alguma alteração ginecológica, urológica ou qualquer outra que não constasse



no presente estudo, mas que necessitasse de tratamento ou acompanhamento foram encaminhados para avaliação com especialista.

Para melhor elucidação, considerou-se como manifestações urogenitais quaisquer alterações ou condições atípicas no aparelho genito-urinário encontradas durante o exame físico, exame radiológico ou ultrassonográfico, podendo ser uma doença urológica, genital ou um transtorno ginecológico.

Definiu-se doenças urológicas como qualquer doença do aparelho urinário que tenha surgido de maneira congênita ou adquirida, como hidronefroses, válvulas de uretra posterior, infecção urinária e litíases.

Definiu-se doenças genitais masculinas como aquelas envolvendo órgãos genitais masculinos como criptorquídias, hipospádias, fimose, nódulo do testículo e microlitíase testicular.

Finalmente, foram definidos como transtornos ginecológicos qualquer transtorno não inflamatório do trato genital feminino como o útero didelfo, útero infantil, hipertrofias de pequenos lábios, hipertrofia mamária, câncer de ovário e mioma uterino.

Quando se realizou a associação entre as variáveis e as manifestações urogenitais, nestas foram incluídas todas as manifestações adquiridas ou congênitas encontradas durante realização dos exames nos pacientes com síndrome de Down.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UFJF, parecer número 020/2010, em 20 de maio de 2010 (ANEXO A).

#### 4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada a estatística descritiva das diversas variáveis existentes na base de dados dos 114 pacientes e, em seguida, feita a análise de testes de hipótese, para verificar o grau das associações .

Os dados foram expressos em média  $\pm$ DP, mediana e interquartil faixas ou valores absolutos e frações. O teste t de Student foi utilizado para comparar as variáveis contínuas, enquanto as demais variáveis foram comparadas pelo teste do qui quadrado.

Odds ratio (OR) foi usado para descrever a magnitude da associação entre a ausência ou presença de malformações congênitas, com álcool e tabagismo.

Os dados foram processados usando o software SPSS versão 13.0.

## 5 RESULTADOS

Foram avaliados 114 sujeitos com SD acompanhados no Ambulatório da Síndrome de Down.

### 5.1 DADOS DEMOGRÁFICOS

#### 5.1.1 Gênero

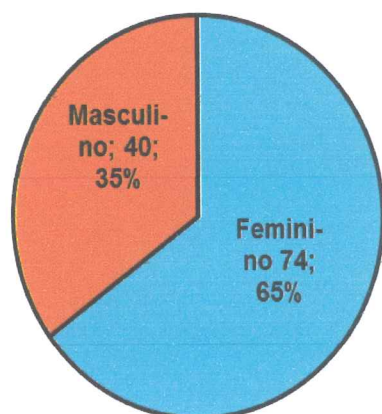


Figura 5.1. Frequência simples e percentual da variável Sexo entre os pacientes com SD.

#### 5.1.2 Idade do Paciente

A idade média dos pacientes foi de  $15 \pm 12,9$  anos (DP), com idade variando de recém nascido (0) a 61 anos, mediana de 10,5 anos.

## 5.2 MANIFESTAÇÕES UROGENITAIS ENCONTRADAS

Tabela 5.1 – Frequência das Manifestações Urogenitais dos pacientes com SD.

Manifestações		
Urogenitais	Frequência(f)	%
Sim	58	50,9
Não	56	49,1
Total	114	100,0

Fonte: dados da pesquisa, processados pela autora.

O detalhamento das manifestações é feito a seguir.

### 5.2.1 Gênero feminino

Das 74 pacientes analisadas, 32 (43,2%) apresentaram algum tipo de manifestação urogenital.

Tabela 5.2 Frequência das Manifestações Urogenitais dos pacientes com SD, no Gênero Feminino.(N=32)

Pacientes	Manifestações urogenitais	Frequência(f)	%
Transtornos ginecológicos 29 (39,19%)	Hipertrofia de pequenos lábios	21	28,37
	Hipertrofia mamária	3	4,05
	Câncer de ovário	1	1,35
	Mioma uterino	1	1,35
	Útero infantil	2	2,70
	Útero didelfo	1	1,35
Doenças urológicas 8 (10,81%)	Infecção Trato Urinário	3	4,05
	Litíase renal e/ou ureteral	2	2,70
	Hidronefrose	2	2,70
	Refluxo vesico ureteral	1	1,35
Total: 32 (43,2%)			

Fonte: dados da pesquisa, processados pela autora.

Cabe ressaltar, que algumas pacientes apresentaram mais de uma manifestação urogenital em seus exames.

### 5.2.2 Gênero masculino

Dos 40 pacientes analisados, 26 (65%) apresentaram algum tipo de manifestação urogenital.

Tabela 5.3 Frequência das Manifestações Urogenitais dos pacientes com SD, no Gênero Masculino.(N=26)

Pacientes	Manifestações urogenitais	Frequência(f)	%
Doenças genitais 23 (57,5%)	Fimose	9	22,5
	Nódulo testículo	1	2,5
	Microlitíase testicular	1	2,5
	Criptorquidia	11	27,5
	Hipospádia	1	2,5
Doenças urológicas 10 (25%)	Hidronefrose	4	10
	Infecção do trato urinário	3	7,5
	Válvula de uretra posterior	2	5
	Litíase	1	2,5
<b>Total: 26 (65%)</b>			

Fonte: dados da pesquisa, processados pela autora.

Cabe ressaltar, que alguns pacientes apresentaram mais de uma manifestação urogenital em seus exames.

## 5.3 DADOS MATERNOS

### 5.3.1 Idade

Idade média das mães -  $32,9 \pm 8,3$  anos, com idade variando de 15 a 50 anos, mediana de 35 anos.

Tabela 5.4 Frequência das classes da Idade da mãe.

Classes	f	%	Percentual Acumulado
Menor ou igual a 19 anos	12	10,5	10,5
De 20 a 34 anos	43	37,7	48,2
Igual ou maior a 35 anos	59	51,8	100
Total	114	100	

Fonte: dados da pesquisa, processados pela autora.

### 5.3.2 Uso de álcool

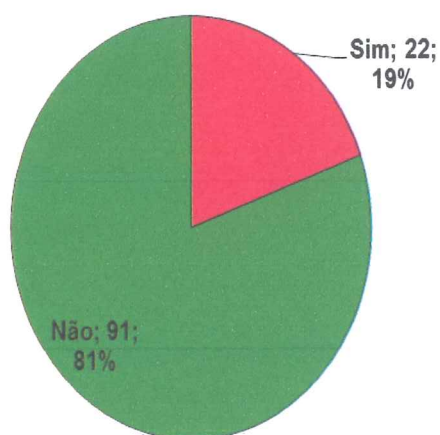


Figura 5.2 Frequência simples e percentual da variável uso de Álcool da mãe.

### 5.3.3 Tabagismo

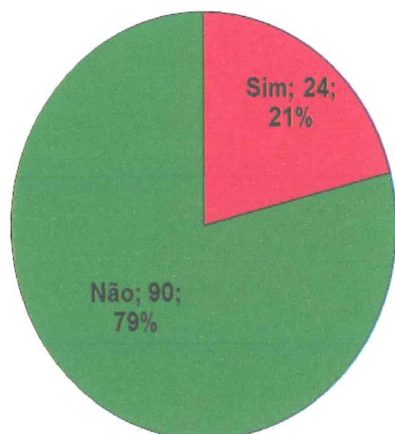


Figura 5.3 Frequência simples e percentual da variável Tabagismo da mãe.

### 5.3.4 Álcool x Tabagismo

Tabela 5.5 Frequência simples e percentual da variável uso do Álcool e Tabagismo da mãe.

Álcool	Tabagismo		Total
	Sim	Não	
Sim	11 (50,0)	11 (50,0)	22
Não	13 (14,3)	78 (85,7)	91
Total	24 (21,1)	89 (78,8)	113

## 5.4 CARACTERÍSTICAS PATERNAS

### 5.4.1 Idade

Idade média dos pais -  $35,7 \pm 9,3$  anos, variando de 18 a 72 anos, mediana de 35 anos.

### 5.4.2 Uso de álcool

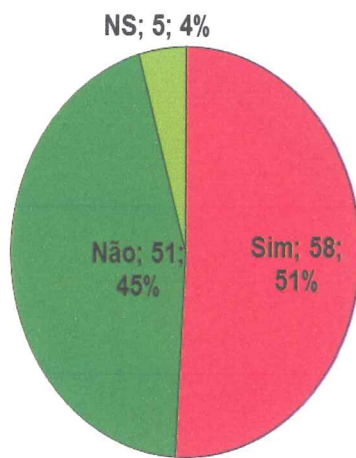


Figura 5.4 Frequência simples e percentual da variável Uso de Álcool do pai.

### 5.4.3 Tabagismo

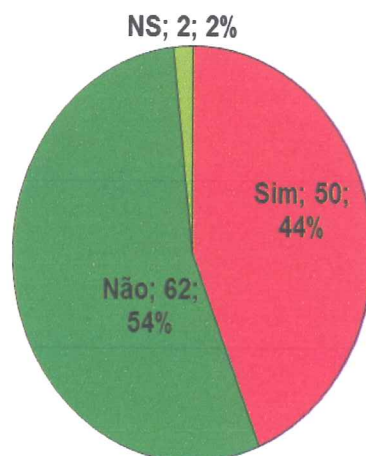


Figura 5.5 Frequência simples e percentual da variável Tabagismo do pai.



#### 5.4.4 Álcool x Tabagismo

Tabela 5.6 Frequência simples e percentual da variável uso do Álcool e Tabagismo do pai

Álcool	Tabagismo paterno		Total
	Sim	Não	
Sim	34 (58,6)	24 (41,4)	58
Não	15 (29,4)	36 (70,6)	51
Total	49 (45,0)	60 (55,0)	109

Fonte: dados da pesquisa, processados pela autora.

### 5.5 ASSOCIAÇÕES

#### 5.5.1 Gênero e Manifestações Urogenitais

Tabela 5.7 Frequência simples e percentual da variável Gênero e Manifestações Urogenitais.

	Manifestações Urogenitais		Total
	Sim	Não	
Feminino	32 (43,2)	42 (56,8)	74
Masculino	26 (65,0)	14 (35,0)	40
Total	58 (50,9)	56 (49,1)	114

Fonte: dados da pesquisa, processados pela autora.

Foi observada uma associação alta entre o gênero e as manifestações urogenitais, com predominância percentual entre pacientes do gênero masculino ( $\chi^2 = 4,92$ ;  $p = 0,027$ ).

Sessenta e cinco por cento dos pacientes masculinos apresentaram manifestações urogenitais, contra 43,2% dos pacientes do gênero feminino, conforme observado no gráfico a seguir:

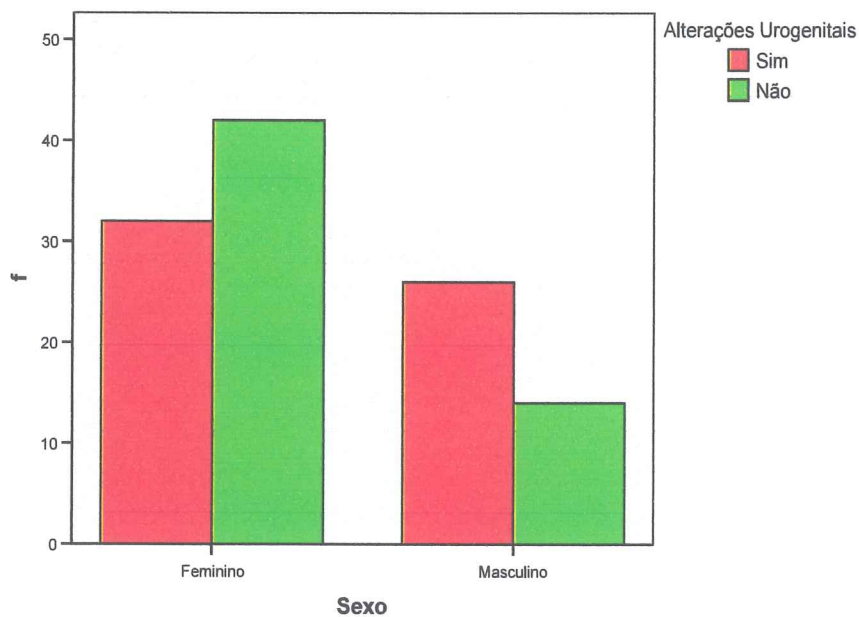


Figura 5.6 Frequência simples e percentual da variável Gênero e Manifestações Urogenitais.

Quanto à diferença de idade entre os casais, observa-se os seguintes dados:

Em 26% dos casais, a idade da mãe é superior à idade do pai, chegando a 21 anos de diferença. O *box plot* para esta variável é o seguinte:

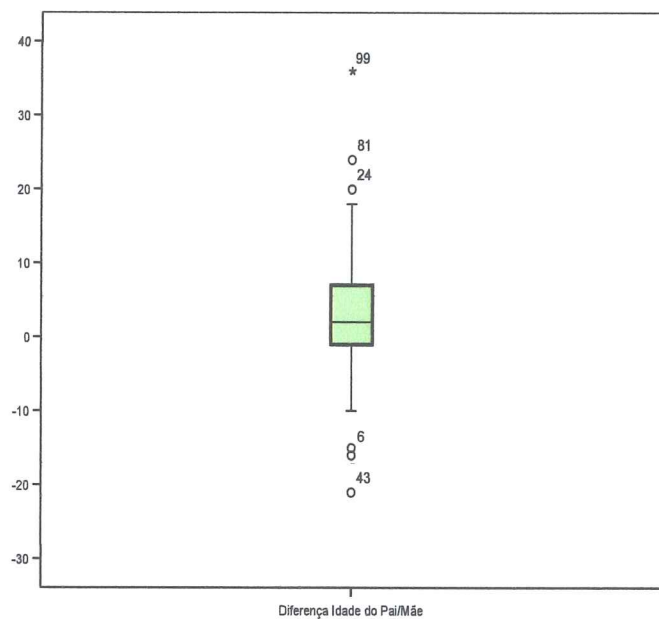


Figura 5.7 Blox plot das diferenças entre idade do pai e da mãe.

### 5.5.2 Idade da mãe e ocorrência das manifestações urogenitais

Os dados estão na tabela a seguir:

Tabela 5.8 Frequência das Faixas etárias da mãe e Manifestações Urogenitais.

Faixas	Manifestações Urogenitais		Total
	Sim	Não	
Menor ou igual a 19 anos	8	4	12
De 20 a 34 anos	18	25	43
Igual ou maior a 35 anos	32	27	59
Total	58	56	114

Fonte: dados da pesquisa, processados pela autora.

Não foi observada associação estatisticamente significativa entre as duas variáveis ( $\chi^2 = 2,862$ ;  $p = 0,239$ ).

Tabela 5.9 Frequência entre Faixas etárias da mãe e Manifestações Urogenitais.

Faixas	Sim	Não	Total
<19	8	4	12
>35	32	27	59
Total	40	31	71

Fonte: dados da pesquisa, processados pela autora.

### 5.5.3 Idade do pai e ocorrência das manifestações urogenitais

A variável idade do pai foi reagrupada segundo outras faixas etárias. Os dados estão na tabela a seguir:

Tabela 5.10 Frequência entre Faixas etárias do pai e Manifestações Urogenitais.

Faixa	Manifestações Urogenitais		
	Sim	Não	Total
18 – 35	28 (48,3)	30 (51,7)	58
36 – 54	29 (54,7)	24 (45,3)	53
55 ou mais	1 (33,3)	2 (66,7)	3
<b>Total</b>	<b>58</b>	<b>56</b>	<b>114</b>

Fonte: dados da pesquisa, processados pela autora.

Não foi observada associação estatisticamente significativa entre as duas variáveis ( $\chi^2 = 0,839$ ;  $p = 0,657$ )

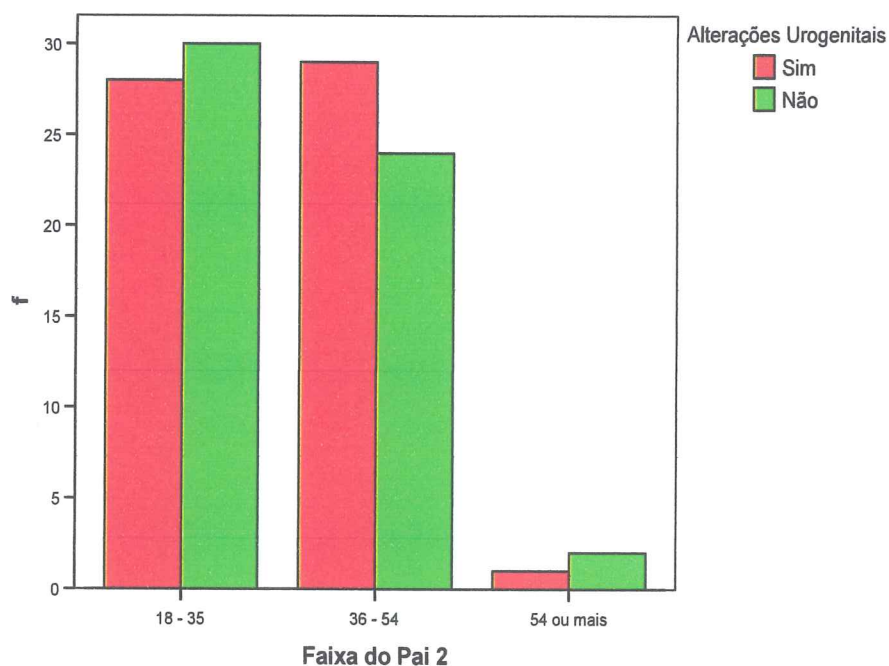


Figura 5.8 Frequência das Faixas etárias do pai e Manifestações Urogenitais.

#### 5.5.4 Associação entre tabagistas e a ocorrência das manifestações urogenitais

Na circunstância em que apenas um dos pais (pai ou mãe) fumava, houve, provavelmente, um efeito do fumo passivo, que acredita-se estar

associado ao surgimento das manifestações urogenitais. Assim, agrupamos os pais em duas categorias: fumantes (quando pelo menos um fuma) e não fumantes. Os resultados estão a seguir:

Tabela 5.11 Frequência entre Pais Fumantes e Não Fumantes com Manifestações Urogenitais de seus filhos com SD.

Manifestações Urogenitais	Fumantes	Não-Fumantes	Total
Sim	37	20	57
Não	22	33	55
Total	59	53	112

Fonte: dados da pesquisa, processados pela autora.

Foi observada uma forte associação entre o tabagismo e a ocorrência das manifestações urogenitais ( $\chi^2 = 6,97$ ;  $p = 0,001$ ).

### **5.5.5 Associação entre usuários de álcool e a ocorrência das Manifestações Urogenitais**

Não foi possível comparar esta variável “Uso de Álcool” da forma como foi medida, como nos dados de pesquisas da OMS ou de outros institutos e de outras pesquisas. Neste trabalho, perguntou-se apenas se o pai ou a mãe fazem uso de álcool, não se apurando a quantidade e a frequência. Assim, a análise limita-se a verificar os efeitos desta variável sobre a frequência das manifestações urogenitais, no grupo estudado. Os dados são os seguintes:

Tabela 5.12 Frequência de Uso de álcool com Manifestações Urogenitais.

Manifestações:	Pai e Mãe usam álcool	Apenas a mãe usa	Apenas o pai usa	Nem pai nem mãe	Total
Sim	8 (14,0)	2 (3,5)	25 (43,9)	22 (38,6)	57
Não	7 (13,5)	3 (5,8)	18 (34,6)	24 (46,2)	52
Total	15 (13,8)	5 (4,6)	43 (39,4)	46 (42,2)	109

Fonte: dados da pesquisa, processados pela autora.

Não foi observada associação estatisticamente significativa entre as duas variáveis ( $\chi^2 = 1,328$ ;  $p = 0,51$ ).

## 6 DISCUSSÃO

A população estudada apresentou-se heterogênea no tocante à faixa etária e idade dos pais.

A metodologia utilizada para a coleta de dados foi a quantitativa, uma vez que foram aplicados questionários que quantificavam um significado social, com a finalidade de elucidar a pesquisa acadêmica. Este recurso metodológico informa detalhes sobre um aspecto da realidade social desta população alvo ou até mesmo mudanças que estão ou poderão processar na mesma população.

Considerando a população estudada, houve um predomínio de indivíduos com SD do gênero feminino (65%). Ainda assim, notou-se que 65% dos pacientes masculinos apresentaram aumento significativo das manifestações urogenitais comparativamente ao percentual (43,2%) das manifestações observadas nos pacientes do gênero feminino, dados concordantes com estudos de Mercer, *et al.*, 2004.

A média de idade das mães na época da gravidez foi alta, dado corroborado por outros estudos que demonstram características semelhantes nas mães de indivíduos com SD (PENROSE, 1961; GHOSH *et al.*, 2009; HULTÉN *et al.*, 2010; VRANEKOVIĆ *et al.*; 2011).

Segundo dados do Ministério da Saúde, o percentual de mães com idade acima de 35 anos na Região Sudeste é cerca de 11%, muito inferior aos 52% encontrado neste grupo. Em torno de 30% mães tinham acima de 39 anos no momento do parto. Dados na literatura evidenciam que mulheres com idades

superiores aos 35 anos apresentam maior frequência de erros na distribuição dos cromossomos quando comparadas àquelas com menores faixas etárias (PENROSE, 1961). Sendo assim, o risco de surgimento de anomalias cromossômicas nas mães aumenta com o avançar da idade, corroborando com os dados deste estudo (SCHINZEL, 2001).

No entanto, quando se relaciona a idade materna com manifestações urogenitais, não foi observada associação significativa. Desta forma, as manifestações urogenitais ocorreram de forma independente entre as faixas etárias. Observou-se uma predominância de ocorrência das manifestações urogenitais nas faixas “menor ou igual a 19 anos” e “igual ou maior a 35 anos”, mas estatisticamente não houve associação entre estas duas faixas etárias e a ocorrência das manifestações, o que pode ser um erro do tipo 2, ou seja, devido ao pequeno número de indivíduos na amostra, não se pode constatar ligação entre faixa etária da mãe e ocorrência das manifestações urogenitais no presente estudo.

A idade paterna na influência da SD é controversa, mas acredita-se que com o avançar da idade ocorra um aumento no risco de filhos com anomalias cromossômicas (SLOTTER, 2007). Mustacchi; Rozzone (1990) acreditam que homens com mais de 55 anos têm uma frequência de filhos com SD aumentada. Nesse estudo, observou-se que 58 (50,4 %) indivíduos com SD nasceram de pais que estavam na faixa etária entre 18 a 35 anos na época da concepção e 53 (46,9 %) na faixa etária de 36 a 54 anos, corroborando com os achados de Fisch *et al.* (2003) e Dzurova *et al.* (2005), cujo estudo apontou uma prevalência de SD relacionada a idade paterna abaixo de 35 anos, principalmente quando associada à idade materna avançada.



A média obtida da idade paterna da concepção foi de 35,77 anos. Observamos que em 26% dos casais, a idade da mãe foi superior à idade do pai, chegando a 21 anos de diferença. Apenas três pais apresentavam idade superior a 55 anos em cujos filhos, apenas um apresentou manifestação urogenital.

Quando avaliada a idade paterna com manifestações urogenitais, não se observou associação estatisticamente significativa entre essas duas variáveis.

Neste estudo, dos 114 pacientes avaliados com SD, 58 (50,88%) apresentaram algum tipo de manifestação urológica e/ou ginecológica, bem semelhante aos estudos relatados por Bull *et al.* (2011); Kupferman *et al.* (2009); Eber *et al.* (2008) e Mercer *et al.* (2004), com prevalência aumentada de anomalias urogenitais e renais .

Em relação aos testículos, tem sido relatada a ocorrência de criptorquidia em 14 a 27% dos pacientes com SD (HASEN *et al.*, 1980; MERCER *et al.*, 2004), o que foi confirmado no presente estudo, onde observou-se criptorquidias em 27,5% dos casos, sendo este o defeito do trato urogenital mais frequente nessa população (SALEMI *et al.*, 2012).

Observou-se uma maior incidência de hipospádias em pacientes com SD quando comparado à população geral (LANG *et al.*, 1987; PAULOZZI *et al.*, 1997; MERCER *et al.*, 2004). Lang *et al.* (1987) estimaram a incidência na SD mediante um estudo em que 9 dos 91 pacientes (9,89%) examinados apresentavam hipospádias distais (Mercer, 2004).

O risco de hipospádia parece aumentar com idade materna, principalmente, acima de 40 anos, além de outros fatores, como uso de

progesterona no início da gestação e de pais tabagistas (CARMICHAEL, 2005; PIERIK *et al.*, 2004) . Embora existam incertezas se o tabagismo materno está ou não associado a defeitos congênitos, foram encontradas associações positivas com criptorquidia, mas não com a hipospádia (HACKSHAW, 2011, LEUNG, 2007, CARMICHAEL, 2005). Dos 40 pacientes examinados com SD apenas 1 (2,5%) paciente apresentou hipospádia, cuja mãe tinha 27 anos e era tabagista, o que nos impede de traçar qualquer relação entre hipospádia e SD.

Os testículos criptorquideos podem associar-se a câncer em uma ocorrência estimada de 3 a 48 vezes maior que na população em geral (CRISTIÁN PALMA, 2007; CAMPOS, 2000), sendo a criptorquidia um dos fatores predisponentes e principais para seminoma (Winter C, 2011). Foi encontrado um paciente com nódulo no testículo (2,5%) associado a criptorquidia, que encontra-se em acompanhamento.

É possível que a trissomia 21 possa estar associada a um risco aumentado de seminoma e seu aparecimento em idades precoces (DADA, 2006; ISHIDA, 2012). Sabe-se existir um menor risco para neoplasias sólidas devido aos genes presentes no cromossomo 21, que apresentam papel protetor para essa doença (AL-BADAWI *et al.*, 2010; SATGÉ *et al.*, 2009). No entanto, devido ao aumento da expectativa de vida desses pacientes, maior número de indivíduos com SD vêm sendo diagnosticados com câncer de testículo (HAFEEZ *et al.*, 2007, KURODA, 2007; AQUILAR-PONCE, 2008), sendo mais encontrado em homens acima de 50 anos (DADA, 2006), ao contrário da incidência na população geral, cuja faixa de maior incidência está entre 20 e 40 anos de vida (HAUGNES *et al.*, 2012; PAUNIAHO, 2012).

A microlitíase testicular é rara e existem evidências que seja precursora de tumores testiculares de células germinativas (LA VIGNERA, 2011), podendo associar-se à criptorquidia e infertilidade (DUTRA, 2011). Dos 40 pacientes do sexo masculino, apenas um paciente apresentou microlitíase testicular bilateral (2,5%) uma prevalência menor que a descrita nos estudos de Goede (2012), realizado em crianças de 0 a 18 anos em que foi observada uma prevalência de 22,8%.

A válvula de uretra posterior, presente em 2 pacientes (5%) sugeriu risco aumentado dessa alteração nos pacientes com SD, já que a prevalência de válvula de uretra posterior na população geral está em torno de 1/8.000 a 1/25.000 nascidos vivos (KILCILER *et al.*, 2010). Um dos pacientes estudados apresentou além da válvula de uretra posterior, hidronefrose e criptorquidia. Essa associação de SD com válvula de uretra posterior e anterior também foi bem documentada por Kupferman *et al.* (1996 e 2009); Narasimhan *et al.* (2005) e Culty *et al.* (2006), sugerindo que essas crianças têm risco aumentado para desenvolvimento de lesão renal grave. (GUPTA *et al.*, 1991 ; LO *et al.*, 1998), o que torna a investigação de anomalias urológicas nessa população fundamental, para diagnóstico e prevenção das lesões renais.

Observou-se ainda, que outras doenças urológicas podem ocorrer nos pacientes com SD, em ambos os sexos, como hidronefroses, infecção do trato urinário (ITU), litíases, refluxo vesico-ureteral, corroborando com os dados da literatura (KUPFERMAN, 2009; MERCER, 2004).

Transtornos ginecológicos foram encontrados em 29 (39,19%) pacientes como 1 (1,35%) útero didelfo, 2 (2,7%) útero infantil, 21 (28,37%) hipertrofia de

pequenos lábios, 3 (4,05%) hipertrofia mamária, 1(1,35%) câncer de ovário, 1 (1,35%) mioma uterino. Relatos sobre a SD e malformações uterinas são raros (DHAR, 2011). O diagnóstico torna-se importante à medida que a malformação uterina pode ser assintomática, causar dismenorréia, dispareunia (DHAR, 2011) e levar a um retardo no diagnóstico de câncer endometrial. (FANFANI, 2006).

Dentre os transtornos ginecológicos encontrados, o útero didelfo, uma anomalia congênita rara do trato genital feminino foi observado em apenas 1 (1,35%) paciente com SD, concordante com os dados da literatura (FANFANI, 2006). O útero infantil na maior parte dos casos ocorre devido a hipofunção ovariana ou hipofisária (FERREIRA, 2007) e foi encontrado em 2 pacientes (2,7%) com SD. Diante de uma alteração uterina deve-se examinar a parte renal à procura de alterações do trato urinário, como agenesia renal (FERREIRA C, 2007; SAYING *et al.*, 2000). Das três pacientes com SD que apresentaram esses transtornos, uma delas apresentou hipotrofia renal esquerda. Dentre as demais pacientes com transtornos ginecológicos, 21 (28,37%) apresentaram hipertrofia de pequenos lábios, uma prevalência alta quando comparada a literatura (SANJUÁN RODRÍGUEZ, 2009), duas pacientes junto com hipertrofia de pequenos lábios apresentaram hidronefrose e uma paciente, além da hipertrofia de pequenos lábios, apresentou hipertrofia mamária e mioma uterino.

A existência de tumores sólidos em indivíduos com SD não é frequente como miomatose uterina e câncer de ovário (BALOGLU *et al.*, 2006), embora existam relatos (SATGÉ, *et al.*, 2006; BALOGLU *et al.*, 2006). No estudo, observou-se que uma (1,35%) paciente evoluiu com cistoadenocarcinoma

papilífero e seroso de ovário, grau III (sólido) – estágio III/C e foi a óbito por complicações metastáticas hepáticas e pulmonares. Mioma uterino foi encontrado em uma paciente (1,35%) que está em acompanhamento.

Na amostra, o percentual geral de tabagistas foi de 33 %, (média dos pais e mães) muito maior do que na população de Minas Gerais (MG), tanto nominal quanto estatisticamente. E o percentual de homens (44%) e o de mulheres fumantes (21%) é superior ao geral da população do estado (17,6%). Quando avaliada a associação entre as manifestações urogenitais e o hábito de fumar, o tabagismo mostrou ser um importante fator relacionado tanto ao surgimento da malformação cromossômica (trissomia do 21) como das manifestações urogenitais nos filhos com SD de tabagistas.

No que tange ao consumo de cigarro pelas mães dos 40 pacientes do sexo masculino, observa-se que 9 (22,5%) eram tabagistas e destas, 5 (55,5%) tiveram filhos com criptorquidia e 1 (11,1%) com hipospádia. Enquanto das 31 mães não tabagistas, 6 (19,3%) conceberam filhos com criptorquidia e nenhuma com hipospádia. Em relação ao consumo de cigarro pelos pais, dos 40 pacientes do sexo masculino, dos 16 (40%) que consumiam cigarro, 7 (43,7%) tiveram filhos com criptorquidia e nenhum com hipospádia, enquanto os 22 (55%) não tabagistas, 4 (18,1%) tiveram filhos com criptorquidia e 1 com (4,5%) hipospádia.

Quando se realizou a distribuição conjunta de tabagismo com manifestações urogenitais, considerando que apenas um dos pais (pai ou mãe) fumava e a absorção passiva do cigarro, observou-se associação do hábito com o surgimento das manifestações urogenitais. Desta maneira, os pais foram

agrupados em duas categorias: fumantes (quando pelo menos um fuma) e não fumantes. Dos 57 pais fumantes (pelo menos um fuma), 37 indivíduos com SD apresentaram manifestação urogenital e dos 55 não fumantes, 22 apresentaram manifestação urogenital, mostrando uma forte associação entre o tabagismo e a ocorrência das manifestações urogenitais ( $p=0,001$ ).

O consumo de álcool materno está associado com diminuição da fecundidade (JENSEN, 1998), podendo aumentar o nível de estrogênio e diminuir o de testosterona, reduzindo assim a ação de androgênios, podendo produzir efeito negativo em células de Sertoli, sendo uma possível causa de criptorquidia (STRANDBERG-LARSEN, 2009; RAMLAU-HANSEN, 2010.).

Não podemos comparar a variável “Uso de Álcool” da forma como foi medida, pois neste trabalho, perguntou-se apenas se o pai ou a mãe bebiam, não se apurando a quantidade e a frequência. Assim, a análise limitou-se a verificar os efeitos desta variável sobre a frequência das manifestações urogenitais, evidenciando que não há associação estatisticamente significativa entre as duas variáveis ( $\chi^2 = 1,328$ ;  $p = 0,51$ ).

Embora as diretrizes do Ministério da Saúde 2012 (Diretrizes de Atenção à Pessoa com Síndrome de Down) não recomendem a triagem de rotina para manifestações urológicas e ginecológicas em idades precoces, acreditamos que esta recomendação deva ser reavaliada, considerando as altas prevalências de tais manifestações urogenitais, como as encontradas neste estudo e presentes desde o nascimento.

As manifestações urológicas e ginecológicas podem ocorrer simultaneamente e devem ser investigadas, considerando a tecnologia de

baixo custo necessária para tal propeidêutica, e o benefício advindo de se prevenir agravos ao aparelho genitourinário ao longo da vida dos indivíduos com SD.

O tabagismo mostrou, na população estudada, ser importante variável associada ao surgimento das manifestações urogenitais, devendo ser melhor avaliado como um provável fator associado à Síndrome de Down.

## 7 CONCLUSÃO

Nesta amostra, composta de pacientes com síndrome de Down:

A prevalência de manifestações urogenitais foi de 50,9% (58);

Houve forte associação dos pacientes com SD do sexo masculino e manifestações urogenitais (65%);

Houve uma forte associação entre o tabagismo e a ocorrência das manifestações urogenitais;

Não houve associação estatística entre idade materna e paterna e manifestações urogenitais;

Não foi comprovada a associação entre uso de álcool e a prevalência das manifestações urogenitais;

O elevado percentual de fumantes no grupo estudado sugere que o tabagismo deva ser estudado como uma variável associada à Síndrome de Down.



## REFERÊNCIAS

ABBAG, F.I. Congenital heart diseases and other major anomalies in patients with Down syndrome. **Saudi Med J.** 27(2):219-22, Feb, 2006.

AHMED, S. Vesico-ureteric reflux in Down's syndrome: poor prognosis. **Aust N Z J Surg**, 60: 113, 1990.

AL-BADAWI, I.A.; ALOMAR, O.; KORNFELD, I. Carcinosarcoma of the uterus in a woman with Down syndrome. **Hematol Oncol Stem Cell Ther.** 2010;3(3):161-2.

ALBANO, L.M.J. **Genética clínica e molecular das doenças neurológicas com mutações dinâmicas.** São Paulo: Manole, 2000.

AL-JARALLAH, A.S. Downs syndrome and the pattern of congenital heart disease in a community with high parental consanguinity. **Med Sci Monit.**; 15(8):CR409-12, Aug, 2009.

AMORIM, S. T. S. P. de; MOREIRA, H.; CARRARO, T. E. Amamentação em crianças com síndrome de Down: a percepção das mães sobre a atuação dos profissionais de saúde. **Rev. Nutr.**, v. 12, n. 1, Campinas, jan./abr. 1999, p. 5-19.

AMORIM, M.M.R.; VILELA, P.C.; SANTOS, A.R.V.D.S. *et al.* Impacto das malformações congênitas na mortalidade perinatal e neonatal em uma maternidade-escola do Recife. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.**, Recife, 6 (Supl 1): S19-S25, maio, 2006.

ANTONARAKIS, S.E.; LYLE, R.; DERMITZAKIS, E.T. *et al.* Chromosome 21 and down syndrome: from genomics to pathophysiology. **Nat Rev Genet**, 5:725-38, 2005.

AQUILAR-PONCE, J.L.; VIDAL-MILLÁN, S.; MOLINA-CALZADA, C.; CHILACA-ROSAS, F.; MARTÍNEZ-CEDILLO, J.; CRUZ-LÓPEZ, J.C. Treatment experiences of testicular câncer in Hispanic patients with Down's syndrome at the National Cancer Institute of Mexico. **Clin Transl Oncol**. 2008 Nov;10 (11):768-71.

ARIEL, I., WELLS, T. R., LANDING, B. H. *et al*. B.The urinary system in Down syndrome: a study of 124 autopsy cases. **Pediatr Pathol**, 11: 879, 1991.

AYMÉ, S.; LIPPMAN-HAND, A. Maternal-age effect in aneuploidy: Does altered embryonic selection play a role. **American Journal of Human Genetics**, 34: 558-565;1982.

BALOGLU, A.; BEZIRCIOGLU, I.; CETINKAYA, B.; YAVUZ, E. Huge leiomyoma in a woman with Down syndrome: a case report. **J Reprod Med**. 2006 Sep;51(9):747-50.

BARRETT, J.R. Trickle-down Effect? Maternal Alcohol Consumption Linked to Cryptorchidism in Sons. **Environ Health Perspect**. 2007 February; 115(2): A96.

BARROSO, J.R.; MACEDO JR, A.; SROUGI, M. Posterior urethral valve in adult. **Brazilian Journal of Urology** Vol.26 (6):617-618, November – December, 2000.

BAXTER, R.G.; MARTIN, F.I.R.; MYLES, K. *et al*. Down syndrome and thyroid function in adults . **Lancet**, (2), 794-6,1975.

BERG, J.M.; CROMEL, A.N.; FRANCE, N.E. Congenital cardiac malformations in mongolism. **BR Heart J**, 22:331, 1960.

BERTOLINI, D.L.; VITALE, M.S.S.; FISBERG, M. Morbimortalidade em indivíduos portadores da Síndrome de Down. **JBM**, 61(3), 13-25, 1991.

BORGES-OSORIO, M. R.; ROBINSON, W. M. **Genética humana**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.

BOVICELLI, L.; ORSINI, L.F.; RIZZO, N. *et al.* Reproduction in Down syndrome. **Obstet Gynecol**;59(suppl):135-75; 1982.

BRITO, A.M.W. ; DESSEN, M.A. Crianças surdas e suas famílias: um panorama geral. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, 12, 429-445, 1999.

BRUNONI, D. Aspectos epidemiológicos e genéticos.In.: SCHWARTZMAN, J. S. (Org.), **Síndrome de Down**, São Paulo: Mackenzie, p.32-43, 1999.

BULL, J. M.; COMMITTEE ON GENETICS. Clinical Report—Health Supervision for Children With Down Syndrome. **PEDIATRICS** Volume 128, Number 2, August 2011.

BURKE, L.M.; KALPAKJIAN, C.Z.; SMITH, Y.R.; QUINT, E.H. Gynecologic issues of adolescents with Down syndrome, autism, and cerebral palsy. **J Pediatr Adolesc Gynecol**. 2010 Feb;23(1):11-5.

CAMPOS, E.C.; LÓPEZ, J.C.G.; CASTRO, R.P.; VALLEJO, M.L.; ARCAS, P.M. Criptorquidida Y Cáncer Testicular. **Actas Urológicas Españolas**, Enero 2000.

CARMICHAEL, S.L.; SHAW, G.M.; LAURENT, C.; CROUGHAN, M.S.; OLNEY, R.S.; LAMMER, E.J. Maternal progestin intake and risk of hypospadias. . **Arch Pediatr Adolesc Med**. 2005 Oct;159(10):957-62.

CARR, J. Annotation: Long term outcome for people with Down's syndrome. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, 35, 425-439; 1994.

CAROTHERS, A.D. Oocyte selection model for the maternal age-dependency in Down syndrome. **Human Genetics**, 92: 642, 1993.

CASTILLA, E.E. ; CAMELO, J.S.L. ; PAZ, J.E. **Atlas de las malformaciones congénitas em Sudamérica**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 1995.

CASTILLA, E.E. ; CAMELO, J.S.L. ; PAZ, J.E. *et al.* **Prevención primaria de los defectos congénitos**. Rio de Janeiro: Ed. FIOCRUZ; 1996.

CASTRO, S.F. **As representações sociais dos professores de alunos com síndrome de down incluídos nas classes comuns do ensino regular**. 2006. Dissertação (Mestrado em Educação) - Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, 2006.

CATELÃO, T. B.; SCHIAVO, M. R.; JURBERG, P. Sexualidade da pessoa com síndrome de Down. **Rev. Saúde Pública**, v. 37, n. 1, São Paulo, p. 32-39, 2003.

CHANDLEY, A.C. The relationship between meiotic chromosome pairing and chiasma formation. **Human Genetics**, 92: 643, 1993.

CHEN, Z.F. Clinical significance and management of testicular microlithiasis **Zhonghua Nan Ke Xue** ,2007 Jun 13 (6):483-6.

COELHO, R.; BRITO, M.J.; CASELLA, P.; BRAGANÇA, G.; MACHADO, M.C. Microlitíase e Tumor Testicular. **Acta Med Port** 2005; 18: 485-487.

CRISTIÁN PALMA, C.; CRISTÓBAL, B.; MACCIONI, R. Seminoma de testículo abdominal em um paciente adulto: reporte de um caso. **Atlas Urológicas Españolas**, febrero 2007.

CULLEN, J.F. Blindness in mongolism (Down's syndrome). **Br J Ophthalmol**, 47:331-3, 1963.

CULTY, T.; BARRY-DELONCHAMPS, N.; DOMINIQUE, S.; SERVIN, F. RAVERY, V.; BOCCON-GIBOD, L. Posterior urethral valves in adult with down syndrome. **J.Urology** 67:424.e 1-424.e, 2006.

CUNHA, R.N.P.; MOREIRA, J.B.C. Manifestações oculares em crianças e adolescentes com Síndrome de Down. **Arq Bras Oftalmol**; 58:152-7, 1995.

CUNHA, F.I.; SILVA, L.M.; COSTA, L.A.; VASCONCELOS, F.R.P.; AMARAL, G.T. Ninfoplastia: classificação e refinamentos técnicos **Rev. Bras. Cir. Plást.** 2011; 26(3): 507-11.

DADA, R.; KUMAR, R.; KUCHERIA, K. A 2-year-old baby with Downs syndrome, cryptorchidism and testicular tumour. **Eur J Med Genet.** 2006 May-Jun;49(3):265-8. Epub 2005 Sep 23.

DAGASH, H.; MACKINNON, E.A. Testicular microlithiasis: what does it mean clinically? **BJU Int.** 2007 Jan;99 (1):157-60. Epub 2006 Oct 9.

DAMGAARD, I.N.; JENSEN, T.K.; THE NORDIC CRYPTORCHIDISM STUDY G; PETERSEN, J.H.; SKAKKEBAEK, N.E.; TOPPARI, J.; MAIN, K.M. Cryptorchidism and maternal alcohol consumption during pregnancy. **Environ Health Perspect** 2007;115:272-277.

DECHANET, C.; ANAHORY, T.; MATHIEU DAUDE, J.C.; QUANTIN, X.; REYFTMANN, L.; HAMAMAH, S.; HEDON, B.; DECHAUD, H. Effects of cigarette smoking on reproduction. **Hum Reprod Update.** 2011 Jan-Feb;17(1):76-95. Epub 2010 Aug 4.

DHAR, H.; RAZEK, Y.A.; HAMDY, I. Uterus didelphys with obstructed right hemivagina, ipsilateral renal agenesis and right pyocolpos: a case report. **Oman Med J.** 2011 Nov;26(6):447-50.

DIECKMANN, K.P.; RÜBE, C.; HENKE, R. P. Association of Down's syndrome and testicular cancer. **J. Urol**, 157: 1701, 1997.

DUTRA, R.A.; PEREZ-BÓSCOLLO, A.C.; MELO, E.C.; CRUVINEL, J.C. Importância clínica e prevalência de microlitíase testicular em pacientes pediátricos. **Acta Cir. Bras**. Vol 26 n5 São Paulo Sept./Oct.2011.

EBERT, A.K.; BROOKMAN-AMISSAH, S., ROSCH, W.H. Urological manifestations of Down syndrome: significance on a long term complications our own patient cohort with an overview. **Urologe A**,47(3):337-41, 2008.

FANFANI, F.; FAGOTTI, A.; RESTAINO, G. *et al.* Endometrial cancer arising in both horns of didelphys uterus in a Down's syndrome woman. Division of Gynecologic Oncology, Catholic University of Sacred Heart, Campobasso, Italy. **Gynecol Oncol**, Jun;101(3):537-9, 2006.

FARUQI, S.A.; NOUMOFF, M.J.; DEGER, R.B. *et al.* Trisomy 21 as the only recurrent chromosomal anomaly in a clinically aggressive ovarian carcinoma. Department of OB/GYN, Crozer-Chester Medical Center, Upland, PA, USA. **Cancer Genet Cytogenet**, 5;138(2):165-8.; 2002.

FERNANDEZ, M.F.; OLMOS, B.; GRANADA, A.; LÓPEZ-ESPINOSA, M.J.; MOLINA-MOLINA, J.M.; FERNANDEZ, J.M.; CRUZ, M.; OLEA-SERRANO, F.; OLEA, N. Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. **Environ Health Perspect**. 2007 Dec;115 Suppl 1:8-14.

FERREIRA, A.C.; MAUAD FILHO, F.; NICOLAU, L.G.; GALLARRETA, F.M.P.; DE PAULA, W.M.; GOMES, D.C. Ultra-sonografia tridimensional em ginecologia: malformações uterinas. **Radiol Bras** 2007;40(2):131–136.

FRASER, C. *et al.* **Genética Médica**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,1991.

FLÓREZ, J.; TRONCOSO, M.V.; DIERSSEN, M. **Síndrome de Down: biología, desarrollo Y educación – nuevas perspectivas**. Masson, España, 49-58, 1997.

FORT, P.; LIFSHITZ, F.; BELLISARIO, R. *et al.* Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. **J. Pediatr.** 545-549, 1981.

FRANÇA, V.P. Obstrução lacrimal do recém-nascido. In: SOARES, E.J.C.; MOURA, E.M.; GONÇALVES, J.O.R. **Cirurgia plástica ocular**. São Paulo: Roca; 1997. p. 479-92.

FREEMAN, S.B.; TORFS, C.P.; ROMITTI, P.A. *et al.* Congenital gastrointestinal defects in Down syndrome: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects. **Clin Genet**, 75(2):180-4.Epub, Feb, 2009.

GHOSH S., FEINGOLD E., DEY S.K. Etiology of Down syndrome: Evidence for consistent association among altered meiotic recombination, nondisjunction, and maternal age across populations. **Am J Med Genet A**. 2009 Jul;149A(7):1415-20.

GOEDE, J.; WEIJERMAN, M.E.; BROERS, C.J.; WINTER, J.P.; VAN DER VOORT-DOEDENS, L.M.; HACK, W.W. Testicular volume and testicular microlithiasis in boys with Down syndrome. **J Urol**. 2012 Mar;187(3):1012-7. Epub 2012 Jan 20.

GOLDSTEIN, H. Menarche menstruation, sexual relations and contraception of adolescent females with Down syndrome. **Eur J Obstet Reprodu Biol** ;27:343-9; 1988.

GROUCHY, J.D.; TURLEAU, C. Trissomia 21. **Atlas dès Maladies Chromossomiques**. 12 ed, 340-347, 1982.

GUPTA, S.K.; VENKATASESHAN, V.S.; CHURG, J. Mesangiocapillary glomerulonephritis in Down's syndrome. **Am J Nephrol**, 11: 112, 1991.

GÚZMAN MARTÍNEZ-VALLS, P.L.; HITA, V.G.; FERNANDEZ, A.T.; MIÑANA, L.B.; MARTÍNEZ, D.F.; SÁNCHEZ, G.F. Significance and management of testicular microlithiasis. **Arch Esp Urol** 2003 Jun; 56 (5):472-7

HACKSHAW, A.; RODECK, C.; BONIFACE, S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Human Reproduction Update*, Vol.17, No.5 pp. 589–604, 2011 Advanced Access publication on July 11, 2011 doi:10.1093/humupd/dmr022.

HAFEEZ, S.; SHARMA, R.A.; HUDDART, R.A.; DEARNALEY, D.P.; HORWICH, A. Challenges in treating patients with Dow's syndrome and testicular cancer with chemotherapy and radiotherapy: The Royal Marsden experience. **Clin Oncol (R Coll Radiol)** 2007 Mar; 19(2): 135-42.

HANDEL, L.N.; BARQAWI, A.; CHECA, G. *et al.* Males with Down's syndrome and nonneurogenic neurogenic bladder. **J. Urol.**, 169: 646–9, 2003.

HASEN, J.; BOYAR, R.M.; SHAPIRO, L.R. Gonadal function in trisomy 21. **Hormone Res**, 12:345, 1980.

HAUGNES, H.S.; BOSL, G.J.; BOER, H.; GIETEMA, J.A.; BRYDØY, M.; OLDENBURG, J.; DAHL, A.A.; BREMNES, R.M.; FOSSÅ, S.D. Long-Term and Late Effects of Germ Cell Testicular Cancer Treatment and Implications for Follow-Up. **J Clin Oncol**. 2012 Sep 24. [Epub ahead of print].

HOJAGER, B.; PETERS, H.; BYSKOV, A.G. *et al.* Follicular development in ovaries of children with Down's syndrome. **Acta Paediatr Scand** ;67:637-43; 1978 .

HOLLAND, A.J.; HON, J.; HUPPERT, F.A. *et al.* Incidence and course of dementia in people with Down's syndrome: findings from a population-based study. **J. Intellect. Disabil. Res**, 44:138–146, 2000.

HOROVITZ, D.D.G.; LLEREN JR, J.C.; MATTOS, R.A. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: panorama atual. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 21(4):1055-1064, jul-ago,2005.



HULTEN, M.A.; PATEL, S.D.; WESTGREN, M. *et al.* On the paternal origin of trisomy 21 Down syndrome. **Mol Cytogenet.**, 23;3(1):4, Feb, 2010.

IARC, 1987; Surgeon General, 1986; Glantz, 1995 apud <http://www.inca.gov.br/tabagismo/frameset.asp?item=passivo&link=tabagismo.html>.

INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA, FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **Boletim de produção de serviços. Arquivo nosológico gerado em 28/Ago/2003.** Rio de Janeiro: Departamento de Informação e Documentação, Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz; 2003.

ISHIDA, M.; HODOHARA, K.; OKABE, H. Mediastinal seminoma occurring in down syndrome. **J Pediatr Hematol Oncol.** 2012 Jul;34(5):387-8.

JANICKI, M.P.; DALTON, A.J. Prevalence of dementia and impact on intellectual disability services. **Ment. Retard**, 38:276–288, 2000.

JENSEN, M.S.; BONDE, J.P.; OLSEN, J. Prenatal alcohol exposure and cryptorchidism. *Acta Paediatr* 2007a;96:1681–1685.

JOHANNISSON, R.; GROOP, A.; WINKING, H. *et al.* Down's syndrome in the male. Reproductive pathology and meiotic studies. **Hum Genet** ;63:132-8; 1983.

KAI, N.; SEKI, N.; HIRATA, A. *et al.* A female case with Down syndrome and non-neurogenic neurogenic bladder. **International Journal of Urology**, 14, 867–868, 2007.

KARAMAN, A. Medical problems in children with Down syndrome in the Erzurum area of Turkey. **Genet Couns.** 2010;21(4):385-95.

KENNEDY, R.L.; JONES, T.H.; CUCKLE, H.S. Down's syndrome and thyroid. **Clin Endocrinol.**(37),471,1992.

KILCILER, M.; BASAL, S.; HASAN, C.I.; MURAT, Z.; MUSTAFA, O. I.; MURAT, D. Adult posterior urethral valve: a case report **GMS German Medical Science**, 2010, vol 8, ISSN 1612-3174.

KORENBERG, J.R. Down Syndrome Phenotypic Mapping. In: EPSTEIN, C.J. (orgs.). **The Morphogenesis of Down Syndrome**. Wiley – Liss, NY, 43-52, 1991.

KUPFERMAN, J.C.; DRUSCHEL, C.M.; KUPCHIK, G.S. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with Down syndrome. **Pediatrics**, 124(4), 615-2, Oct, 2009.

KUPFERMAN, J. C.; STEWART, C. L.; KASKEL, F. J. *et al.* Posterior urethral valves in patients with Down syndrome. **Pediatr Nephrol**, **10**: 143, 1996.

KURAHASHI, N.; KASAI, S.; SHIBATA, T.; KAKIZAKI, H.; NONOMURA, K.; SATA, F.; KISHI, R. Parental and neonatal risk factors for cryptorchidism. **Med Sci Monit**. 2005 Jun;11(6):CR274-283. Epub 2005 May 25.

KUSTERS, M.A.; GEMEN, E.F.; VERSTEGEN, R.H. *et al.* Both normal memory counts and decreased naive cells favor intrinsic defect over early y senescence of Down syndrome T- lymphocytes. **Pediatr Res**, Jan, 2010.

LANG, D. J.; VAN DYKE, D. C.; HEIDE, F. *et al.* Hypospadias and urethral abnormalities in Down syndrome. **Clin Pediatr**, **26**: 40, 1987.

LARENTIS, D.Z. *et al.* Prevalência de fatores predisponentes de síndrome de Down na cidade de Pelotas, RS. **Revista da AMRIGS**, v. 50, n. 1, Porto Alegre, jan./mar. 2006, p. 16-20.

LAUBENTHAL, J.; ZLOBINSKAYA, O.; POTERLOWICZ, K.; BAUMGARTNER, A.; GDULA, M.R.; FTHENOU, E.; KERAMAROU, M.; HEPWORTH, S.J.; KLEINJANS, J.C.; VAN SCHOOTEN, F.J.; BRUNBORG, G.; GODSCHALK, R.W.; SCHMID, T.E.; ANDERSON, D. Cigarette smoke-induced transgenerational alterations in genome stability in cord blood of human F1 offspring. **FASEB J**. 2012 Jun 22. [Epub ahead of print].

LA VIGNERA, S.; CONDORELLI, R.; VICARI, E.; D'AGATA, R.; CALOGERO, A.E. Testicular microlithiasis: analysis of prevalence and associated testicular cancer in central-eastern Sicilian andrological patients. **Andrologia**. 2012 May;44 Suppl 1:295-9. doi: 10.1111/j.1439-0272.2011.01180.x. Epub 2011 Jul 6.

LEUNG, A.K.; ROBSON, W.L. Hypospadias: an update. **Asian J Androl**. 2007. Jan;9(1):16-22.

LINABERY, A.M.; BLAIR, C.K.; GAMIS, A.S. *et al.* Congenital abnormalities and acute leukemia among children with Down syndrome: a children's oncology group study. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, 17(10):2572-7, Oct, 2008.

LO, A.; BROWN, H. G.; FIVUSH, B. A. *et al.* Renal disease in Down syndrome: autopsy study with emphasis on glomerular lesions. **Am J Kidney Dis**, 31: 329, 1998.

LUBIN, B.A.; CALN, S.; SCOTT, M. Hematologic manifestations. In: PUESCHEL, S.M. (orgs.). **Biomedical concerns in persons with Down syndrome**. Paul H. Brookes, Baltimore, 1992.

LUEDER, G.T. Treatment of nasolacrimal duct obstruction in children with trissomy 21. **J AAPOS**; 4: 230-2; 2000.

LUTTERODT, M.C.; SØRENSEN, K.P.; LARSEN, K.B.; SKOUBY, S.O.; ANDERSEN, C.Y.; BYSKOV, A.G. The number of oogonia and somatic cells in the human female embryo and fetus in relation to whether or not exposed to maternal cigarette smoking. **Hum Reprod**. 2009 Oct;24(10):2558-66. Epub 2009 Jun 24.

LYLE, R. ; BÉNA, F.; GAGOS, S. *et al.* Genotype-phenotype correlations in Down syndrome identified by array CGH in 30 cases of partial trisomy and partial monosomy chromosome 21. **Eur J Hum Genet**, 17(4):454-66, Apr, 2009.

MAIN, K.M.; SKAKKEBAEK, N.E.; TOPPARI, J. Cryptorchidism as part of the testicular dysgenesis syndrome: the environmental connection. **J. Endocr Dev**. 2009;14:167-73. Epub 2009 Feb 27.

MANCINI, M. C. *et al.* Comparação do desempenho funcional de crianças portadoras de síndrome de Down e crianças com desenvolvimento normal aos 2 e 5 anos de idade. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 61, n. 2-B, [s.l], 2003, p. 409-415.

MANGE, A.P.; MANGE, E.J. Nonsdisjunctions of human autosomes: sporadic Down syndrome. In: **Genetics: Human Aspects**. Sunderland: Sinaue Associates, Inc., 1990.

**MANUAL OPERACIONAL ESTUDO COLABORATIVO LATINOAMERIANO DE MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS - ECLAMC**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 2005.

MALINI, S.S.; RAMACHANDRA, N.B. Influence of advanced age of maternal grandmothers on Down Syndrome. **BMC Med Genet**, 14:7:4, Jan, 2006.

MAMSEN, L.S.; LUTTERODT, M.C.; ANDERSEN, E.W.; SKOUBY, S.O.; SØRENSEN, K.P.; ANDERSEN, C.Y.; BYSKOV, A.G. Cigarette smoking during early pregnancy reduces the number of embryonic germ and somatic cells. **Hum Reprod**. 2010 Nov;25(11):2755-61. Epub 2010 Sep 7.

MEISSNER, A.; MAMOULAKIS, C.; DE LA ROSETTE, J.J.; PES, M.P. Clinical update on testicular microlithiasis. **Curr Opin Urol** 2009 Nov;19(6):615-8.

MERCER, E.S.; BROECKER, B.; SMITH, E.A. *et al.* Urological manifestations of Down syndrome. **J Urol**, 171(3):1250-3, Mar, 2004.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL), **Diretrizes de Atenção à Pessoa com Síndrome de Down**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

MOREIRA, L.M.A.; GUSMÃO, A.F.F. Aspectos genéticos e sociais da sexualidade com síndrome de Down. **Ver. Bras. Psiquiatr**. Vol. 24, no.2, São Paulo June 2002.

MOREIRA, L.M.A.; SAN JUAN, A.; PEREIRA, P.S. *et al.* A case of mosaic trisomy 21 with Down's syndrome signs and normal intellectual development. **J Intellect Dis Res**, 44(1):91-6, 2000.

MULLER, R.F.; YOUNG, I.D. **Emery's Element's of medical genetics**. Churchill Livingstone, NY, 9 ed., 193-205, 1995.

MUSTACCHI, Z.; ROZONE, G. Síndrome de Down: aspectos clínicos e odontológicos. São Paulo: Cid, 1990.

MUSTACCHI, Z. **Curvas padrão pondero-estatural de portadores de Síndrome de Down procedentes da região urbana de São Paulo**. Orientador: Daniel Gianella Netto. 2002. Tese (Doutorado em Farmácia) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, São Paulo, 2002.

NARASIMHAN, K.L.; KAUR, B.; MARWAHA, R.K. Posterior urethral valves in patients with Down syndrome. **Indian J Pediatr**, 72(9):802, Sep, 2005.

NAZER, J.; CASTILLO, S.; CIFUENTES, L. *et al.* Incidence of congenital malformations in Chile from 1969 to 1986. Results of a Latin-American collaborative study. **Rev Med Chil**; 117:219-27; 1989.

NIEUWENHUIS-MARK, R.E. Diagnosing Alzheimer's dementia in Down syndrome: problems and possible solutions. **Res Dev Disabil**, 30(5):827-38, Sep-Oct, 2009.

NUNES, M. D.R. **Buscando a Independência e autonomia da criança através da estimulação constante: a experiência da família da criança com síndrome de Down.** Dissertação de mestrado apresentado ao programa de pós-graduação em enfermagem . São Carlos: UFSCar, 2010.

OLIVER, T.R.; FEINGOLD, E.; YU, K.; CHEUNG, V.; TINKER, S.; YADAV-SHAH, M.; MASSE, N.; SHERMAN, S.L. New insights into human nondisjunction of chromosome 21 in oocytes. **PLoS Genet**. 2008 Mar 14;4(3):e1000033.

OPAS, 1995 - <http://saude-joni.blogspot.com.br/2009/11/convencao-quadro-de-controle-do.html>.

OSÓRIO, M.R.; ROBINSON, W.M. **Genética Humana**. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2001.

PAULOZZI, L.J.; ERICKSON, J.D.; JACKSON, R.J. Hypospadias trends in two US surveillance systems. **Pediatrics**, 100: 831, 1997.

PAUNIAHO, S.L.; SALONEN, J.; HELMINEN, M.; VETTENRANTA, K.; HEIKINHEIMO, M.; HEIKINHEIMO, O. The incidences of malignant gonadal and extragonadal germ cell tumors in males and females: a population-based study covering over 40 years in Finland. **Cancer Causes Control**. 2012 Sep 26. [Epub ahead of print].

PENROSE, L.S. The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. **J Genet**, 27, 219; 1933.

PENROSE, L.S. Parental age and non-disjunction. In: DAVIDSON, W.M.; SMITH, R. **Human Chromosomal Abnormalities**. London: Staples Press, 1961.

PERLUIGI, M.; DI DOMENICO, F.; FIORINI, A.; COCCIOLO, A.;GIORGI, A.; FOPPOLI, C.; BUTTERFIELD, D.A.; GIORLANDINO, M.; GIORLANDINO, C.; SCHININÀ, M.E.; COCCIA, R. Oxidative stress occurs early in Down syndrome pregnancy: A redox proteomics analysis of amniotic fluid. **Proteomics Clin Appl**. 2011 Apr;5(3-4):167-78. doi: 10.1002/prca.201000121. Epub 2011 Feb 24.

PIERIK, F.H.; BURDORF, A.; DEDDENS, J.A.; JUTTMANN, R.E.; WEBER, R.F. Maternal and paternal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a case-control study in newborn boys. **Environ Health Perspect**. 2004 Nov;112(15):1570-6.

PORTER, M.P.; FAIZAN, M.K.; GRADY, R.W.; MUELLER, B.A. Hypospadias in Washington State: maternal risk factors and prevalence trends. **Pediatrics**. 2005 Apr;115(4):e495-9. Epub 2005 Mar 1.

POWELL-GRINER, E.; WOOLBRIGHT, A. Trends in infant deaths from congenital anomalies: results from England and Wales, Scotland, Sweden and the United States. **Int J Epidemiol**; 19:391-8; 1990.

PRADO, M.B.; FRANGELLA, V.S.; MESTRINHERI, L.; MUSTACCHI, Z. Acompanhamento nutricional de pacientes com Síndrome de Down atendidos em um consultório pediátrico. **O Mundo da Saúde**, São Paulo: 2009;33(3):335-346.

PUESCHEL, S.M.; ORSON, J.M.; BOYLAN, J.M. *et al*. Adolescent development in males with Down syndrome. **Am J Dis Child**;139:236-8; 1985.

PUESCHEL, S. Panorama Histórico. In: PUESCHEL, S. (org). **Síndrome de Down: Guia para pais e educadores**. 8 ed. Campinas: Papirus, 2003.

ROCHELEAU, M.C.; ROMITTI, P.A, DENNIS, L.K. Pesticides and hypospádias: A meta-analysis. **Journal of Pediatric Urology** (2009) 5, 17-24.

SALEMI, M.; LA VIGNERA, S.; CASTIGLIONE, R.; CONDORELLI, R.A.; CIMINO, L.; BOSCO, P.; ROMANO, C.; ROMANO, C.; CALOGERO, A.E. Expression of STRBP mRNA in patients with cryptorchidism and Down's syndrome. **J Endocrinol Invest**. 2012 Jan;35(1):5-7.

SALES, L.J.; LEITE, L. M. M.; PIGOZZO, C. M.; CAMPOS, M. C.; COVA, V. F. Levantamento de concepções sobre teratogênese e seus agentes em uma amostra de gestantes no Bairro da Liberdade – SSA/BA. 55. **Candombá – Revista Virtual**, v. 4, n. 1, p. 55-69, jan – jun 2008  
<http://revistas.unijorge.edu.br/candomba/2008-v4n1/pdfs/LiviaJucaraSales2008v4n1.pdf>.

SANJUÁN- RODRÍGUEZ, S.; TORRES, A. A.; ENRÍQUEZ, Z. E.; AYUSO, V. R.; SANTAMARÍA, O. J.I. Labia minora hypertrophy in the puberty. **Cir Pediatr**. 2009 Apr;22(2):109-11.

SATGÉ D, HONORÉ, L.; SASCO, A.J.; VEKEMANS, M.; CHOMPRET, A.; RÉTHORE, M.O. An ovarian dysgerminoma in Down syndrome. Hypothesis about the association. **Int J Gynecol Cancer**, 2006 Jan-Feb;16 Suppl 1:375-9.

SATGÉ, D.; SASCO, A.J.; DAY, S. *et al*. A lower risk of dying from urological cancer in Down syndrome: clue for cancer protecting genes on chromosome 21. **Uro Int**, 82(3): 296-300. Epub, May, 2009.

SCHINZEL, A. **Catalogue of balanced chromosome aberrations in man**. 2. ed. New York: Walter de Gruyter, 2001.

SCHWARTZMAN, J.S. Histórico. In.: SCHWARTZMAN, J.S. (Org.). **Síndrome de Down**. São Paulo: Mackenzie; 1999a. p 3-15.

\_\_\_\_\_. Generalidades. In.: \_\_\_\_\_. **Síndrome de Down**. São Paulo: Mackenzie; 1999b.p.16-31.

\_\_\_\_\_. Histórico. In: \_\_\_\_\_. **Síndrome de Down**. 2.ed. São Paulo: Memnon: Mackenzie, 2003. p 03-15.

SCRIVER, C.; BEAUDE, A.L.; SLY, W. *et al*. **The metabolic basis of inherited disease**. 6<sup>th</sup> Ed, McGraw-Hill Book Company, 1989.

SÉPANIAK, S.; FORGES, T.; MONNIER-BARBARINO, P. Cigarette smoking and fertility in women and men. **Gynecol Obstet Fertil**. 2006 Oct;34(10):945-9. Epub 2006 Sep 14.

SILVA, M.; FELISMINO, D.C.; DANTAS, I.C. Malformações fetais: estudo retrospectivo na maternidade da fundação assistencial da Paraíba no município de Campina Grande. **Revista de Biologia e Ciências da Terra**, volume 8, número 1, 2008, p. 232-9.

SILVA, N.L.P.; DESSEN, M.A. Síndrome de Down: caracterização e impacto na família. **Interação em Psicologia**. Universidade de Brasília, 6(2), jul./dez.2002, p.167-176.

SLOTTER, E.D.; MARCHETTI, F.; ESKENAZI, B.; WELDON, R.H.; NATH, J.; CABREROS, D.; WYROBEK, A.J. Fertil Steril. Frequency of human sperm carrying structural aberrations of chromosome 1 increases with advancing age. **Fertil Steril**. 2007 May;87(5):1077-86. Epub 2007 Apr 11.

SMUCKER, J.D.; ROTH, L.M.; SUTTON, G.P. *et al.* Trisomy 21 associated with ovarian dysgerminoma. Department of Obstetrics and Gynecology, Indiana University Cancer Center. **Gynecol Oncol**.74(3):512-4; 1999.

SPRITZER, D.T; PERUZZO, J.; PERES, R.M. **Álcool, fumo e outras drogas**. Manual de Teratogênese em Humanos, Federação Brasileira de Associações de Ginecologia e Obstetrícia, capítulo 35, p. 383-95, 2011.

STEFANIDIS, K.; BELITSOS, P.; FOTINOS, A.; MAKRIS, N.; LOUTRADIS, D.; ANTSAKLIS, A. Causes of infertility in men with Down syndrome. **Andrologia** 2011 Oct;43(5):353-7.

STRANDBERG-LARSEN, K.; JENSEN, M.S.; RAMLAU-HANSEN, C.H.; GRØNBÆK, M.; OLSEN, J. Alcohol binge drinking during pregnancy and cryptorchidism. **Human Reproduction**, Vol.24, No.12 pp. 3211–3219, 2009 Advanced Access publication on September 18, 2009 doi:10.1093/humrep/dep325.

SUZUKI, K.; NAKAJIMA, K.; KAMIMURA, S.; TAKASUGI, K.; SUZUKI, Y.; SEKINE, H.; ISHII, N. Eight case reports on sex-hormone profiles in sexually mature male Down syndrome. **Int J Urol**. 2010 Dec; 17(12):1008-10.



TACHDJIAN, M.O. **Ortopedia pediátrica**. 2. ed. São Paulo: Manole, 1995.

TOPPARI, J.; VIRTANEN, H.E.; MAIN, K.M.; SKAKKEBAEK, N.E. Cryptorchidism and hypospadias as a sign of testicular dysgenesis syndrome (TDS): environmental connection. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol**. 2010 Oct;88(10):910-9.

TORALLES, M.B.; TRINDADE, B.M.C.; FADUL, L.C.; PEIXOTO JUNIOR, C.F.; SANTANA, M.A.C.C.; ALVES, C. A importância do Serviço de Informações sobre Agentes Teratogênicos, Bahia, Brasil, na prevenção de malformações congênitas: análise dos quatro primeiros anos de funcionamento. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 25(1):105-110, jan, 2009.

UMPHRED, D.A. **Reabilitação neurológica**. São Paulo: Manole, 2004. 1118p.

UTAGAWA, C.Y.; SOUZA, R.A.; SILVA, C.O.M.; SILVA, M.O. Tabagismo e gravidez: repercussões no desenvolvimento fetal. **Cadernos UniFOA**, Volta Redonda, ano II, n. 04, agosto / 2007. Disponível em <http://www.foa.org.br/cadernos/edicao/04/97.pdf>, em 06/08/2012 às 15:37.

VACHON, L.; FAREAU, G.E.; WILSON, M.G.; CHAN, L.S. Testicular microlithiasis in patients with Down syndrome. **The Journal of Pediatrics**. Volume 149, Issue 2, Pages 233-236, August 2006.

VERSTEGEN, R.H.; KUSTERS, M.A.; GEMEN, E.F. *et al.* Down syndrome B-lymphocyte subpopulations, intrinsic defect or decreased T-lymphocyte help. **Pediatr Res**, Jan, 2010.

VIDAL-TABOADA, J.M.; SANZ, S.; EGEO, A. *et al.* Identification and characterization of a new gene from human chromosome 21 between markers D21S343 and D21S268 encoding a leucine-rich protein. **Bioch. Biophys. Research Commun.**, 250 (3), 547-554, 1998.

VINER, R.M.; SHIMURA, N.; BROWN, B.D. *et al.* Down syndrome in association with features of the androgen insensitivity syndrome. Department of Pediatrics, University of Cambridge, Addenbrooke's Hospital, UK. **J Med Genet** ;33(7):574-7; 1996.

VRANEKOVIĆ, J.; BOŽOVIĆ, I.B.; GRUBIĆ, Z.; WAGNER, J.; PAVLINIĆ, D.; DAHOUN, S.; BENA, F.; CULIĆ, V.; BRAJENOVIĆ-MILIĆ, B. Down syndrome: parental origin, recombination, and maternal age. **Genet Test Mol Biomarkers**. 2012 Jan;16(1):70-3. Epub 2011 Aug 23.

WEIJERMAN, M.E.; WINTER, J.P. Clinical practice. The care of children with Down Syndrome. **Eur J Pediatric** (2010) Dec;169(12):1445-1452. Epub 2010 Jul 15.

WERTZ, D.C.; FLETCHER, J.C.; BERG, K. *et al.* **Guidelines on ethical issues in medical genetics and the provision of genetics services**. World Health Organization: Geneva; 1995.

WERTZ, D.C.; FLETCHER, J.C.; BERG, K. **Review of ethical issues in medical genetics**. World Health Organization: Geneva; 2001.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). **World Health Report 1998**. Geneva; 1998.

WISEMAN, F.K.; ALFORD, K.A.; TYBULEWICZ, V.L.J. *et al.* Down syndrome recente progress an future propects. **Hum Mol Genet**, 15-18, 2009.

WOHLFAHRT-VEJE, C.; MAIN, K. M.; SKAKKE, B. Testicular dysgenesis syndrome: foetal origin of adult reproductive problems. **Clinical Endocrinology** (2009) 71, 459-465.

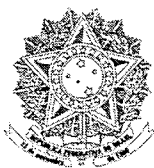
YIEE, J.H.; BASKIN, L.S. Environmental factors in genitourinary development. **J Urol**. 2010 Jul;184(1):34-41. Epub 2010 May 15.

YEE, W.S.; KIM, Y.S.; KIM, S.J.; CHOI, J.B.; KIM, S.II; AHN, H.S.  
Testicular Microlithiasis: Prevalence and Clinical Significance in a Population Referred for Scrotal Ultrasonography. **Urological Oncology**. Korean J Urol 2011;52:172-177.

ZAGO, M.K.; PEREIRA, J.D.; CANTI, L.T.; BARBOSA, M.V.R.;  
FERNANDEZ, L.L. Variáveis maternas e paternas nas síndromes cromossômicas encontradas na base de dados do Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, 55 (4): 345-349, out.-dez. 2011.

ZHENG, C., BYERS, B.J. Oocyte selection: A new model for the maternal age-dependence of Down syndrome. **Human Genetics**, 90:1-6; 1992.

## APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Pesquisa - CEP/UFJF

PRO-REITORIA DE PESQUISA

CIDADE UNIVERSITÁRIA

36036-900 - JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

NOME DO SERVIÇO DO PESQUISADOR:

Anatomia / Dep. de Morfologia / ICB.

Setor de Urologia Pediátrica / Disciplina de Urologia / Dep. de Cirurgia

Disciplina de Pediatria – Departamento Materno-Infantil

Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. José Murillo Bastos Netto

Endereço: Departamento de Morfologia – Disciplina de Anatomia – ICB - UFJF

CEP: 36100-000 - Juiz de Fora – MG

Fone: (32) 3229-3205

E-mail: [jmbnetto@uopedjf.com.br](mailto:jmbnetto@uopedjf.com.br)

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

(APÊNDICE A)

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa “Prevalência de Malformações Urogenitais associada a Síndrome de Down correlacionando aos Fatores Maternos”. Neste estudo pretendemos avaliar a prevalência de malformações urogenitais associadas à Síndrome de Down, investigar a influência da idade materna e paterna no nascimento de crianças, avaliar em qual sexo essas anomalias se manifestam com maior incidência, quais anomalias são mais freqüentes e elaborar um protocolo para investigação rotineira das anomalias urogenitais, auxiliando profissionais da saúde em relação às possíveis complicações existentes.

O motivo que nos leva a estudar esse assunto é pesquisar as malformações urogenitais associadas a síndrome de Down que podem oferecer um risco a saúde, a qualidade e a expectativa de vida do portador de Síndrome de Down. Visamos investigar as malformações urológicas e ginecológicas com o objetivo de realizar uma intervenção precoce prevenindo e/ou tratando lesões com risco de perda dos rins e prevenção ou tratamento precoce do câncer.

Para este estudo conversamos com você sobre a sua história familiar e do seu filho (a), realizaremos o exame físico seguindo todas as normas éticas e técnicas, sem nenhum

constrangimento para o(a) seu filho(a). Serão realizados Rx simples de abdome, ultrassonografia abdominal e pélvica de maneira habitual, sem risco para seu filho(a) e no caso das pacientes femininas, caso haja concordância dos responsáveis, será realizado exame preventivo em local adequado, com agendamento prévio segundo as possibilidades dos cuidadores.

Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido(a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido(a) no Serviço e pelo pesquisador. O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Você não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Este estudo apresenta risco maior que o mínimo, isto é, o mesmo risco existente quando realiza-se um exame radiológico de rotina. O constrangimento advindo do exame preventivo, que porventura seja realizado nas pacientes de sexo feminino, é minimizado pelos benéficos proporcionados pela realização do mesmo. Você tem assegurado o direito a ressarcimento ou indenização no caso de quaisquer danos eventualmente produzidos pela pesquisa.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida a você.

Eu, \_\_\_\_\_, li e/ou ouvi o esclarecimento sobre o projeto e compreendi para que serve o estudo, e quais procedimentos meu filho(a) será submetido(a). A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper sua participação a qualquer momento, sem justificar minha decisão e que isso não afetará seu tratamento. Sei que seu nome não será divulgado nas publicações científicas, que não terei despesas e não receberei dinheiro por participar do estudo.

“Diante dos esclarecimentos prestados, autorizo meu(minha) filho(a) \_\_\_\_\_, impúbere, nascido aos ...../...../....., a participar do estudo, na qualidade de voluntário.”

Juiz de Fora, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ CI:

Assinatura do(a) participante

\_\_\_\_\_ CI:

Assinatura do(a) pesquisador(a)

\_\_\_\_\_ CI:

Assinatura da testemunha

*Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar:*

*CEP- Comitê de Ética em Pesquisa - UFJF*

*Pró-Reitoria de Pesquisa / Campus Universitário da UFJF*

*Juiz de Fora (MG) - CEP: 36036-900*

*Fone: (32) 2102-3788 / E-mail: [cep.propesq@ufjf.edu.br](mailto:cep.propesq@ufjf.edu.br)*

APÊNDICE B - Questionário estruturado para a investigação diagnóstica das manifestações urogenitais dos pacientes do ambulatório da síndrome de Down do Departamento de Saúde da Criança e do Adolescente do município de Juiz de Fora/MG.

Prontuário \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Nome \_\_\_\_\_

Sexo: ( ) F ( ) M Cor: ( ) B ( ) PD ( ) N ( ) Outras \_\_\_\_\_

Data do nascimento \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Idade \_\_\_\_\_ anos

Naturalidade: \_\_\_\_\_ Nacionalidade: \_\_\_\_\_

Endereço \_\_\_\_\_

Telefone \_\_\_\_\_

Nome da Mãe: \_\_\_\_\_ Escolaridade: \_\_\_\_\_

Nome do Pai: \_\_\_\_\_ Escolaridade: \_\_\_\_\_

#### DADOS DA GESTAÇÃO/PRÉ-NATAL/ PARTO

Sua idade (mãe) quando engravidou: \_\_\_\_\_ anos.

Idade do pai quando você engravidou: \_\_\_\_\_ anos.

Idade da sua mãe quando engravidou de você: \_\_\_\_ anos ( ) Não sabe

Quantas vezes engravidou? \_\_\_\_ Algum nasceu morto? \_\_\_\_ Ou nasceu vivo e morreu? \_\_\_\_

Já teve algum aborto espontâneo ou perda fetal? \_\_\_\_\_

Quantos filhos vivos tem? \_\_\_\_\_ Ele(a) é: ( ) Primogênito ( ) filho do meio ( ) Último filho

Algum filho seu apresentou mal formação? ( ) Não ( ) Sim Qual? \_\_\_\_\_

Fez uso de ácido fólico antes da gestação? ( ) Não ( ) Sim Quantos meses antes? \_\_\_\_\_

Com quantos meses descobriu a gravidez? ( ) 1 mês ( ) 2 meses ( ) + de 3 meses

No período próximo a gravidez enfrentou problemas familiares (com parceiro ou outros parentes próximos)? ( ) Sim ( ) Não ou Dificuldades financeiras ( ) Sim ( ) Não

Você realizou ultrassonografia durante o pré-natal? ( ) Não ( ) Sim

- Ultrassom endovaginal ( ) Não ( ) Sim; Se sim, sabe informar sobre a TN (translucência nucal) – prega da nuca? ( ) Não ( ) Não realizou ( ) Normal ( ) Alterada

- Ultra-sonografia morfológica ( ) Não realizou ( ) Normal ( ) Alterada Qual alteração?

\_\_\_\_\_.

- Ultra-sonografia 3º trimestre ( ) Não realizou ( ) Normal ( ) Alterada Qual alteração?

\_\_\_\_\_.

Apresentou sangramento na gestação? ( ) Não ( ) Sim Se sim, ( ) 1 trimestre ( ) 2 trimestre ( ) 3 trimestre

Como foi a movimentação fetal durante a gestação? ( ) Aumentada ( ) Diminuída ( ) Normal

Apresentou alguma doença na gestação? \_\_\_\_\_

Você usou algum medicamento antes da gestação? ( ) Não ( ) Sim. Se sim, qual? \_\_\_\_\_

E por quanto tempo antes da gestação? \_\_\_\_\_.

Você fez uso de álcool antes de engravidar? ( ) Não ( ) Sim. Se sim, quanto tempo antes? \_\_\_\_\_.

E qual quantidade? ( ) 1 vez dia ( ) fim de semana ( ) outros \_\_\_\_\_.

Você fez uso de álcool durante a gestação ( ) Não ( ) Sim Se sim, qual quantidade?

( ) 1 vez dia ( ) fim de semana ( ) outros \_\_\_\_\_.

Você fumava antes de engravidar ( ) Não ( ) Sim Se sim, quantos cigarros dia? \_\_\_\_\_

Desde que idade? \_\_\_\_\_ anos

Você fumou durante a gestação ( ) Não ( ) Sim Se sim, quantos cigarros dia? \_\_\_\_\_.

Você fez uso de outras drogas (cocaína, maconha, etc) antes de engravidar? ( ) Não ( ) Sim. Se sim, por quanto tempo? \_\_\_\_\_ E em qual período da gestação? ( ) 1 trimestre ( ) 2 trimestre ( ) 3 trimestre

Dados paternos: ( ) Não sabe informar

Fez uso de álcool antes da mãe engravidar ( ) Não ( ) Sim. Se sim, por quanto tempo antes? \_\_\_\_\_

E qual quantidade? ( ) 1 vez dia ( ) fim de semana ( ) outros \_\_\_\_\_.

E durante a gestação dela? ( ) Não ( ) Sim. Se sim, qual quantidade? ( ) 1 vez dia ( ) fim de semana

( ) outros \_\_\_\_\_.

Você fumava antes da mãe engravidar ( ) Não ( ) Sim Se sim, quantos cigarros dia? \_\_\_\_\_

Desde que idade? \_\_\_\_\_ anos.

Você fumou durante a gestação da mãe ( ) Não ( ) Sim Se sim, quantos cigarros dia? \_\_\_\_\_

Você fez uso de outras drogas (cocaína, maconha, etc) antes da gravidez da mãe? ( ) Não ( ) Sim Se sim, por quanto tempo antes? \_\_\_\_\_ E durante a gestação da mãe ( ) Não ( ) Sim

Qual foi o tipo de parto realizado?



Vaginal  Espontâneo  Induzido

À fórceps  Não  Sim Qual? \_\_\_\_\_

Cesárea  Não  Sim Qual indicação? \_\_\_\_\_

O parto ocorreu no tempo certo?  Não  Sim; Com quantas semanas nasceu? \_\_\_\_\_

Ou foi parto prematuro?  Não  Sim \_\_\_\_ semanas;

Sabe informar sobre a causa da prematuridade?  Não  Sim. Se sim, qual? \_\_\_\_\_

#### PERÍODO NEONATAL

Peso ao Nascer \_\_\_\_\_ Kg  não sabe Altura \_\_\_\_\_ cm  não sabe

Ele (a) apresentou alguma malformação congênita/ urogenital  Não  Sim Qual (is)? \_\_\_\_\_

Se filho (a) apresentou alguma característica suspeita de Síndrome de Down ao nascimento. Qual (is)?

fendas palpebrais oblíquas para cima  pele redundante na nuca

pavilhão auricular anormal  prega palmar única  clinotactilia do 5º dedo

hipotonia muscular  hiperextensibilidade articular  Outras \_\_\_\_\_

Seu filho(a) teve alta com você da maternidade?  Sim  Não Se não, por quê?

sofrimento respiratório  icterícia  infecção  convulsão  Ignorado  Outras \_\_\_\_\_

#### DADOS DA CRIANÇA/ADOLESCÊNCIA E FASE ADULTA

Ele(a) apresentou algumas co-morbidades associadas como :

Problemas (anomalias) Cardiovasculares  Não  Sim Qual?

Comunicação interventricular (CIV)  Comunicação interatrial (CIA)

Defeito do septo atrioventricular (DSAV)  Persistência canal arterial (PCA)

Tetralogia de Fallot  Outros \_\_\_\_\_

Infecções respiratórias  Não  Sim Qual? \_\_\_\_\_

Problemas endocrinológicos  Não  Sim

Tireóide  hipotireoidismo  hipertireoidismo  Não

Diabetes  Tipo I (insulino-dependente)  Tipo II (não insulino-dependente)  Não

Outros \_\_\_\_\_

Problemas gastrointestinais  Não  Sim

atresia esôfago/fistula traqueoesofágica  estenose pilórica

estenose duodenal/atresia  doença de Hirschsprung

imperfuração anal  outros \_\_\_\_\_

Problemas hematológicos  Não  Sim Qual? \_\_\_\_\_

Problemas oftalmológicos ( ) Não ( ) Sim

( ) catarata congênita ( ) obstrução do ducto nasolacrimal ( ) blefarite ( ) glaucoma ( ) nistagmo  
( ) estrabismo ( ) outros \_\_\_\_\_

Problemas otorrinolaringológicos ( ) Não ( ) Sim Qual? \_\_\_\_\_

Instabilidade atlanto-axial ( ) Não ( ) Sim

Doença de Alzheimer ( ) Não ( ) Sim

Alterações urinárias ( ) Não ( ) Sim

( ) uropatia obstrutiva ( ) refluxo vesicoureteral ( ) válvula de uretra posterior

( ) pieloectasia ( ) bexiga neurogênica ( ) válvula de uretra anterior

( ) criptorquidia unilateral ( ) criptorquidia bilateral ( ) hipospádia

( ) outros \_\_\_\_\_

O desenvolvimento neuropsicomotor do seu filho foi: ( ) Normal ( ) Atrasado ( ) Ignorado

Sentou sem apoio \_\_\_\_\_ meses; Engatinhou \_\_\_\_\_ meses;

Andou sem apoio \_\_\_\_\_ meses; Faz xixi ( ) em pé ( ) sentado.

Seu filho apresentou em algum momento infecção do trato urinário?

( ) Não ( ) Sim Número/total de vezes: \_\_\_\_\_

Sua filha já teve corrimento vaginal ( ) Não ( ) Sim. Qual? \_\_\_\_\_ ( ) Não se aplica

Tem algum corrimento vaginal no momento? ( ) Não se aplica ( ) Não ( ) Sim. Se sim, qual era a característica dele?

( ) branco-acinzentado ( ) branco, aspecto de leite coalhado ( ) amarelo ou amarelo-esverdeado

( ) secreção purulenta ( ) com odor ( ) sem odor

Qual foi a data da última menstruação da sua filha? \_\_\_\_\_ ( ) Não se aplica

Ela menstrua todo mês? ( ) Não ( ) Sim; e dura quantos dias? \_\_\_\_\_ ( ) Não se aplica

*Aparecimento primeiros caracteres sexuais:* ( ) Não se aplica

\_\_\_\_\_ Meninas \_\_\_\_\_ Meninos \_\_\_\_\_

Telarca \_\_\_\_\_ anos. Crescimento de testículos \_\_\_\_\_ anos.

Pubarca \_\_\_\_\_ anos.

Menarca \_\_\_\_\_ anos Caracteres sexuais secundários \_\_\_\_\_ anos. ( voz, pelos, músculos)

*Para meninos e meninas:* ( ) Não se aplica

1ª relação sexual \_\_\_\_\_ anos. Método contraceptivo ( ) Não ( ) Sim Qual? \_\_\_\_\_

Idade parceiro (a) atual \_\_\_\_\_ anos. Parceiro (a) c/ síndrome de Down ( ) Sim ( ) Não

Teve algum filho ( ) Não ( ) Sim. Se sim: Idade do(s) filho(s) \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ anos.

Filhos ( ) Saudável ( ) Síndrome de Down ( ) Ausência de filho ( ) Outros \_\_\_\_\_.

História de Câncer ( ) Não ( ) Sim Qual?\_\_\_\_\_.

Menopausa Precoce (< 45 anos) ( ) Não ( ) Sim Quantos anos?\_\_\_\_\_.

## APÊNDICE C - Exame Físico dos Pacientes do Ambulatório da Síndrome de Down.

Paciente \_\_\_\_\_

Idade \_\_\_\_\_ anos

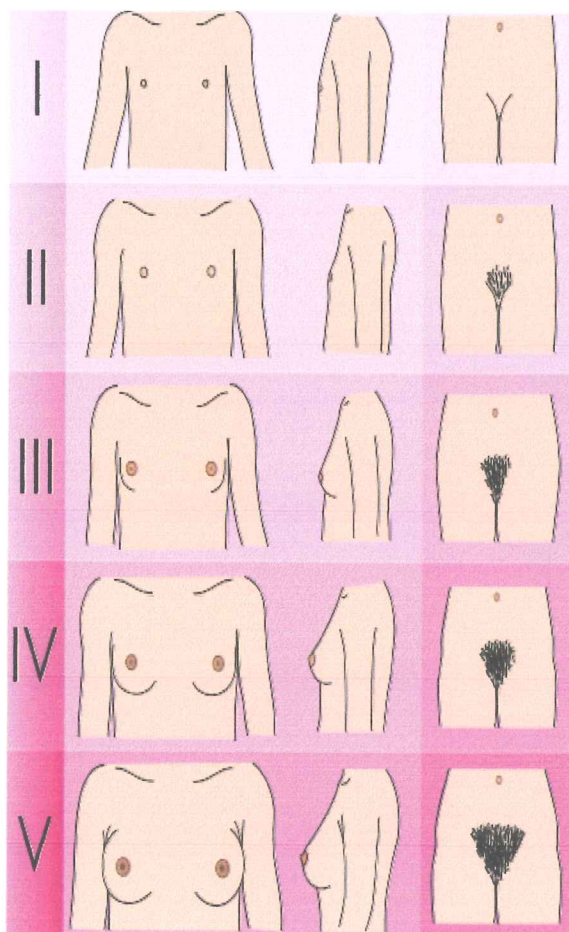
Peso \_\_\_\_\_ g

Altura \_\_\_\_\_ cm

### Aparelho Genitourinário

#### **Sexo Feminino**

#### *Estágios de desenvolvimento mamário e pelos pubianos*



#### I Estágio ( )

Não existe pilosidade pubiana verdadeira. Mama pré-puberal infantil, aspecto plano.

#### II Estágio ( )

Crescimento de pelos pubianos claros, lisos e finos ao lado dos grandes lábios. Broto mamário pequeno, elevação circunscrita à área da aréola.

#### III Estágio ( )

Os pelos pubianos se tornam escuros, encaracolados, espessos e em maior quantidade. Aumento geral da mama com elevação da aréola.

#### IV Estágio ( )

Os pelos pubianos são do tipo adulto, porém com distribuição central, não chegando à raiz da coxa. Aréola e mamilo formam elevação e contorno separados da mama.

#### V Estágio ( )

Pelos pubianos do tipo adulto. Mama adulta, aréola do mesmo contorno da mama.

Fonte: J.M. Tanner, Growth at Adolescent. 2d., Oxford: Blackwell, 1962.

- *Avaliação da Pressão Arterial* - PA \_\_\_\_\_ mmHg.

- *Propedêutica mamária* (Acima de Tanner II)

Inspeção estática Simétricas ( ) Sim ( ) Não

Presença de abaulamentos ( ) Sim ( ) Não

Presença de retrações ( ) Sim ( ) Não

Presença de cicatrizes ( ) Sim ( ) Não

Inspeção dinâmica ( ) normal ( ) alterada

Palpação (parênquima e linfonodos):

- nódulos presentes ( ) não ( ) sim; linfonodos palpáveis ( ) não ( ) sim
- Descarga papilar positiva ( ) não ( ) sim Se sim, características:
- Tipo de líquido que saiu: \_\_\_\_\_ ( ) uniductal ( ) multiductal; ( ) unilateral ( ) bilateral
- *Abdome* ( ) Normal ( ) Alterado
- ( ) Presença de bexiga palpável ( ) Rins palpáveis
- ( ) Massa palpável em andar inferior (tumorações)
- ( ) Massa fecal no cólon sigmóide
- ( ) Dor a palpação do abdome (região hipogástrica) ( ) Outras \_\_\_\_\_
- *Órgãos genitais externos* ( ) Normal ( ) Alterado
- Clitóris aumentado ( ) Não ( ) Sim
- Sinéquia labial ( ) Não ( ) Sim ; Outros \_\_\_\_\_
- *Órgãos genitais internos*
- Apenas para pacientes que iniciaram atividade sexual:
- Exame especular : Coleta de citologia (ectocervical e endocervical): ( ) Não ( ) Sim
- Toque vaginal ( ) Não ( ) Normal ( ) Alterado Qual alteração? \_\_\_\_\_
- Pacientes que não iniciaram atividade sexual: Coleta com cotonete ( ) Não ( ) Sim
- Corrimento vaginal? ( ) Não ( ) Sim. Se sim, características:
- ( ) branco-acizentado ( ) branco, aspecto de leite coalhado ( ) amarelo ou amarelo-esverdeado
- ( ) secreção purulenta ( ) com odor ( ) sem odor
- Irritação vulvar ( ) Não ( ) Sim
- *Marcha* ( ) Com auxílio ( ) Sem auxílio ( ) Não anda
- *Senta* ( ) Com apoio ( ) Sem apoio
- *Engatinha* ( ) Não ( ) Sim
- *Firma as pernas* ( ) Sem apoio ( ) Com apoio
- *Sinais Neurocutâneos de Disrafismo Espinhal:* ( ) Não ( ) Sim
- ( ) lipoma sacral ( ) nevus sacral ( ) apêndice cutâneo ( ) tufo piloso na região sacral
- ( ) hemangioma capilar na região sacral ( ) Seio dérmico sacral ("dimple")
- ( ) fenda glútea assimétrica ou rebaixada ( ) cicatriz cutânea " em queimadura de cigarro "
- ( ) outros Qual (is) ? \_\_\_\_\_.

## APÊNDICE C - Exame Físico dos Pacientes do Ambulatório da Síndrome de Down.

Paciente \_\_\_\_\_

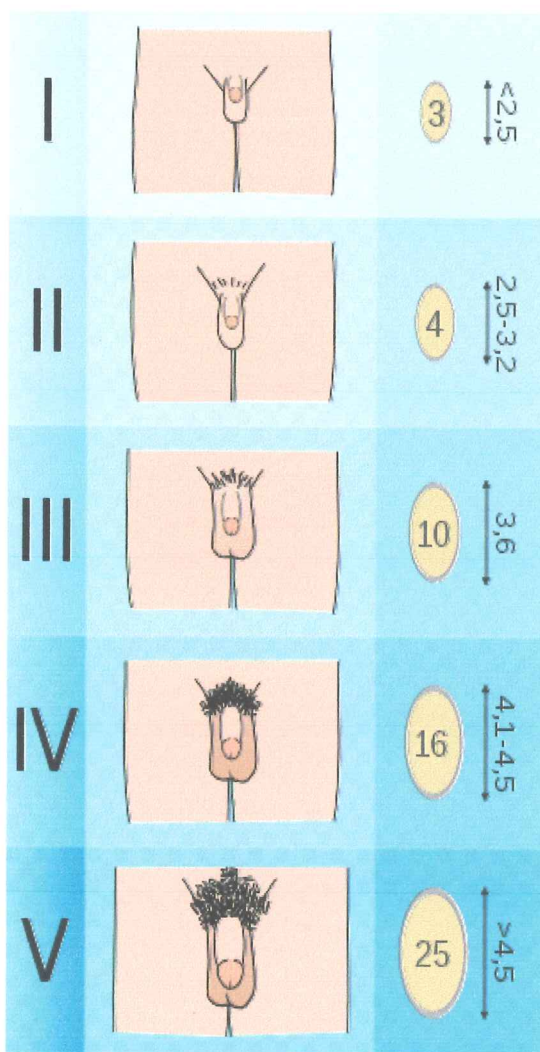
Idade \_\_\_\_\_ anos

Peso \_\_\_\_\_ g

Altura \_\_\_\_\_ cm

### Aparelho Genitourinário

#### **Sexo masculino**



*Estágios de pelos pubianos/Tamanho do pênis*

#### I Estágio ( )

Tamanho dos testículos e do pênis com características infantis. Não existe pilosidade pubiana.

#### II Estágio ( )

Aumento do volume testicular, pele escrotal mais espessa e com mudanças de coloração. Não há crescimento do pênis. Há crescimento esparso de pelos finos, claros, principalmente na base do pênis.

#### III Estágio ( )

Aumento do volume testicular e alongamento do pênis. Os pêlos tornam-se espessos, escuros e encaracolados, com aumento de quantidade.

#### IV Estágio ( )

O pênis aumenta de tamanho e a pele escrotal se torna escura. Os pelos já com características adultas, porém com área limitada, não alcançando a raiz de coxa.

#### V Estágio ( )

Genitais e pelos pubianos compatíveis com o adulto.

Fonte: J.M. Tanner, Growth at Adolescent. 2d., Oxford: Blackwell, 1962.

- Avaliação da Pressão Arterial - PA \_\_\_\_\_ mmHg.

- Abdome ( ) Normal ( ) Alterado

( ) Presença de bexiga palpável ( ) Rins palpáveis

( ) Massa palpável em andar inferior (tumorações)

( ) Massa fecal no cólon sigmóide

( ) Dor a palpação do abdome (região hipogástrica) ( ) Outras \_\_\_\_\_

- Órgãos genitais externos ( ) Normal ( ) Alterado

Tamanho longitudinal do pênis: \_\_\_\_\_

Tamanho testículo: D \_\_\_\_\_ E \_\_\_\_\_

Epispádia ( ) Não ( ) Sim

Hipospádia ( ) Não ( ) Sim

Criptorquidia ( ) Não ( ) Sim - ( ) direita ( ) esquerda

Fimose ( ) Não ( ) Sim

Testículo retrátil ( ) Não ( ) Sim

Próstata (> 20 anos) ( ) Normal ( ) Alterada ( ) Não se aplica

Perdas urinárias e fecais durante o exame ( ) Não ( ) Sim

- Marcha ( ) Com auxílio ( ) Sem auxílio ( ) Não anda

- Senta ( ) Com apoio ( ) Sem apoio

- Engatinha ( ) Não ( ) Sim

- Firma as pernas ( ) Sem apoio ( ) Com apoio

- Sinais Neurocutâneos de Disrafismo Espinhal: ( ) Não ( ) Sim

( ) lipoma sacral ( ) nevus sacral ( ) apêndice cutâneo ( ) tufo piloso na região sacral

( ) hemangioma capilar na região sacral ( ) Seio dérmico sacral ("dimple")

( ) fenda glútea assimétrica ou rebaixada ( ) cicatriz cutânea " em queimadura de cigarro"

( ) outros Qual (is)? \_\_\_\_\_.

APÊNDICE D - Exames radiológicos dos pacientes do ambulatório da síndrome de Down.

Paciente \_\_\_\_\_ Sexo ( )M ( )F

Médico Solicitante \_\_\_\_\_ Data nasc.: \_\_\_\_\_

Data procedimento: \_\_\_\_\_

### Radiografia Simples de Abdome

( ) Exame normal

( ) Concreção radiopaca: ( ) Direita - ( ) renal ( ) ureteral

( ) Esquerda - ( ) renal ( ) ureteral

Informar número \_\_\_\_\_ e tamanho \_\_\_\_\_

( ) Outras alterações: \_\_\_\_\_

### Radiografia de Coluna Lombo-Sacra (AP e Perfil)

( ) Exame normal

( ) defeito de fechamento do arco posterior da coluna vertebral - Nível \_\_\_\_\_

( ) imagem compatível com esporão ósseo - Nível \_\_\_\_\_

( ) fusão vertical das vértebras e dos pedículos - Nível \_\_\_\_\_

( ) hemivértebras - Nível \_\_\_\_\_

( ) duplicação de processos espinhosos - Nível \_\_\_\_\_

( ) outros sinais de disrafismo espinhal oculto - Nível \_\_\_\_\_

( ) escoliose ( ) à direita ( ) significativa à esquerda ( ) significativa

( ) não significativa ( ) não significativa

( ) Outras alterações: \_\_\_\_\_



APÊNDICE D - Exames radiológicos dos pacientes do ambulatório da síndrome de Down 2000.

Paciente \_\_\_\_\_

Idade \_\_\_\_\_ anos. Sexo  Masculino  Feminino

**Ultrassonografia dos Rins/Vias Urinárias (Abdominal total)** Data ( \_\_ / \_\_ / \_\_ )

Hidronefrose  Não  Sim

Direita Grau  I  II  III  IV

Esquerda Grau  I  II  III  IV

Ureteronefrose  Direita  Esquerda

Divertículo vesical  Não  Sim

Agenesia renal  Não  Sim  direita  esquerda

Litíase renal  Não  Sim

Resíduo pós-miccional  Não  Sim Volume \_\_\_\_\_

Espessura da parede vesical aumentada  Não  Sim

Diâmetro longitudinal Rim D \_\_\_\_\_ Rim E \_\_\_\_\_

Espessura do parênquima Rim D \_\_\_\_\_ Rim E \_\_\_\_\_

Perdas urinárias durante o exame observadas  Não  Sim

Outras alterações renais e/ou ureterais ( ).

Qual (is)? \_\_\_\_\_

Próstata (> 20 anos)  Normal  Aumentada Valor \_\_\_\_\_

Tamanho testículo: D \_\_\_\_\_ E \_\_\_\_\_

Outras alterações \_\_\_\_\_

**Ultrassonografia Pélvica/Ginecológica** Data ( \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ )

Útero normal  Não  Sim Alteração \_\_\_\_\_

Útero didelfo  Não  Sim

Endométrio: Espessura \_\_\_\_\_ mm.

Ovários identificados ( ) Não ( ) Sim

Se identificados ( ) Normais ( ) Alterados

( ) Direito – Qual alteração? \_\_\_\_\_

( ) Esquerdo - Qual alteração? \_\_\_\_\_

Trompas normais ( ) Sim ( ) Não

( ) Direita – Qual alteração? \_\_\_\_\_

( ) Esquerda – Qual alteração? \_\_\_\_\_

## APÊNDICE E - Exames laboratoriais dos pacientes do ambulatório da síndrome de Down.

<u>Uroanálise (Urina tipo I) – coleta jato médio</u>		Data ( ___/___/___ )
Valor encontrado	Valores referência	
<i>Caracteres físicos</i>		
Densidade a 15 graus C	(de 1,010 a 1030)/ml	
Cor	(palha a amarelo-escuro)	
pH	(de 5,0 a 7,0)	
Reação		
<i>Elementos anormais</i>		
Proteínas	(até 0,1 g/l)	
Glicose	(ausente)	
Corpos cetônicos	(ausente)	
Hemoglobina	(ausente)	
Bilirrubina	(ausente)	
Urobilinogênio	(peq quantidades)	
Nitrito	(ausente)	
<i>Exame microscópico do sedimento</i>		
Piócitos	p/ campo	
Hemácias	(até 10.000 cels/mililitro)	
Cels epiteliais	(pequenas quantidades)	
Cristais de oxalato de cálcio	(pequenas quantidades)	
Cristais de Fos. Triplo	(pequenas quantidades)	
Urato amorfo	(pequenas quantidades)	
Piúria quantitativa		
Hematúria quantitativa		
Bacterioscopia	Data ( ___/___/___ )	Resultado: _____
<u>Cultura de urina</u>	Data ( ___/___/___ )	( ) Negativa ( ) Positiva - germe isolado: _____

## ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
PRO-REITORIA DE PESQUISA  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/UFJF  
36036900- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

## Parecer nº 020/2010

**Protocolo CEP-UFJF:** 1961.020.2010 **FR:** 317048 **CAAE:** 0323.0.000.180-10

**Projeto de Pesquisa:** "Prevalência de Malformações Urogenitais associada a Síndrome de Down (SD) correlacionando aos Fatores Maternos

**Versão do Protocolo e Data:** 20/05/2010

**Área Temática:** Grupo III

**Pesquisador Responsável:** Adrienne Maria Berno de Rezende Duarte

**TCLE:** 20/05/2010

**Pesquisadores Participantes:** Sandra Helena Tibiriçá ; José Murillo Bastos Netto; Flávia Cristina de Carvalho Mrad ; Sheyla Lisboa ; Máira de Sá Lorenzo Camargo

**Instituição:** Universidade Federal de Juiz de Fora e Prefeitura Municipal de Juiz de Fora

Sumário/comentários do protocolo:

- Justificativa. No paciente com síndrome de Down podemos encontrar várias anomalias cardiovasculares, oftalmológicas, hematológicas, auditivas, gastrintestinais. A descoberta de malformações urogenitais associadas a síndrome de Down tem sido uma constatação importante, em pesquisas recentes. Avaliar prevalência das malformações urogenitais é importante para acompanhamento e tratamento dessas pacientes. Objeto claro, pertinente e de valor científico.
- Objetivos: Verificar a prevalência de malformações urogenitais associadas a SD; Investigar a influência da idade materna/paterna nas crianças com SD, Investigar em qual sexo essas anomalias se manifestam com maior incidência e quais as mais frequentes e, elaborar um algoritmo para investigação rotineira. Compatíveis com a proposta.
- Metodologia: avaliação clínica (exame físico), radiológica e ultrassonográfica da criança/adolescente, entrevista com o responsável e revisão de prontuários de todos pacientes portadores de Síndrome de Down referidos e acompanhados pelo Projeto Down 2000 do Departamento de Saúde da Criança e do Adolescente no Município de Juiz de Fora/MG, no período de 2000 até os dias de hoje. Adequada para atender aos objetivos propostos
- Revisão e referências sustentam os objetivos do estudo
- Características da população a estudar: o universo de pacientes acompanhados no Departamento de Saúde da Criança e do Adolescente no Município de Juiz de Fora/MG, em um total de 273 pessoas.
- Critérios de inclusão e exclusão referidos
- Orçamento detalhado e responsável pelo financiamento da pesquisa serão os pesquisadores e o hospital universitário da UFJF
- Instrumento de coleta de dados entrevista / questionário : questões pertinentes aos objetivos propostos.
- Cronograma
- Riscos e desconfortos possíveis e benefícios esperados identificados.
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE, está em linguagem adequada, clara para compreensão do sujeito, descrição suficiente dos procedimentos, riscos e desconfortos esperados explicitados.
- Qualificação do(a) pesquisador(a) compatível com o projeto de pesquisa

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

**Situação:** Projeto Aprovado  
Juiz de Fora, 20 de maio de 2010

  
Prof. Dra. Iêda Maria Ávila Vargas Dias  
Coordenadora – CEP/UFJF

<b>RECEBI</b>
DATA: ____/____/2010
ASS: _____