



**FACULDADE UniGOYAZES**

## **RESULTADOS CROMOSSÔMICOS DA SÍNDROME DE DOWN**

Valéria Medeiros de Oliveira

TRINDADE -  
GO 2021

Valéria Medeiros de Oliveira

## **RESULTADOS CROMOSSÔMICOS DA SÍNDROME DE DOWN**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade UniGoyazes como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Professora orientadora: Hellen Karine Paes Porto.

Valéria Medeiros de Oliveira

## **RESULTADOS CROMOSSÔMICOS DA SÍNDROME DE DOWN**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
à Faculdade UniGoyazes como requisito  
parcial à obtenção do título de Bacharel em  
Biomedicina.

---

Prof. Dra. Hellen Karine Paes  
Porto Orientadora

---

Prof. da FUG Me Wesley José  
Garcia Faculdade  
UniGoyazes

---

Prof. Esp. Sibelly  
Feliciano Prof.  
Convidado Externo

## **DEDICATÓRIA**

Agradeço primeiro a Deus por me conceder viver até aqui e nesse momento celebrar essa vitória.

À minha família, pela motivação, mesmo diante das dificuldades para que eu perseverasse até o fim e assim pudesse conquistar meus objetivos.

## **AGRADECIMENTO**

Manifesto gratidão a Deus em primeiro lugar, pois, somente através dele posso estar aqui e usufruir desse momento tão sonhado em minha vida. Espero poder aplicar proveitosamente as dádivas recebidas.

Aos meus professores por todo ensinamento que me foi dado, por todos os momentos de paciência e compreensão, obrigada por compartilhar comigo toda sua sabedoria, por todos os momentos que passamos juntos, todos esses aqui mencionados sempre apoiando e impulsionando para chegar ao final do curso.

## SUMÁRIO

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| RESUMO.....                   | 06 |
| .....                         | 08 |
| INTRODUÇÃO.....               | 09 |
| .....                         | 09 |
| OBJETIVOS.....                | 10 |
| .....                         | 10 |
| Geral.....                    | 10 |
| .....                         | 11 |
| Específicos.....              | 20 |
| .....                         | 21 |
| METODOLOGIA.....              |    |
| .....                         |    |
| RESULTADO E<br>DISCUSSÃO..... |    |
| CONSIDERAÇÕES<br>FINAIS.....  |    |
| REFERÊNCIAS.....              |    |
| .....                         |    |

## **RESULTADOS CROMOSSÔMICOS DA SÍNDROME DE DOWN**

### **RESUMO**

**Introdução:** A síndrome de Down (SD) é a principal causa de deficiência intelectual definida geneticamente e defeitos congênitos de nascença. Apesar de ser uma das primeiras doenças genéticas identificadas, apenas recentemente, graças à análise fenotípica de modelos genéticos de camundongos é que se começou a entender como a trissomia pode impactar a função cognitiva. **Objetivo:** Discutir os aspectos genéticos da Síndrome de Down e suas implicações no diagnóstico e prognóstico do paciente. **Metodologia:** revisão bibliográfica, com característica descritiva exploratória. Foram realizadas buscas em artigos e revistas científicas relacionadas à área, nas bases de dados Pubmed, Scielo e bibliotecas digitais, a partir das seguintes palavras-chave: Síndrome de Down, aspectos genéticos, diagnóstico da Síndrome de Down, cariótipo, prognóstico. Os critérios de inclusão foram artigos publicados entre 2010 e 2020. Foram excluídos os artigos e revistas com publicação inferior a 2010. **Resultados:** O comprometimento da proliferação de precursores neuronais se estende à neurogênese adulta e pode afetar o aprendizado e a memória. Os mecanismos neurodegenerativos também contribuem para o comprometimento cognitivo da SD. Os mecanismos potenciais que geram defeitos na neurogênese e processos neurodegenerativos levam à formação alterada de circuitos neurais e prejudicam a função cognitiva

**Palavras-Chave:** Síndrome. Defeitos congênitos. Prognóstico. Função cognitiva.

## **CHROMOSOMIC RESULTS OF DOWN SYNDROME**

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Down syndrome (DS) is the main cause of genetically defined intellectual disability and congenital birth defects. Despite being one of the first genetic diseases identified, only recently, thanks to the phenotypic analysis of genetic models of mice, it is started to understand how trisomy can impact cognitive function. **Objective:** To discuss the genetic aspects of Down Syndrome and its implications for the diagnosis and prognosis of the patient. **Methodology:** bibliographical review, with exploratory descriptive characteristic. Searches were performed in articles and scientific journals related to the area, in Pubmed, Scielo and digital libraries databases, using the following keywords: Down syndrome, genetic aspects, diagnosis of Down syndrome, karyotype, prognosis. Inclusion criteria were articles published between 2010 and 2020. Articles and journals with publication less than 2010 were excluded. **Results:** The impairment of the proliferation of neuronal precursors extends to adult neurogenesis and can affect learning and memory. Neurodegenerative mechanisms also contribute to cognitive impairment in DS. Potential mechanisms that generate defects in neurogenesis and neurodegenerative processes lead to altered formation of neural circuits and impair cognitive function

**Keywords:** Syndrome. Birth defects. Prognosis. Cognitive function.

## INTRODUÇÃO

A síndrome de Down SD é uma condição genética que se caracteriza pela presença de um cromossomo a mais nas células de quem é portador e acarreta variável grau de retardo no desenvolvimento motor, físico e mental, sendo geralmente reconhecida por uma constelação de anormalidades associadas (SIQUEIRA; MOREIRA, 2010).

A SD tem registros antigos na história da humanidade, sendo que os primeiros trabalhos científicos datam do século XIX. Schwartzman (2003) salienta que existem várias peças arqueológicas, como esculturas e desenhos presentes nas culturas Olmecas, localizada no México, que associam as características físicas dessas pessoas rejeitadas, e que apresentavam Síndrome de Down.

A história mostra crianças com esta síndrome sendo retratadas, principalmente, por pintores como Andrea Mantegna (1431-1506) e Jacobs Jordaens (1539-1678). Em 1838, Esquirol mencionou esta síndrome em um dicionário médico. Outro registro foi identificado no livro de Chambers em 1844. Neste a síndrome de Down é referenciada como “idiotia do tipo mongolóide”. Já na descrição feita por Edouard Seguin (entre 1846 e 1866) a síndrome foi referida como um subtipo de cretinismo classificado como “cretinismo furfuráceo” (SCHWARTZMAN, 1999).

Em 1866 por John Langdon Down, percebeu que algumas crianças europeias se pareciam entre si, com traços que lembravam a população da raça mongólica, similares à dos asiáticos. Por isso o nome da Síndrome (ARAKI; BAGAGI, 2014). Segundo pesquisas descritas pelo Dr. John, a SD possui traços marcantes, algumas características físicas e outras cognitivas. A mesma pode ocorrer de acordo com a idade materna, e a maior frequência é a partir dos 35 anos, quando os riscos de se gestar um bebê com SD aumentam de forma progressiva.

A SD é ocasionada por uma alteração genética produzida pela presença de um cromossomo a mais, o par 21, cada pessoa possui 46 cromossomos, sendo, 23 do pai e 23 da mãe, em um total de 23 pares, no caso da SD, há um aumento da quantidade de cromossomos formando-se 47 e este a mais, é o cromossomo 21, por isso também conhecida como trissomia 21 (LEJEUNE, 1958 *apud* LEITE; LORENTZ, 2011). Também

conhecido como disfunção cromossômica. Existem outras formas de SD conhecidas como mosaico, quando a trissomia está presente somente em

algumas células, e por translocação, quando o cromossomo 21 está unido a outro cromossomo.

A deficiência mental caracteriza-se por um funcionamento mental abaixo da média, que se manifesta no período de desenvolvimento e se caracteriza pela inadequação da conduta adaptativa (ARAKI; BAGAGI, 2014).. Essa é uma das principais características da SD, sendo moderada, variando em cada indivíduo, outras características comuns são: 70% distúrbios visuais: 50% de miopia (dificuldade de ver de longe), 20% de hipermetropia (dificuldade de ver de perto), 22% de astigmatismo (dificuldade na leitura, pula linhas), 57% de estrabismo ("vesga"), 3% de catarata congênita, blefarite (inflamação na inserção dos cílios), 15% de obstrução do canal lacrimal, nistagmo (movimentos rápidos dos olhos com a criança acordada), distúrbios do trato gastrointestinal, 40-60% problemas auditivos, hipotonia muscular generalizada, aumento de vascularização retiniana, ausência do reflexo de moro, microcefalia, occipital achatado, hiperextensão articular, frouxidão ligamentar da primeira e segunda vértebra cervicais, instabilidade rótulo-femural, 40% apresentam cardiopatias, entre outras características (LEITE; LORENTZ, 2011).

Pessoas com SD possuem características físicas semelhantes, porém seu desenvolvimento se dará pela carga genética, e pelo ambiente em que vive, ou seja, estímulos extrínsecos e intrínsecos. Tais características devem ser consideradas por profissionais que atuam com pessoas que tenham esta síndrome, para que se promova um desenvolvimento adequado destes indivíduos, direcionando-os a autonomia (SOUZA, et al. 2019).

O presente estudo aborda sobre o resultado cromossômico da SD, o qual investiga a base química da deficiência mental de pessoas com esta síndrome. Se justifica pela relevância do tema, já que se faz necessário compreender as implicações desta síndrome no diagnóstico e prognóstico desses pacientes.

## **OBJETIVOS**

### **Geral**

Discutir os aspectos genéticos da Síndrome de Down e suas implicações

no diagnóstico e prognóstico do paciente.

## **Específicos**

- Estudar os padrões genéticos para síndrome de Down;
- Estudar os métodos diagnósticos para síndrome de Down;
- Correlacionar os perfis genéticos da síndrome com os métodos de diagnósticos e implicações prognósticas.

## **METODOLOGIA**

O estudo se deu por meio de uma revisão bibliográfica, com característica descritiva exploratória. Segundo Tumelero (2020) o conceito de pesquisa exploratória deixa claro que o seu objetivo é “explorar”. Neste sentido, teve-se como objetivo proporcionar maior familiaridade com o problema de pesquisa, visando construir hipóteses.

Por meio de buscas em artigos e revistas científicas relacionadas à área, foram utilizados site de buscas acadêmicas como Pubmed, Scielo e Google Acadêmico. No processo de busca utilizou-se as palavras chave: Síndrome de Down, aspectos genéticos, diagnóstico da Síndrome de Down, cariótipo, prognóstico.

Foram incluídos artigos publicados entre 2010 e 2020, em periódicos indexados com relevante valor científico. Foram excluídos artigos que não abordam como tema central a SD ou que tivesse acesso liberado do texto integral.

Foram encontradas 26 publicações que tratam da síndrome de Down com diferentes objetivos. Destes 4 abordavam as características gerais da SD, 15 de resultados cromossômicos desta síndrome associados a outros objetos. Apenas 10 tratavam especificamente do tema selecionado para esta pesquisa. Para melhor compreensão, foi organizada uma tabela com os elementos chave dos artigos os quais permitem compreender a relação entre o que foi pesquisado e os objetivos deste artigo.

## RESULTADO E DISCUSSÃO

| Autor/ano                 | Titulo do estudo                                                                                         | Objetivo                                                                                                                                          | Metodologia                                                                        | Resultados                                                                                                                                                       | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Contestabile, et al, 2010 | Quebra de comunicação: de defeitos de neurodesenvolvimento a deficiências cognitivas na síndrome de Down | Fazer um levantamento dos achados disponíveis sobre as alterações do neurodesenvolvimento e neurodegenerativas que ocorrem na SD ao longo da vida | Revisão sistemática da literatura                                                  | Mecanismos potenciais podem causar defeitos na neurogênese e processos neurodegenerativos que levam à formação alterada de circuitos neurais em indivíduo com SD | Embora o desequilíbrio cromossômico esteja necessariamente presente na SD, a relevância do determinismo genético é questionada a partir da observação da possibilidade de desenvolvimento do potencial cognitivo em sujeitos afetados pela síndrome |
| Santana; Cavalcante, 2018 | Conceito neuroevolutivo em pacientes com síndrome de Down: revisão integrativa                           | Avaliar os efeitos do conceito neuroevolutivo no processo do desenvolvimento neuropsicomotor dos pacientes com Síndrome de Down                   | Revisão integrativa da literatura realizada no período de fevereiro a maio de 2018 | A maioria dos estudos relatam que é necessário ter uma intervenção precoce para ganho do desenvolvimento infantil                                                | O conceito neuroevolutivo nos pacientes com Síndrome de Down possui grande relevância para a melhora do desenvolvimento neuropsicomotor, obtendo mais qualidade de vida e adaptando os seus ambientes quando necessário                             |
| Portes et                 | A criança                                                                                                | Apresentar                                                                                                                                        | Revisão                                                                            | A literatura                                                                                                                                                     | Os fatores                                                                                                                                                                                                                                          |

|          |                                                                            |                                                                                     |                              |                                                                             |                                                                                      |
|----------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| al. 2013 | com<br>síndrome de<br>Down: na<br>perspectiva<br>da Teoria<br>Bioecológica | uma revisão<br>dos<br>resultados de<br>pesquisas e<br>discuti-los, no<br>sentido de | sistemática<br>da literatura | vem<br>apontando o<br>avanço do<br>conhecimento<br>na área,<br>corroborando | potencialme<br>nt e de risco<br>e<br>potencialme<br>nt e de<br>proteção<br>para essa |
|----------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|

|                       |                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                   |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       | do Desenvolvimento Humano, com destaque aos fatores de risco e de proteção.                                                                                                       | promover uma reflexão sobre as características da Síndrome de Down (SD)                                                                                                                                                                       |                                                                   | para a identificação dos fatores de risco e de proteção que podem atuar no desenvolvimento da população infantil com SD.                                                                                          | população infantil são muito semelhantes a esses fatores que atingem a população sem nenhuma deficiência.                                                                                     |
| Freire et al. 2014    | Aspectos neurodesenvolvimentais e relacionais do bebê com Síndrome de Down                                                                                                        | Apresentar os principais aspectos acerca do neurodesenvolvimento e desenvolvimento relacional dos bebês com SD.                                                                                                                               | Revisão da literatura                                             | Ainda existem lacunas no tocante à compreensão das mudanças e transformações que caracterizam o desenvolvimento dessas crianças, especialmente no que concerne aos estágios mais precoces do seu desenvolvimento. | Os profissionais que atuam com bebês que apresentam essa cromossomia devem estar atentos quanto à consideração da singularidade e do processo evolutivo na relação do bebê com o seu ambiente |
| Basoli et al. 2020    | Aspectos genéticos e ético-jurídicos que envolvem o reconhecimento da diversidade biológica decorrente dos efeitos da trissomia do cromossomo 21 fator causal da Síndrome de Down | Analisar a origem genética de pessoas com alteração numérica ( $2n + 1$ ) e os aspectos éticos e jurídicos que envolvem a proteção integral do indivíduo enquanto pessoa, membro integrante da espécie humana, ante esse tipo de diversidade. | Pesquisa descritiva, comparativa, exploratória e por levantamento | A Síndrome de Down está associada a uma combinação diferenciada de cromossomos homólogos durante a fecundação, podendo ocorrer em qualquer família indiferente de raça, cor e classe social.                      | É importante conhecer as características da síndrome de Down sendo este um meio de reconhecer sua diversidade biológica para todos os fins                                                    |
| Trentin; Santos, 2013 | Aspectos gerais da síndrome de Down: uma                                                                                                                                          | Mostrar os aspectos gerais da SD através da descrição                                                                                                                                                                                         | Revisão da literatura                                             | Ao se empregar um protocolo clínico laboratorial na                                                                                                                                                               | Os mecanismos moleculares que levam à                                                                                                                                                         |

|  |                 |                                                                                    |  |                                                                                                  |                                                            |
|--|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
|  | visão biológica | dos exames utilizados para sua detecção durante o desenvolvimento embrionário e as |  | avaliação de pacientes portadores de SD, poder-se-á diagnosticar precocemente um número maior de | SD não são completamente compreendidos. As inconsistências |
|--|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|

|                      |                                                                                                              |                                                                                                     |                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      |                                                                                                              | características dos indivíduos que a possuem.                                                       |                                                                                                                                         | condições associadas à morbidade destes pacientes                                                                                                                 | s encontradas em grandes escala estudos de transcriptom a de tecidos trissômicos, juntamente com a extensa variação de expressão gênica dos genes HSA21 indicam que mais pesquisas são necessárias                                                 |
| Sommer; Silva, 2010  | Trissomia 21 e síndrome de Down - Uma breve revisão.                                                         | Descrever as características da Trissomia 21 e Síndrome de Down:                                    | Revisão sistemática da literatura                                                                                                       | O estudo poderá contribuir para pesquisas envolvendo Genes HSA21 para DS e dados de estudos de expressão gênica global de amostras trissômicas.                   | Embora os mecanismos moleculares subjacentes aos fenótipos da síndrome de Down (SD) permaneça m obscuros, a caracterizaç ão dos genes e sequências não gênicas conservadas de HSA21 eles estão aumentando a compreensã o desse distúrbio complexo. |
| Bertelli et al. 2010 | Perfil clínico de crianças com síndrome de Down tratadas em um ambulatório de genética no Sudeste do Brasil. | Analisar as características clínicas e demográficas de crianças com SD da região Sudeste do Brasil. | Análise retrospectiv a dos prontuários das crianças e análise estatística realizada por meio do Teste da Razão de Verossimilhan ça, com | As características clínicas observadas em mais de 90% dos indivíduos foram perfil facial plano, braquicefalia, fenda palpebral oblíqua, hipotonia ao nascimento e | A comparação entre os dados e a literatura relacionada mostrou uma grande variabilidade das frequências das característic                                                                                                                          |

|  |  |  |                           |                                                                                                   |                                                 |
|--|--|--|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|  |  |  | nível de<br>significância | ponte nasal<br>plana.<br>Cardiopatia<br>congenita<br>esteve presente<br>em<br>56,5% dos<br>casos, | as<br>fenotípicas<br>da SD entre<br>os estudos. |
|--|--|--|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|

|                              |                                                                          |                                                                                                      |                                                                                               |                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              |                                                                          |                                                                                                      | menor ou igual a 5%                                                                           | distúrbio de aquisição da linguagem verbal em 87% e atraso de desenvolvimento global em 77,8%                                            |                                                                                                                                                                                                                            |
| Villalva-sánchez et al. 2019 | Perfil neuropsicológico de pacientes com síndrome de Down.               | Conhecer em detalhes o perfil neuropsicológico dos pacientes com SD                                  | Revisão sistemática da literatura                                                             | A área cognitiva a deficiência intelectual foi relatada como uma alteração generalizada em quase todos os casos,                         | Déficits específicos foram encontrados nas funções cognitivas como na linguagem expressiva e abrangente, funções executivas, atenção, memória, regulação emocional e social conhecimento.                                  |
| Rochetto et al. 2014         | Perfil de pacientes portadores da síndrome de Down da Apae de Mogi Guaçu | Construir um perfil para análise de algumas questões que envolvem os portadores da Síndrome de Down. | Estudo de caso realizado na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) de Mogi Guaçu | A idade da mãe está bastante relacionada com a probabilidade de se ter uma criança "down" e que o tempo de gestação nada influi no caso. | Exames pré e pós-natais são relevantes para o diagnóstico precoce da síndrome para sua posterior análise, e também o início dos cuidados terapêuticos deve ser feito o quanto antes para o bom desenvolvimento da criança. |

Sobre a genética da Síndrome de Down foram encontrados quatro trabalhos. Santana e Cavalcante (2018) descrevem que cada célula contém 46 cromossomos em seu núcleo (com exceção dos gametas que contêm 23 cromossomos cada) dispostos em 23 pares de cromossomos homólogos: 22 pares de autossomos

(morfologicamente idêntico em homens e mulheres) e um par sexual: XX para mulheres e XY para o masculino.

Basoli et al. (2020) relatam que dentre as múltiplas alterações cromossômicas de natureza numérica, a síndrome de Down ou trissomia do cromossomo 21 é a mais comum, com incidência que varia de 1 em 700 a 1 em 1.000 recém-nascidos.

Afirmam ainda que os cromossomos (Cr) têm uma constrição chamada centrômero, que divide Cr em o chamado braço curto (p) e braço longo (q). De acordo com a posição do centrômero, descrevem 3 tipos de cromossomos: metacêntrico (centrômero central) por exemplo: Cr 1; submetacêntrico (centrômero ligeiramente deslocado do centro) por exemplo: Cr 4; e acrocêntrico (centrômero terminal) por exemplo: Cr 21 (BASOLI, et al. 2020).

Foi demonstrado por Portes et al. (2013) que os cromossomos acrocêntricos presentes com braços curtos chamados "satélites", têm várias cópias repetitivas de genes que codificam para o RNA ribossômico. O cariótipo, realizado por meio de técnicas citogenéticas, ordena convencionalmente os cromossomos de acordo com seu tamanho e morfologia, em 7 grupos diferentes de A a G.

Também foi relatado pelos autores que os cromossomos pertencentes a cada grupo são: A = 1-3; B = 4-5; C = 6-12 + X; D = 13-15; E = 16-18; F = 19-20; G = 21-22

+ Y. Por nomenclatura, o cariótipo feminino normal é definido como: 46, XX e o masculino: 46, XY em que 46 é o número total de cromossomos e XX ou XY a fórmula sexual. Em geral, eles são analisados entre 15 e 20 células em metáfase.

O estudo de Santana e Cavalcante (2018) mostra que os cromossomos são visualizados durante o ciclo da divisão celular e aqueles que são analisados no cariótipo correspondem, em geral, aos cromossomos metafásico, cujo DNA se torna condensado aproximadamente 10.000 vezes. O material usado com mais frequência para a análise do cariótipo é o sangue, embora ocasionalmente possa vir de outros tecidos. Existem diferentes técnicas de coloração dos cromossomos para sua identificação e avaliação. A mais comumente usada é a chamada banda "G", que mancha cada cromossomo com um

padrão de faixas específico. Este padrão de bandas permite conceder uma numeração para as diferentes regiões dos braços cromossômicos.

Em relação a Trissomia 21 Sommer e Silva (2010) discorrem que a mesma é observada em 95% dos DS. Existem três cópias gratuitas do cromossomo 21, em vez dos dois normais e sua ocorrência é em função da idade materna.

Estudo mencionado por Villalva-Sánchez et al. (2019) revela que a maioria das mães tinha idade materna inferior a 35 anos no nascimento de suas crianças com esta síndrome. Vários estudos relacionaram o risco materno para SD com genética polimorfismos envolvidos no metabolismo do folato.

Nesse sentido, é possível que as diferenças possam refletir o perfil citogenético dos indivíduos incluídos neste estudo, uma vez que apenas aqueles com trissomia do cromossomo 21 livre foram incluídos, enquanto outros estudos usados para comparação de sujeitos avaliados com trissomia livre, translocação e mosaicismo, a trissomia livre se mostrou presente na maioria (> 90%) dos casos de SD, ao lado de indivíduos com hipótese diagnóstica de SD sem diagnóstico citogenético

Sommer e Silva (2010) reforçam que o pediatra observará um cariótipo num caso relatado por eles como 47, XY +21 se homem ou 47, XX + 21 se for mulher (o número de metáfases analisadas). Em cerca de 95% dos casos, por meio de estudos de DNA, foi determinado que o cromossomo 21 extra é de origem materna por não disjunção cromossômica (separação) durante meiose materna (75% durante o primeiro ciclo de meiose ou meiose I).

Ainda de acordo com Sommer e Silva (2010) o óvulo conterá duas cópias e cromossomo 21 (em vez do normal, seria uma única cópia). A terceira cópia é uma contribuição do espermatozoide. Esta anomalia ocorre com mais frequência em idades maternas avançadas (35 anos ou mais).

Sobre as causas da SD Freire et al. (2014) citam que a verdadeira causa deste fenômeno ainda é desconhecida e existem diferentes teorias sobre isso. Uma das mais aceitas refere-se que a não disjunção seria relacionada a menos troca de cromátides (ou recombinação) durante a meiose. Este fato é observado com mais frequência conforme a idade da mãe avança.

Por meio de estudos de DNA, foi estabelecido que, em apenas cerca de 5% dos casos, o cromossomo 21 extra é de origem paterna. A linhagem celular pura ocorre quando T21 é observado em todas as células do indivíduo (FREIRE et al. 2014).

Sobre o diagnóstico da Síndrome de Down cinco trabalhos trazem

considerações. Rochetto et al. (2014) afirma que geralmente o momento mais crítico para a equipe de saúde é a do nascimento da criança acometida pela síndrome ou com suspeita de ser. Na maioria dos casos, o fenótipo da criança pode não oferecer

muitas dúvidas sobre o diagnóstico, mas não é incomum que, mesmo nas equipes mais treinadas, surja a dúvida existência ou não da síndrome.

O diagnóstico de SD nem sempre é feito no tempo de nascimento. Estudo realizado por Bertelli et al (2010) menciona que apenas 74% dos casos são detectados dentro dos primeiros 6 meses de idade. Neste caso, é conveniente que a equipe médica obtenha o maior número de características possíveis que justifiquem a suspeita, antes de comunicar o diagnóstico aos pais.

Rocheto et al (2014) mencionam que é necessário analisar cuidadosamente os sinais mais frequentes observados em neonatos com SD e levar em consideração se houve algum tipo de suspeita ou indicador de risco detectado por meio de estudos pré- natais (translucência nual, achados de ultrassom, resultados de estudos invasivos, como biópsia coriônica ou estudo do líquido amniótico).

Ainda conforme os autores, o único estudo confirmatório de DS é o resultado de análise cromossômica, sendo que muitas vezes é conveniente se necessário aprofundar este estudo para diminuir a possibilidade de diagnóstico de mosaicismos T21 (ROCHETTO, et al. 2014).

Basoli et al. (2020) ressaltam que o mesmo é baseado no fenótipo (diagnóstico clínico) associado ao cariótipo (diagnóstico laboratorial). Logo após o nascimento, são observadas as características peculiares no indivíduo com esta síndrome, contudo, o diagnóstico preciso é realizado somente por meio do cariótipo, que é a representação dos cromossomos das células.

O cariótipo é, geralmente, realizado a partir do exame dos leucócitos obtidos de uma pequena amostra de sangue periférico. Também pode ser realizado, antes do nascimento, depois da décima primeira semana de vida intrauterina pelo tecido fetal

Basoli et al. (2020) relatam ainda que o diagnóstico clínico precoce da SD pelos pediatras (em especial os neonatologistas) precisa ser estimulado e reforçado como base nas características clínicas (fenótipo). No período pós-natal, o exame clínico sistemático é capaz com segurança em grande parte dos casos, confirmar ou refutar o diagnóstico desta síndrome. Geralmente o estudo cromossômico é indicado. A princípio para eliminar possibilidades de ocasionar erro no diagnóstico e também para

determinar a etiologia genética, utilizadas em aconselhamento genético, sobretudo, para estabelecer riscos de recorrência.

Rochetto et al. (2014) relatam que a SD é responsável pela manifestação de uma combinação de características que tornam o diagnóstico clínico possível. No

entanto, algumas características de frequência e gravidade são variáveis entre os indivíduos. O conhecimento das manifestações clínicas por médicos e outros profissionais de saúde é importante para possibilitar o diagnóstico pós-natal precoce. Por outro lado, o diagnóstico tardio pode resultar em atraso na intervenção precoce e terapia apropriada para algumas condições de risco, como doenças cardíacas congênitas. Estes devem ser detectados e tratados, caso contrário, contribuirão para a morbimortalidade dessas crianças, além disso, resultam em um impacto no desenvolvimento físico e psicológico.

Acerca dos prognósticos mosaicos Trentin e Santos (2013) descrevem que mosaicismos é a presença de 2 ou mais linhas de células com diferentes constituições cromossômicas no mesmo indivíduo. Em cerca de 2-4% dos casos clinicamente detectados como SD, duas linhas de células são observadas: uma normal e outra com T21 livre sendo que mosaicismos não são exclusivos de T21, já que eles podem ocorrer com qualquer um dos diferentes tipos de anormalidades cromossômicas.

Trentin e Santos (2013) demonstram que o cariótipo de mosaicismo T21 é relatado como 47, XY +21/46, XX (cariótipo feminino) ou 47, XY + 21/46, XY (cariótipo masculino). Estudos mostram que os mosaicismos T21 podem se originar de duas maneiras:

1. Meiótica: a concepção era trissômica, mas durante os ciclos subsequentes de divisão celular, é criada uma linha celular que perde sua cópia extra do cromossomo 21. Estima-se que a maioria dos casos de DS em mosaico responderia a esta origem, que seria ligada à idade materna.

2. Mitótico: a concepção é cromossomicamente normal, mas em algum ponto de sucessivas divisões celulares ocorrem a não disjunção, durante a mitose, e a linha trissômica.

O fenótipo apresentado por mosaicismos de T21 pode ser muito variável; depende da porcentagem e distribuição tecidual das células trissômicas. Supõe-se que, em casos de mosaicismo, pode haver um espectro fenotípico contínuo que varia desde a pessoa com características normais (em casos que podem ser detectados pelo antecedente de ter mais de uma criança afetada por T21 ou durante um estudo cromossômico realizado por outros motivos) até aqueles que apresentam a expressão quase completa da síndrome.

Portes et al. (2014) chamam atenção para o fato de que quando houver suspeita de mosaicismo, devem ser testados não menos de 30 células. Nos casos

em que o fenótipo é praticamente normal, a porcentagem de células trissômicas varia em geral, cerca de 3-6%. Cerca de 3% das mulheres com um filho com T21 apresentam T21 em mosaico. Crianças com características fenotípicas de DS cujo mosaico T21 é detectado pode apresentar a síndrome de forma mais atenuada. Casos de mosaicismo de T21 podem apresentar um QI de 10-20 pontos acima do observado em casos de T21 em linha celular pura.

Basoli et al. (2020) observaram que quando os sinais fenotípicos são sugestivos de DS e o cariótipo é normal deve-se expandir o estudo para analisar o maior número de células possível, o que reduz a possibilidade de não detectar o mosaicismo T21. Estudos por técnicas específicas de FISH para o cromossomo 21 são muito úteis para investigar possíveis mosaicismo, uma vez que permitem analisar um grande número de células na interface, isto é, sem eles estarem em divisão.

Sobre os aspectos genéticos da SD três artigos apresentam semelhanças entre as características mais comuns entre esses indivíduos. Rochetto et al. (2014) apontam que outros fatores podem contribuir para a variabilidade do fenótipo em DS, como heterogeneidade alélica para genes do cromossomo 21 presente em três cópias, a constituição genética do indivíduo e fatores ambientais.

Conforme Freire et al. (2014) existe uma série de características clínicas fenotípicas descritas em pacientes com SD, como: braquicefalia, fissuras palpebrais oblíquas ascendentes, epicanto, manchas de Brushfield, orelhas displásicas, ponte nasal deprimida, palato estreito, pescoço curto, pele da nuca redundante, hiperflexibilidade, mãos largas, braquidactilia e prega palmar transversal.

Os autores relatam ainda que de modo específico no desenvolvimento do sistema nervoso central em pessoas com SD, foram descritas várias anormalidades que afetam as estruturas neuroanatômicas. Para eles há uma redução nos neurônios devido aos genes do cromossomo 21 (como DYRK1A) que se estendem a várias áreas do córtex cerebral, no qual ocorre uma diminuição nos neurônios em áreas corticais que afetam o lobo frontal.

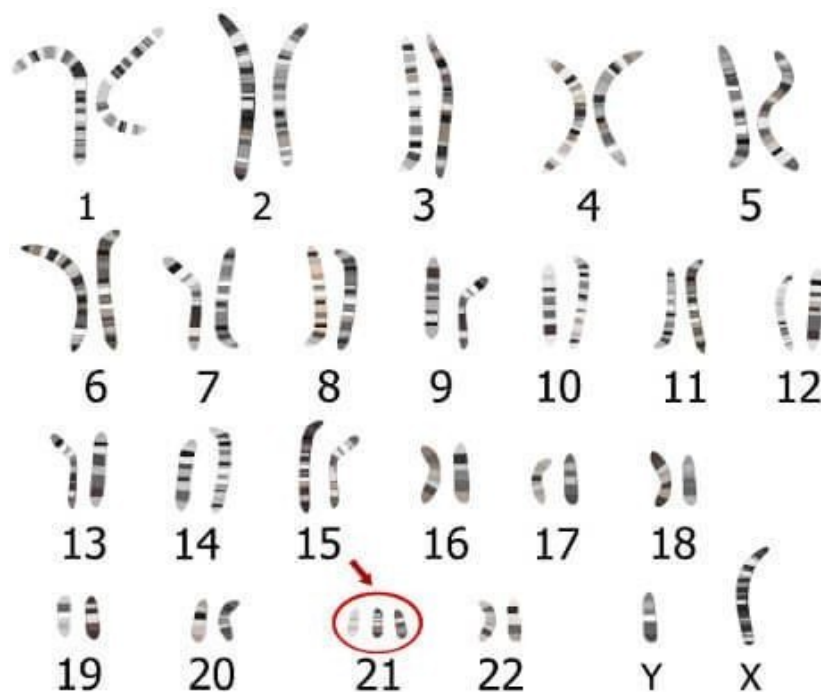
Portes et al. (2013) apontaram evidências de morfometria por ressonância magnética em indivíduos com SD, onde áreas anatômicas

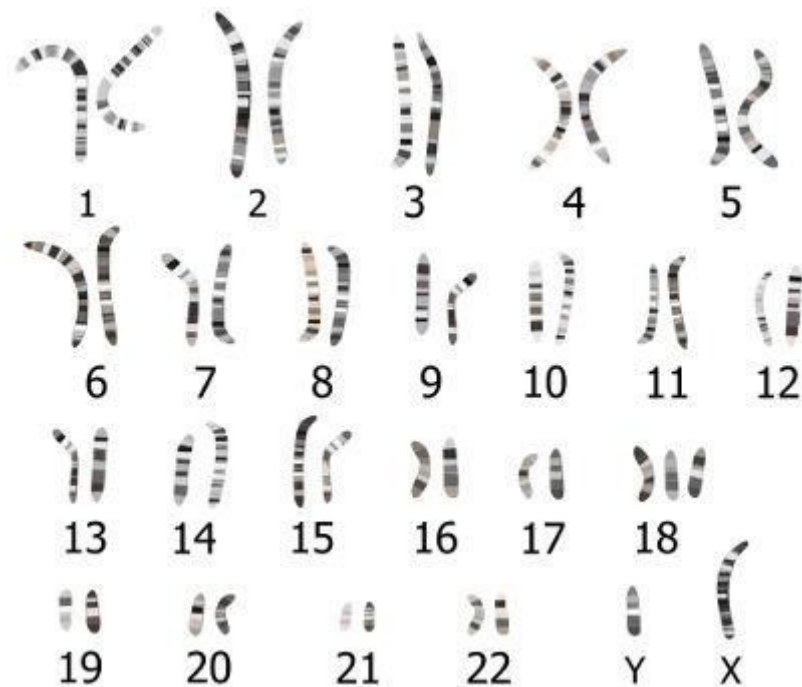
como uma diminuição notável no córtex pré-frontal dorsolateral, giro cingulado anterior, diminuição na substância branca parietal se destacam.

Santana e Cavalcante (2018), mencionam que o córtex auditivo é especialmente afetado na trissomia do 21, no qual ocorre uma diminuição acentuada

das sinapses nesta região que prejudica os circuitos neuronais da linguagem, o diâmetro ântero-posterior diminui significativamente, devido à redução dos lobos frontais e ao achatamento do occipital, sendo que quando as áreas pré-frontais estão comprometidas, afeta a funcionalidade das funções executivas, essenciais para regular o comportamento humano e a adaptação ao contexto. Da mesma forma, uma redução volumétrica das áreas temporais superiores se manifesta, comprometendo as áreas de linguagem.

Schimmel, Hammerman e Bromiker citados por Santana e Cavalcante (2020) encontraram diferenças anatômicas significativas no terceiro ventrículo em neonatos com trissomia 21, em comparação com crianças sem sinais clínicos, sendo o terceiro ventrículo uma estrutura funcional que contribui para o desenvolvimento cognitivo e da mesma forma, processos neuropsicológicos deficientes foram encontrados na trissomia 21, como dificuldade de processamento de informações, redução da atenção sustentada, armazenamento de memória de curto prazo e problemas de evocação, de memória semântica declarativa e de memória auditiva.





## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Síndrome de Down por muito tempo conhecida como “mongolismo” atualmente, é descrita conforme suas características ou simplesmente SD. Os estudos cromossômicos da SD demonstram que ela não se trata de um defeito mas sim de uma alteração genética que causa atraso no desenvolvimento das funções motoras e mentais. Técnicas citogenéticas e moleculares promovem melhora do diagnóstico, favorecendo a identificação completa dos cromossomos e regiões cromossômicas envolvidas na síndrome.

Foi ressaltado que os fatores de risco para esta síndrome são agrupados em duas categorias: anormalidades cromossômicas que juntas têm uma incidência de aproximadamente 1/150 RNV e são classificados como numéricos e estruturais e estes por último, por sua vez, em equilíbrio ou desequilíbrio ambiental e fisiológico. Dentre os fatores ambientais estão exposição a toxinas ambientais, substâncias químicas que podem causar alterações no sistema reprodutor feminino. Dentre os fisiológicos, a idade da mãe é o mais importante para o aparecimento da síndrome, pois aumenta o risco de formação de aneuploidia nos ovócitos.

A literatura mostra que mecanismos potenciais que causam defeitos na neurogênese e processos neurodegenerativos levam à formação alterada de circuitos neurais e prejudicam a função cognitiva de sujeitos com SD.

Embora as discussões sobre as características desta síndrome tenham se ampliado, ainda são necessários outros estudos direcionados para a análise dos resultados cromossômicos os quais nortearão outras pesquisas envolvendo o tema proposto.

## REFERÊNCIAS

ARAKI, Isabel Pinto Machado; BAGAGI, Priscilla dos Santos. Síndrome de down e o seu desenvolvimento motor. **Revista Científica Eletrônica de Pedagogia** Ano XIV – Número 23 – Janeiro de 2014.

BASOLI, Lucas Pampana et al. Aspectos genéticos e ético-jurídicos que envolvem o reconhecimento da diversidade biológica decorrente dos efeitos da trissomia do cromossomo 21 fator causal da Síndrome de Down. **Revista Biodiversidade** - v.20, n.3, 2020 - pág. 165.

BERTELLI, Érika Cristina Pavarino et al. Perfil clínico de crianças com síndrome de Down tratadas em um ambulatório de genética no Sudeste do Brasil. **Rev Assoc Med Bras** 2010; 55(5): 547-52.

CONTESTABILE, Andrea et al. Communication breaks-Down: from neurodevelopment defects to cognitive disabilities in Down syndrome. **ProgNeurobiol**, 2010 May;91(1):1- 22.

FREIRE, Rosália Carmen de Lima et al. Aspectos neurodesenvolvimentais e relacionais do bebê com Síndrome de Down. **Av. Psicol. Latinoam.** vol.32 no.2 Bogotá May/Aug. 2014.

LEITE, Priscilla Vieira; LORENTZ, Cacilda Nacur. Inclusão de pessoas com Síndrome de Down no mercado de trabalho. **Inclusão Social**, n. 1, v. 5, 2011.

PORTES, João Rodrigo Maciel et al. A criança com síndrome de Down: na perspectiva da Teoria Bioecológica do Desenvolvimento Humano, com destaque aos fatores de risco e de proteção. **Bol. - Acad. Paul. Psicol.** [online]. 2013, vol.33, n.85, p.

ROCHETTO, Nathalí de Fátima et al. Perfil de pacientes portadores da síndrome de Down da Apae de Mogi Guaçu – SP.b **FOCO** - Ano 5 - Nº 6 - Janeiro/Junho 2014.

SANTANA, Nayara Xavier e CAVALCANTE, Jordano. Conceito neuroevolutivo

em pacientes com síndrome de Down: revisão integrativa. **SALUSVITA**, Bauru, v. 37, n. 4, p. 1009-1018, 2018.

SIQUEIRA, V.; MOREIRA, V. Síndrome de Down: translocação robertsoniana. Revista Saúde & Ambiente em revista. Duque de Caxias, v.1, nº 4, p.:23-29, 2010.

SOMMER, CA; SILVA, Henrique. Trissomia 21 e síndrome de Down - uma breve revisão **Braz. J. Biol.**, 68(2): 447-452, 2010.

SOUZA, Giandra Azolini Fernandes de et al. **Padronização de cariótipo por bandeamento de linfócitos humanos.** (2019) Disponível em

<<http://rdu.unicesumar.edu.br/bitstream/123456789/3916/1/GIANDRA%20AZOLINI%20FERNANDES%20DE%20SOUZA.pdf>> Acesso em 20 out. 2021.

TRENTIN, Flávia Emanoelly; SANTOS, Vera Lucia Pereira dos. Aspectos gerais da síndrome de Down: uma visão biológica. **Cadernos da Escola de Saúde**, Curitiba, 2013 9: 15-31 volume 1.

VILLALVA-SÁNCHEZ, Angel F. et al. Perfil neuropsicológico de pacientes con síndrome de Down. **DIVULGARE Boletim Científico da Escola Superior de Actopan.** Publicação semestral n. 12(2019) 13-18.