



Artigo de Revisão

SÍNDROME DE DOWN: AVANÇOS E PERSPECTIVAS

DOWN SYNDROME: ADVANCES AND PERSPECTIVES

Resumo

Sócrates Bezerra de Matos¹
Leonardo Caires dos Santos¹
Ciro Silveira e Pereira¹
Kleiton Silva Borges¹

¹Universidade Estadual de Santa Cruz,
(UESC)
Ilhéus – BA – Brasil

E-mail
sbiomatos@yahoo.com.br

A Síndrome de Down (SD) é uma doença cromossômica caracterizada pela expressão de cópias dos genes presentes no cromossomo 21 em triplicata. Estima-se que a incidência da SD é de 1 para cada 600/800 nascidos vivos, tendo uma média de 8000 novos casos no Brasil. Baseado nestas informações verifica-se a necessidade contínua de se conhecer a natureza das pessoas acometidas pela SD, bem como os avanços alcançados pela ciência que estão contribuindo para uma maior sobrevida destas pessoas. Neste artigo, serão discutidos os mecanismos moleculares da SD, as interações gênicas e fisiológicas que resultam nas características físicas e novos estudos na área de métodos de diagnóstico pré-natal, terapias e tratamentos, além das questões que envolvem a inclusão social das pessoas com SD.

Palavras-chave: síndrome de down, mecanismos moleculares, diagnóstico pré-natal, desordens hematológicas, alzheimer.

Abstract

The Down Syndrome (DS) is a chromosomal disease characterized by expression of gene's copy presents in chromosome 21 in triplicate. Is estimable that the incidence of DS is in the order of 1 in each 600/800 newborn babies and an average with 8000 new cases in Brazil. With basis in this information is verified that the continual need to know the natured of the individuals with Down syndrome as well the advances obtained by the science which is contributing for a larger extension in their lives. This article will expose some molecular mechanisms of DS, genetic and physiologic interactions that result in physical characters, news studies about the pre-natal diagnostic methods, therapies and treatments, besides the questions involving the social inclusion of the people with DS.

Key words: down syndrome, molecular mechanisms, pre-natal diagnostic, hemathologic disorders, alzheimer.

Introdução

A Síndrome de Down (SD) é uma condição genética cuja trissomia na banda cromossômica 21q22 é a alteração mais freqüente, cerca de 95% dos casos. Os outros 5% incluem translocação, mosaicismo ou duplicação gênica. A SD causa comprometimento intelectual com graus variáveis de dificuldades físicas e cognitivas^{1,2}.

John Langdon Down, médico britânico, foi quem primeiro descreveu as características da síndrome que leva seu nome. Ele apresentou minuciosa descrição clínica da SD desde 1866, apesar de estabelecer erroneamente associações entre a síndrome e indivíduos oriundos da Mongólia³.

Além do comprometimento intelectual, outros problemas de saúde podem ocorrer no portador da SD: Cardiopatia Congênita (50%); Hipotonia (100%); Problemas de Audição (50-70%); de visão (15-50%); Alterações na coluna cervical (1-10%); Distúrbios da Tireóide (15%); Problemas Neurológicos (5-10%); Obesidade e envelhecimento precoce⁴.

A possibilidade de nascer uma criança com Síndrome de Down aumenta principalmente com o avanço da idade materna: em torno dos 20 anos é de 1:1500, subindo para 1:380 aos 35 anos e para quase 1:28 aos 45 anos².

Atualmente é verificada uma maior prevalência da SD causada pelo aumento da sobrevivência dos portadores da síndrome. Esse aumento é consequência, principalmente, do desenvolvimento de técnicas cada vez melhores de diagnóstico laboratorial e de estratégias de tratamentos e terapias mais efetivas. A estimulação precoce, com técnicas pedagógicas, fisioterápicas e fonoterápicas, contribui muito para melhorar a qualidade de vida dos portadores da SD e facilitar a realização de atividades de contexto social, afetivo e laboral¹.

Assim, esse artigo objetiva discutir e revisar sobre os avanços e perspectivas relacionados à Síndrome de Down que incluem o diagnóstico pré-natal, características moleculares e reflexões sobre inclusão social.

O diagnóstico pré-natal da SD

O diagnóstico pré-natal permite, durante a gravidez, saber se o feto é ou não portador da SD. Este diagnóstico tem várias finalidades, dentre elas: evidenciar a presença da síndrome no feto durante a gestação, permitindo que seja dado aos casais preparo psicológico, orientações sobre conduta na gestação e no parto, bem como cuidados pós-natais; fornecer uma faixa de escolhas informadas a casais em risco de ter um filho com uma anomalia; dar apoio e reduzir a ansiedade dos pais e possibilitar o tratamento pré-natal da criança afetada⁵.

A indicação mais comum para o diagnóstico pré-natal é a idade materna avançada, já que esta é condição de risco para se ter uma criança com SD. Ironicamente, à maioria dos fetos com SD não é dado o diagnóstico no período pré-natal, porque são filhos de mães com menos de 35 anos de idade, consideradas jovens para a amniocentese e punção das vilosidades coriônicas de forma rotineira. No entanto, com o desenvolvimento de testes “não-

invasivos”, essa realidade pode mudar, já que estes estão se mostrando bons marcadores de risco para o feto.

Dentre os métodos não-invasivos destacam-se a triagem do soro materno e o diagnóstico por imagem. Na triagem do soro materno são utilizados quatro biomarcadores: a Alfa-fetoproteína e o Estriol não-conjugado (níveis abaixo do normal em casos de SD) e a Gonadotrofina Coriônica Humana e o inhibin-A (níveis acima do normal em casos de SD). Esta técnica não é considerada diagnóstico confirmatório, mas um marcador de risco⁶.

O diagnóstico por imagem é feito principalmente baseado na ultrasonografia e na ecografia, ambas evidenciam claramente má-formações congênitas. Um parâmetro útil, em casos de SD, é a análise da translucência nucal, a qual pode estar aumentada devido a um acúmulo anormal de líquido na parte posterior do pescoço fetal no primeiro trimestre. O diagnóstico por imagem não é confirmatório, pois a presença de má-formação congênita, não significa, por si só, a existência de alterações cromossômicas⁷.

Os procedimentos invasivos como cordoncentese, amniocentese ou biopsia das vilosidades coriônicas são utilizados para testes confirmatórios, os quais baseiam-se em análises bioquímicas, cariótipo fetal ou até técnicas de PCR (reação em cadeia da polimerase) utilizando as células fetais coletadas⁸. Esses procedimentos são indicados em casos de idade avançada dos genitores, filho anterior com uma anomalia cromossômica, presença de anomalias cromossômicas estruturais em um dos genitores, histórico familiar de distúrbio genético, risco de defeito no tubo neural e triagem do soro materno ou ultra-som sugestivos⁵. Estes métodos são dolorosos para a mãe e apresentam risco de aborto em 1%⁹.

A associação entre métodos invasivos e não-invasivos vêm sendo utilizada para aumentar a sensibilidade, especificidade e precisão do diagnóstico, refletindo na maior confiabilidade do mesmo.

A descoberta de células fetais no sangue materno tem atraído o interesse de pesquisadores em oncologia, hematologia e principalmente em diagnóstico pré-natal, devido à necessidade de uma técnica rápida, exata e que não cause transtornos ao paciente. As principais células fetais encontradas no sangue materno são: células epiteliais (trofoblásticas), células linfóides, eritróides e precursores mielóides¹⁰. O DNA destas células pode ser utilizado na técnica de FISH e amplificado pelos diversos tipos de PCR, podendo ser aplicado no diagnóstico do sexo do feto, na identificação de mutações pontuais e de doenças infecto-contagiosas. A análise do cariótipo através da citogenética clássica é limitada, pois estas células são raras no plasma materno e são células apoptóticas, o que dificulta o diagnóstico de algumas síndromes genéticas¹¹.

Muitos acreditam que o futuro do diagnóstico pré-natal está no uso do DNA das células fetais presentes no sangue materno, uma vez que seria uma técnica “não-invasiva”, rápida e precisa. Entretanto, alguns obstáculos ainda devem ser superados, a exemplo da incompatibilidade materno fetal no sistema ABO, que dificulta a obtenção destas células fetais^{11,12}.

O diagnóstico pré-natal esta sob constante mudança, com aplicação de conhecimentos e novas tecnologias, pois ainda não existe uma técnica que não apresente desvantagens, devendo-se haver uma adequação da técnica às

características do paciente. Por isso, mais pesquisas ainda são necessárias para a criação de técnicas cada vez mais efetivas e de fácil execução, aprimorando a utilização de células fetais em análises de citogenética clássica e molecular.

O papel dos genes no fenótipo da Síndrome de Down

Desvendar como os diversos genes influenciam no fenótipo da SD ainda é uma tarefa muito difícil. Porém, avanços na ciência, principalmente no que diz respeito à genética e à biologia celular e molecular, estão conduzindo-nos à compreensão de vários aspectos relacionados aos mecanismos genéticos inerentes a esta síndrome. Desde a sua descrição, em 1866, a SD tem despertado a atenção de diversos pesquisadores, que tentam desvendar as bases fisiológicas responsáveis pelas características fenotípicas observadas em pessoas com SD³.

Korenberg et al¹⁴ demonstraram através do estudo em pacientes com trissomia parcial do cromossomo 21, que alguns genes estão relacionados à manifestação de determinadas características da síndrome. Este trabalho resultou em um mapa fenotípico, onde se verificou que alguns fenótipos estariam relacionados a genes ou a conjunto de genes. Este avanço além de trazer uma significativa contribuição para a compreensão das bases moleculares da SD, trouxe também novos desafios e perspectivas na busca das bases moleculares relacionadas com a trissomia do 21. Pôde-se verificar que apresentam papel importante no fenótipo da SD eventos genéticos como heterogeneidade alélica dos genes do cromossomo 21, interações epistáticas, efeitos de *imprinting*, além de ter observado que até a região onde o gene está localizado pode influenciar na expressão gênica, como nos casos de genes próximos ao centrômero ou aos telômeros, onde é observada uma regulação diferenciada.

No ano de 2000, com o sequenciamento do cromossomo 21, foi dado um passo importante para elucidar as bases genéticas da SD. O cromossomo 21 é o menor dos autossomos, possuindo cerca de 33,8 milhões de pares de bases de DNA. Sua análise revelou 127 genes conhecidos, 98 genes preditos (13 similares para proteínas conhecidas) e 17 ORFs (“Open reading Frame”). Também foram caracterizados domínios já conhecidos, 68 unidades de transcrição que não tem similaridade com proteínas conhecidas, além de 59 pseudogenes (genes que são incapazes de codificar para uma proteína funcional)^{15,16}.

Apesar de todas estas informações, a elucidação do papel dos genes no fenótipo da SD continua necessitando de estudos mais detalhados. Pensou-se que após a conclusão do projeto genoma humano tudo estaria resolvido, porém verificamos o contrário. Temos muito que estudar ainda, e entender como os genes interagem de forma a responder ao ambiente é de fundamental importância. No entanto, o interessante é que atualmente existem ferramentas que permitem o estudo da expressão gênica de conjunto de genes, o que disponibiliza informações mais próximas da realidade¹⁶.

O estudo da expressão gênica de modelos murinos fornece informações preciosas na compreensão das bases genéticas da SD. Estes animais possuem regiões em seu genoma, chamadas sintênicas, que são semelhantes às do cromossomo 21 humano. Reymond et al¹⁷ estudando a expressão gênica dessas regiões, durante o desenvolvimento embrionário de ratos, verificou que há genes de fundamental importância para determinados tecidos, como o Btg3 que é ubiquamente expresso, sendo que com maior abundância no intestino e no cérebro. Seguindo esta linha, foi possível observar a interação de alguns genes em determinados tecidos, bem como quais genes eram importantes para quais tecidos.

A compreensão das bases fisiopatológicas da SD é de extrema importância, visto que, tal conhecimento proporcionará o surgimento de novos tratamentos e novas terapias para as pessoas com SD, ao passo que o avanço em outras áreas, como os estudos com RNA de interferência (RNAi), elucidação dos mecanismos de metilação e de silenciamento de um dos cromossomos X feminino, poderão contribuir efetivamente para este propósito.

Alterações cromossômicas da SD e sua influência sobre o desenvolvimento de desordens hematológicas

As crianças com SD têm risco 10-20 vezes maiores de desenvolver desordens hematológicas quando comparadas com crianças não-Down. Cerca de 10% desses indivíduos apresentam quadro de desordem mieloproliferativa transiente (DMT), dos quais 20% desenvolvem leucemia mieloide aguda (LMA) até quatro anos de idade¹⁸.

Diversas alterações cromossômicas têm sido relacionadas a doenças mieloproliferativas, sendo que algumas são raras, pouco conhecidas ou até recém encontradas. Estudos com o gene GATA1 (responsável por regular a diferenciação megacariocítica de células tronco hematopoéticas) e com diversas translocações cromossômicas indicam que o conjunto de alterações gênicas e cromossômicas tem uma grande influência sobre o prognóstico do paciente. Células blásticas de crianças com SD apresentam mutações no gene GATA1, presente nas desordens transientes mieloproliferativas e na LMA subsequente^{18,19}.

São observadas translocações distintas que resultam em diferentes prognósticos das doenças hematológicas¹⁸. Os genes cistationina-β-sintase (CBS) e superóxido desmutase (SOD), localizados no cromossomo 21, codificam enzimas que contribuem para sensibilidade dos mieloblastos às drogas de quimioterapia (citosina arabinose e daunorubicina usadas na terapia para a LMA). Isto explica a alta taxa de sobrevivência de crianças Down com LMA comparadas a crianças não-down²⁰.

Sendo assim, portadores da SD, embora tenham maior predisposição ao desenvolvimento de desordens hematológicas, apresentam maiores taxas de sobrevivência quando expostas aos medicamentos quimioterápicos do que pessoas não-down. A super expressão do SOD1 aumenta a sensibilidade quimioterápica, porém aumenta a suscetibilidade a infecções, devido a uma depressão do sistema imune²⁰.

Contudo, o diagnóstico preciso, ressaltando os achados genéticos do paciente, é importante para alcançar os benefícios desejados do tratamento a ser escolhido. Além disso, a identificação de mecanismos moleculares e sensibilidades quimioterápicas podem significar melhoras no tratamento e cura da LMA.

Relação entre Síndrome de Down e Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) é uma patologia degenerativa do cérebro caracterizada por perda das faculdades cognitivas superiores, manifestando-se inicialmente por alterações da memória episódica, sendo também a principal causa de demência no mundo²¹. Estes déficits amnésicos agravam-se com a progressão da doença, e são posteriormente acompanhados por déficits visuo-espaciais e de linguagem.

As duas principais características histológicas da DA são a presença de placas neuríticas e de emaranhados neurofibrilares. As placas neuríticas são acúmulos extracelulares da proteína beta-amilóide (A β), enquanto os emaranhados neurofibrilares são compostos por proteínas *Tau* hiperfosforiladas, dispostas no citoplasma perinuclear dos neurônios^{22,23}.

Os efeitos causados pelos genes extras, referentes à trissomia no cromossomo 21, resultam no aumento dose-dependente na produção do precursor da proteína A β , e conseqüente elevação dos níveis da proteína responsável pela formação das placas senis (neuríticas), facilitando o aparecimento de manifestações histopatológicas semelhantes à DA²¹.

Apesar de muitos portadores da SD, com idade acerca dos 40 anos, apresentarem evidências neuropatológicas da DA, uma minoria desenvolvem os sintomas da doença²⁴.

Acredita-se que de 8-15% da população mundial com mais de 65 anos sejam acometidas pela DA²². Em estudo realizado em portadores da SD institucionalizados verificou-se a prevalência de demência em 55% das pessoas com idade entre 35 e 49 anos e em 75% com idade acima dos 60 anos²¹.

Dessa forma, características histológicas semelhantes às da DA podem ser antecipadas em alguns portadores da SD, entretanto, ainda que algumas biomoléculas componentes da relação SD-DA já sejam conhecidas, mais estudos são necessários para a total compreensão dos mecanismos envolvidos.

A Síndrome de Down e o determinismo genético

Apesar de sua importância na SD, a trissomia no cromossomo 21 não responde por todas as características fenotípicas encontradas na síndrome, e não é capaz de, por si só, quantificá-las. Acredita-se que a partir da trissomia, ocorra um desequilíbrio na homeostasia dos genes, afetando não só os produtos do cromossomo 21, como também os dos outros cromossomos²⁵.

Aliados aos fatores genéticos, fatores epigenéticos (como interações celulares, causas ambientais e fatores estocásticos) também são responsáveis pelo fenótipo de indivíduos com SD²⁶. Por isso, pessoas com SD mostram-se fenotipicamente tão desiguais, com diferenças nos seus potenciais cognitivos e nas suas suscetibilidades a patologias²⁷.

Há evidências suficientes para afirmar que por meio de estimulação, pode ser construído um novo padrão de comportamento em pessoas com SD, levando inclusive a modificações funcionais²⁸. Intervenções psicomotoras e pedagógicas mostram-se capazes de reduzir e muito as dificuldades que os portadores da SD apresentam.

Como o determinismo genético mostra-se muito variável entre portadores e mesmo entre cada portador da SD, não se deve ficar resignado à condição de portador, já que terapias pedagógicas e fisiológicas demonstram papel importante na evolução cognitiva e psicomotora de indivíduos com SD.

Reflexões sobre a SD o processo de inclusão social

Não existe um padrão para pessoas com SD, dependendo do grau de estimulação, umas podem realizar tarefas com mais facilidades que outras, mas é consenso que, quando estimuladas, mostram desenvolvimento progressivo tanto nas tarefas do dia-a-dia quanto nas relações sociais^{29,30,31,32}.

Para auxiliar no processo de inserção da pessoa deficiente na sociedade foi criada a Lei de Diretrizes e Bases da Educação Nacional (Lei nº 9.394 de 20/12/1996) e a Lei de empregabilidade (Lei nº 8.213 de 24/07/1991), que garantem vagas, para pessoas com deficiência, em escolas regulares e em empresas, respectivamente³².

Outra importante forma tanto de inclusão como de melhora das dificuldades fisiológicas do portador da SD são as terapias fisioterápicas, pedagógicas, fonoterápicas e a prática de atividades físicas³³.

Dentre as características fisiológicas que impulsionam à prática de atividades físicas, por portadores da SD, destacam-se: a alta prevalência de obesidade e a resistência física menor que pessoas não-Down^{34,35}.

Os indivíduos com SD têm uma sensibilidade baroreflexa diminuída, recomendando-se, portanto, exercícios menos extenuantes³⁶. No entanto, vale ressaltar que algumas características não afetam 100% das pessoas com SD, portanto, sempre haverá exercícios que alguns podem fazer com menos dificuldades que outros.

Temos que entender que o processo de inclusão social dos portadores da SD deve ser contínuo. Não devemos infantilizá-los e sua relação com os outros membros da família, professores e amigos deve ser normal como qualquer outra pessoa^{28,37,38}. Temas como sexualidade, emprego e sonhos precisam ser discutidos com eles, pois apesar de algumas dificuldades motoras e cognitivas, a pessoa com SD pode ter uma vida normal e conviver bem com suas dificuldades, como todos nós.

Assim, vemos que muito já foi feito para entender os mecanismos moleculares da SD, as interações gênicas e fisiológicas que resultam nas características físicas e para aprimorar os métodos de diagnóstico pré-natal,

terapias e tratamentos. Mas, uma importante área que precisamos entender e participar ativamente é a inclusão social dessas pessoas, pois apesar de avanços progressivos, o preconceito ainda existe.

Referências Bibliográficas

1. Moreira MA, El-Hani CN, Gusmão FAF. A síndrome de Down e sua patogênese: considerações sobre o determinismo genético. *Bras Psiquiatria* 2000; 22(2): 96-9.
2. Castelão TB, Schiavo MR, Jurber GP. Sexualidade da pessoa com síndrome de Down. *Rev Saúde Pública* 2003; 37(1): 32-9.
3. Down JL. Observation on an ethnic classification of idiots. *London Hospital Reports* 1866; 3: 259-262.
4. Cooley WC, Graham JM. Down Syndrome: An update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediat* 1991; 30: 233-53.
5. Nussbaum RL, McInnes RE, Willard HF. Thompson e Thompson *Genética Médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
6. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, Mcguire A. Antenatal screening for Down's syndrome. *J Med Screen* 1997; 4(4):181-246.
7. Barini R, Stella JH, Ribeiro ST, et al. Performance of Prenatal Ultrasound in the Diagnosis of Fetal Chromosomal Abnormalities in a Tertiary Center. *Rev Bras Ginecol Obst* 2002; 24(2): 121-7.
8. Verma L, Macdonald F, Leedham P, et al. Rapid and simple prenatal DNA diagnosis of Down's syndrome. *Lancet* 1998; 4;352(9121): 9-12.
9. Junior WP. Diagnóstico pré-natal. *Rev Ciênc saúde colet* 2002; 7(1):139-57.
10. Vona G, Be'roud C, Benachi A, et al. Enrichment, Immunomorphological, and Genetic Characterization of Fetal Cells Circulating in Maternal Blood. *American Journal of Pathology* 2002; 160(1): 51-8.
11. Stanghellini R Bertorelli, L CAPONE. Quantitation of fetal DNA in maternal serum during the first trimester of pregnancy by the use of a DAZ repetitive probe. *Molecular Human Reproduction* 2006; 12(9): 587-91.
12. Samura O, Miharu N, Hyodo M. Cell-free Fetal DNA in Maternal Circulation after Amniocentesis. *Clinical Chemistry* 2003; 49(7):1193-5.
13. Down JL. Observation on an ethnic classification of idiots. *London Hospital Reports* 1866; 3: 259-62.
14. Korenger JR, Chen XN, Schipper R. Down Syndrome phenotypes: The consequence of chromosomal imbalance. *Genetics* 1994; 91: 4997-5001.
15. Hattori M, Fujiyama A, Taylor TD. The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature* 2000; 405:311-19

16. Antonarakis SE, Lyle R, Dermitzakis ET. Chromosome 21 and Down Syndrome: from genomics to pathophysiology. *Nature* 2004; 5:725-38
17. Reymond A, Marigo V, Yaylaoglu MB, et al. Human chromosome 21 gene expression atlas in the mouse. *Nature* 2002; 5: 582-6.
18. Morrissette JJD, Halligan GE, Punnett HH. Down syndrome with low hipodiploidy in precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genetics e Cytogenetics* 2006;169:58-61.
19. Hitzler JK, Cheung J, Li Y, Scherer, SW. GATA1 mutations in transient leukemia and acute megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. *Blood* 2003;101(11): 4301-4
20. Taub JW, Huang X, Matherly LH. Expression of Chromosome 21-Localized Genes in Acute Myeloid Leukemia: Differences Between Down Syndrome and Non-Down Syndrome Blast Cells and Relationship to In Vitro Sensitivity to Cytosine Arabinoside and Daunorubicin. *Blood* 1999; 94(4): 1393-400.
21. Menendez M. Down Syndrome, Alzheimer's disease and seizures. *Brain Development* 2005; 27:246-52.
22. Fridman C. Alterações genéticas na doença de Alzheimer. *Rev psiquiatr clín* 2004; 31:119-25.
23. Harman D. Alzheimer's disease pathogenesis: role of aging. *Ann N Y Acad sci* 2006; 1067: 454-60.
24. Lott IT, Head E. Alzheimer disease and Down syndrome: factors in pathogenesis. *Neurobiol Aging* 2005; 26(3): 389-9.
25. Moreira MA, El-Hani CN, Gusmão FAF. A síndrome de Down e sua patogênese: considerações sobre o determinismo genético. *Bras Psiquiatr* 2000; 22(2): 96-9.
26. Nadel L. Down's syndrome: a genetic disorder in biobehavioral perspective. *Genes, Brain and Behavior* 2003; 2(3):156-66.
27. Vicari S. Motor development and neuropsychological patterns in persons with Down syndrome. *Behav Genet* 2006; 36(3):355-64.
28. 28 - QUINTÃO, DTR. Algumas reflexões sobre a pessoa portadora de deficiência e sua relação com o social. *Psicol Soc* 2005;17(1):75-80.
29. Cardoso MHCA. Uma produção de significados sobre a síndrome de Down. *Cad Saúde Pública* 2003; 19(1):101-9.
30. Gimenez R, Manoel EJ, Basso L. Modularidade de programas de ação em indivíduos normais e portadores da síndrome de Down. *Psicol Reflex Crit* 2006; 19(1): 60-5.
31. Mancini MC, Silva PC, Gonçalves SC. Comparação do desempenho funcional de crianças portadoras de síndrome de Down e crianças com desenvolvimento normal aos 2 e 5 anos de idade. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2003; 61(2B): 409-15.
32. Quintão DTR. Algumas reflexões sobre a pessoa portadora de deficiência e sua relação com o social. *Psicol Soc* 2005; 17(1): 75-80.

33. Moreira MA, El-Hani CN, Gusmão FAF. A síndrome de Down e sua patogênese: considerações sobre o determinismo genético. *Bras Psiquiatr* 2000; 22(2): 96-9.
34. Fernhall B, Otterstetter M. Attenuated responses to sympathoexcitation in individuals with Down Syndrome. *J appl Physiol* 2003; 97: 2158-65.
35. Balic MG. Síndrome de Down Y Respuesta al esfuerzo físico. [Tese] - Escola de Medicina de l'Educació Física i l'Esport, Facultat de Medicina de la universitat de Barcelona, Barcelona; 2001.
36. Heffernanm KS, Baynard T, Goulopoulou S, et al. Baroreflex sensitivity during static exercise in individuals with Down Syndrome. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2005; 37(12): 2026-31.
37. Silva NLP, Dessen MA. Crianças com síndrome de Down e suas interações familiares. *Psicol Reflex Crit* 2003;16(3): 503-14.
38. Castelão TB, Schiavo MR, Jurberg P. Sexualidade da pessoa com síndrome de Down. *Rev Saúde Pública* 2003; 37(1): 32-9.

Endereço para correspondência

Rod. Ilhéus-Itabuna, km 16 – Salobrinho
Ilhéus – Bahia – Brasil
CEP: 45662-000

Recebido em 13/04/2007

Aprovado em 29/05/2007