



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE TRANSLACIONAL

FRANCYLENE MALHEIROS MACEDO
DA CUNHA REGO

SENSIBILIZAÇÃO ALÉRGICA EM CRIANÇAS SIBILANTES COM SÍNDROME
DE DOWN

RECIFE
2025

FRANCYLENE MALHEIROS MACEDO
DA CUNHA REGO

**SENSIBILIZAÇÃO ALÉRGICA EM CRIANÇAS SIBILANTES COM SÍNDROME
DE DOWN**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Translacional/ Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre.

Área de concentração: doenças infectocontagiosas, transdisciplinaridade e estudos clínico-laboratoriais de alterações respiratórias associadas às alergias.

Orientador: Prof. Dr. Décio Medeiros Peixoto

Coorientador: Prof. Dr. Marcilio Lins Aroucha

**RECIFE
2025**

.Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Rego, Francylene Malheiros Macedo da Cunha.

Sensibilização alérgica em crianças sibilantes com síndrome de down / Francylene Malheiros Macedo da Cunha Rego. - Recife, 2025.

76f.: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas, Programa de Pós-Graduação em Saúde Translacional, 2025.

Orientação: Decio Medeiros Peixoto.

Coorientação: Marcilio Lins Aroucha.

Inclui referências e apêndices.

1. Síndrome de Down; 2. Sensibilização alérgica; 3. Sibilância; 4. Alergia; 5. Pediatria. I. Peixoto, Decio Medeiros. II. Aroucha, Marcilio Lins. III. Título.

UFPE-Biblioteca Central

FRANCYLENE MALHEIROS MACEDO DA CUNHA REGO

**SENSIBILIZAÇÃO ALÉRGICA EM CRIANÇAS SIBILANTES COM SÍNDROME
DE DOWN**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Translacional/ Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre.

Área de concentração : doenças infectocontagiosas, transdisciplinaridade e estudos clínico-laboratoriais de alterações respiratórias associadas às alergias.

Aprovada em: ____ / ____ / ____

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof. Dra. Geórgia Veras de Araújo Gueiros Lira
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof. Dra. Patricia Gomes de Matos Bezerra
Faculdade Pernambucana de Saúde - FPS/ IMIP

APRESENTAÇÃO

Sintomas respiratórios, como sibilância, tosse e dispneia, são comuns e recorrentes em crianças com Síndrome de Down (SD), especialmente durante os anos pré-escolares (Verstegen, 2022). Embora haja maior incidência desses sintomas, a prevalência de asma clássica na SD parece ser inferior à observada na população geral. Mesmo assim, os profissionais de saúde frequentemente associam esses sinais a asma, prescrevendo medicamentos antialérgicos e anti-asmáticos, especialmente para crianças pequenas com SD. (EISVOOGEL, 2017). Atualmente, o entendimento sobre a relação entre a SD e a asma é limitado e ainda apresenta incertezas. Os mecanismos que fundamentam essa associação ainda não estão completamente esclarecidos (BLOEMERS, 2010). Há escassez de estudos nessa população específica e isso ressalta a importância desta pesquisa, cujo objetivo foi avaliar a frequência e o perfil de sensibilização alérgica em crianças com sibilância recorrente e Síndrome de Down (SD), e comparar esses dados com os de um grupo semelhante de crianças sem SD. Esta dissertação, apresentada ao colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde Translacional do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco (PPGST/ CCM/UFPE) para obtenção do grau de mestre, foi elaborada conforme modelo fornecido pelo programa, na linha de pesquisa de doenças infectocontagiosas, transdisciplinaridade e estudos clínico-laboratoriais de alterações respiratórias associadas às alergias.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, meu alicerce, por me conceder a chance de realizar esse antigo sonho no tempo e no propósito dele e por toda força e coragem que me revestiu a cada passo desta jornada.

À minha amada família: Mainha (in memoriam), pai, marido, filhos, filhas, irmãos, cunhados e noras, por todo o amor, apoio incondicional e compreensão. Vocês foram meus pilares durante os momentos de desafios e incertezas.

Aos meus prezados orientadores, Prof. Dr. Décio Medeiros Peixoto e Prof. Dr. Marcílio Lins Aroucha, pela orientação valiosa ao longo de todo o processo de pesquisa. Suas contribuições foram essenciais para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos queridos professores que me acompanharam durante essa jornada, especialmente Prof. Dr. Emanuel Sarinho, Prof. Dr. Gustavo Godoy, Prof. Dra. Patricia Bezerra, Prof. Dra. Georgia Veras e Prof. Dra Rita Brito, meus sinceros agradecimentos por me ensinarem tanto sobre amar a pesquisa e a buscar sempre a verdade.

A todos os queridos amigos e colegas de mestrado, especialmente a Igor Araújo e Leonardo Costa, que estiveram o tempo inteiro ao meu lado, oferecendo apoio emocional e motivação. A amizade de vocês fez o meu caminho mais leve e alegre.

À minha amada equipe de trabalho da Pneumopediatria do Hospital Otávio de Freitas, Joakim Cunha, Livia Almeida, Isabella Costa e Judeni Santana, pelo importante suporte em todos os momentos, aos queridos residentes Márcio Ribeiro e Gabriela Lucena pela compreensão e apoio e especialmente à querida amiga e pesquisadora Liana Macedo, por me inspirar e encorajar a dar o primeiro passo rumo à realização desse sonho.

A todos os médicos preceptores, residentes e funcionários do Ambulatório de Alergia do Hospital das Clínicas (UFPE), por todo apoio e paciência no período da minha coleta de dados.

E por fim, a todas as nossas crianças com Síndrome de Down, que todos os dias nos inspiram e nos ensinam tanto sobre amor e contentamento, a quem dedico este trabalho. Que elas possam ser sempre acolhidas, respeitadas e amadas e que encontrem a cada dia a oportunidade de viver e brilhar neste mundo.

Por isso mesmo, empenhem-se para acrescentar à sua fé a virtude; à virtude o conhecimento; ao conhecimento o domínio próprio; ao domínio próprio a perseverança; à perseverança a piedade; à piedade a fraternidade; e à fraternidade o amor.

(2Pedro 1:5-7)

RESUMO

Distúrbios respiratórios são muito frequentes em crianças com síndrome de Down (SD), resultando em hospitalizações prolongadas e custos elevados para os sistemas de saúde. Dentre eles, sibilância recorrente é comum nesse grupo, embora a prevalência de asma diagnosticada seja considerada inferior à da população geral. A literatura aponta para baixos níveis de sensibilização alérgica na SD, embora não esclareça as razões desse fenômeno. Essa discrepância levanta questões cruciais, uma vez que profissionais de saúde frequentemente associam essas manifestações a asma, resultando na prescrição inadvertida de antialérgicos e anti-asmáticos para essa população. Diante disso, este estudo teve como objetivo avaliar e comparar frequência e perfil de sensibilização alérgica em crianças sibilantes com e sem SD. Foram analisados retrospectivamente prontuários de 203 pacientes com sibilância recorrente, com idades entre 2 e 12 anos, dos quais 109 apresentavam SD (grupo caso) e 94 não tinham essa condição (grupo controle). Os resultados demonstraram uma prevalência menor de sensibilização alérgica em crianças com SD (6,4%) em comparação com o grupo controle (61,2%). A análise da associação entre sensibilização alérgica e SD em crianças com sibilância recorrente e/ou asma revelou que a SD atuou como um fator protetor, indicando que as crianças com SD tiveram 94% menos chance de serem sensibilizadas que as crianças sem SD. Além disso, observou-se que os níveis de eosinófilos e IgE total foram significativamente mais baixos no grupo com SD. O perfil alérgico dos indivíduos sensibilizados foi semelhante entre os grupos, sendo *Dermatophagoides farinae* o alérgeno mais encontrado. Os achados sustentam a hipótese de um fenótipo não alérgico de sibilância em crianças com SD e ressaltam a importância do manejo clínico individualizado, evitando tratamentos inapropriados. Esse estudo contribui para a compreensão dos fenótipos da sibilância na SD e enfatiza a importância de pesquisas adicionais nessa área, promovendo melhores abordagens na saúde respiratória dessa população.

Palavras-chave: Síndrome de Down; sensibilização alérgica; sibilância; alergia; pediatria.

ABSTRACT

Respiratory disorders are very common in children with Down syndrome (DS), resulting in prolonged hospitalizations and high costs for healthcare systems. Among them, recurrent wheezing is common in this group, although the prevalence of diagnosed asthma is considered lower than that of the general population. The literature points to low levels of allergic sensitization in DS, although it does not clarify the reasons for this phenomenon. This discrepancy raises crucial questions, as healthcare professionals often associate these manifestations with asthma, resulting in the inadvertent prescription of antihistamines and anti-asthmatics for this population. In light of this, this study aimed to evaluate and compare the frequency and profile of allergic sensitization in wheezing children with and without DS. Retrospective analyses were conducted on the medical records of 203 patients with recurrent wheezing, aged between 2 and 12 years, of which 109 had DS (case group) and 94 did not have this condition (control group). The results demonstrated a lower prevalence of allergic sensitization in children with DS (6.4%) compared to the control group (61.2%). The analysis of the association between allergic sensitization and DS in children with recurrent wheezing and/or asthma revealed that DS acted as a protective factor, indicating that children with DS had a 94% lower chance of being sensitized than children without DS. Additionally, it was observed that eosinophil levels and total IgE were significantly lower in the DS group. The allergic profile of sensitized individuals was similar between the groups, with *Dermatophagoides farinae* being the most commonly found allergen. The findings support the hypothesis of a non-allergic phenotype of wheezing in children with DS and highlight the importance of individualized clinical management, avoiding inappropriate treatments. This study contributes to the understanding of wheezing phenotypes in DS and emphasizes the importance of further research in this area, promoting better approaches to the respiratory health of this population.

Keywords: Down syndrome; allergic sensitization; wheezing; allergy; pediatrics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	Pág.
Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos participantes do estudo, demonstrando os critérios de inclusão e exclusão das crianças com sibilância recorrente ou asma, com e sem Síndrome de Down, assim como as variáveis estudadas.	27
Figura 2 – Fluxograma do processo de seleção dos participantes do estudo, demonstrando os critérios de inclusão e exclusão das crianças com sibilância recorrente ou asma, com e sem Síndrome de Down, a partir do total de prontuários avaliados..	32

LISTA DE TABELAS

Pág

Quadro 1	Particularidades do trato respiratório na SD.	18
Quadro 2	Comorbidades agravantes do acometimento respiratório na SD.	20
Tabela 1	Comparação das características das crianças com sibilância recorrente e/ ou asma com e sem Síndrome de Down.	33
Tabela 2	Comparação dos antecedentes pessoais e familiares das crianças com sibilância recorrente e/ ou asma com e sem Síndrome de Down.	34
Tabela 3	Associação de sensibilização alérgica e SD em crianças com sibilância recorrente e/ou asma.	35
Tabela 4	Comparação dos níveis de eosinófilos e de IgE sérica total das crianças com sibilância recorrente e/ ou asma com e sem Síndrome de Down.	36
Tabela 5	Descrição dos aeroalergenos entre as crianças com sibilância recorrente e/ou asma com e sem Síndrome de Down.	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Sigla/Abreviação	Significado
BT	<i>Blomia tropicalis</i>
CCM	Centro de Ciências Médicas
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos
Der f.	<i>Dermatophagoides farinae</i>
Der p.	<i>Dermatophagoides pteronyssimus</i>
Bla g.	<i>Blatella germanica</i>
ID	Imunodeficiência
HC	Hospital das Clínicas
DRGE	Doença do refluxo gastroesofágico
SD	Síndrome de Down
TC	Teste cutâneo
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TR	Trato respiratório
TRI	Trato respiratório inferior
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco

SUMÁRIO

Pág

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1	CONSIDERAÇÕES GERAIS	17
2.2	O TRATO RESPIRATÓRIO NA SÍNDROME DE DOWN	17
2.3	COMORBIDADES ASSOCIADAS AO ACOMETIMENTO RESPIRATÓRIO NA SD	20
2.4	O SISTEMA IMUNE NA SD	21
2.5	SIBILÂNCIA RECORRENTE, ASMA E SENSIBILIZAÇÃO ALÉRGICA NA SD	22
3	JUSTIFICATIVA	26
4	OBJETIVOS	26
4.1	OBJETIVO GERAL	26
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
4.3	HIPÓTESE	26
5	MÉTODOS	27
5.1	DESENHO DO ESTUDO	27
5.2	FLUXOGRAMA	27
5.3	LOCAL DO ESTUDO	28
5.4	POPULAÇÃO DO ESTUDO	28
5.5	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	28
5.6	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	28
5.7	DEFINIÇÃO DO TAMANHO AMOSTRAL	29
5.8	DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS	29
5.9	INSTRUMENTALIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS	30
5.9.1	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	30
5.9.2	COLETA DE DADOS	30
5.9.3	TABULAÇÃO E VERIFICAÇÃO DOS DADOS	30
5.9.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	31
5.10	ASPECTOS ÉTICOS	31

6	RESULTADOS	32
7	DISCUSSÃO	37
8	REFERÊNCIAS	40
9	APÊNDICES	45
	APÊNDICE A: ARTIGO ORIGINAL: SENSIBILIZAÇÃO ALÉRGICA EM CRIANÇAS SIMBILANTES COM SÍNDROME DE DOWN: ESTUDO DE CASO-CONTROLE.	45
	APÊNDICE B: FICHA DE COLETA DE DADOS	62
	APÊNDICE C: TALE	63
	APÊNDICE D: TCLE	66
	APÊNDICE E: PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	69

1. INTRODUÇÃO

Distúrbios respiratórios são mais prevalentes e persistem por períodos mais longos em crianças com Síndrome de Down (SD) que na população pediátrica geral (Verstegen, 2022). A doença respiratória é a principal causa de morte em indivíduos com SD, independentemente da idade (Yang, 2002). Mais de 54% das internações de indivíduos com SD são atribuídas a problemas respiratórios, com permanência hospitalar duas a três vezes maior que na população geral, e custo igualmente superior aos sistemas de saúde (Hilton, 1999). Entre as crianças com SD com menos de 3 anos, as doenças pulmonares representam a principal causa de hospitalizações (Davidson, 2006). Outros autores demonstraram que 25% das crianças com SD são admitidas em UTI até o final do primeiro ano de vida e metade dessas admissões são por causas respiratórias (Hugues-McCormack, 2020). A alta taxa de internamentos hospitalares e uso excessivo de medicações para o trato respiratório foram associados ao maior impacto no neurodesenvolvimento dessas crianças (Van Trotsenburg, 2006; Verstegen 2013).

Nesse contexto, a sibilância se destaca como problema respiratório comum na SD, especialmente durante os anos pré-escolares, com frequência 2 a 3 vezes maior nessas crianças que na população pediátrica geral (Bloemmers, 2011; Eisvoogel, 2017). Apesar disso, a prevalência de asma alérgica é aparentemente menor nessas crianças (Forni, 1989; Weijerman, 2011). A literatura indica que a sensibilização alérgica, importante preditor de asma, parece ser menos comum em crianças com SD, embora as razões para essa diferença ainda não estejam totalmente esclarecidas (Mannan, 2010; Eisvoogel, 2017). Essa discrepância levanta questões cruciais sobre a natureza desses sintomas, uma vez que muitos profissionais de saúde frequentemente associam essas manifestações a asma, resultando na prescrição inadvertida de medicamentos antialérgicos e anti-asmáticos para essa população.

Por outro lado, crianças com SD têm maior predisposição a infecções do trato respiratório inferior, o que poderia explicar a alta frequência de sibilância nessa população. No entanto, um estudo indicou que essas crianças apresentam sibilância recorrente, independentemente de um histórico de bronquiolite viral, sugerindo que infecção viral não parece ser fator determinante na gênese dessa condição (Bloemmers, 2011).

Mecanismos fisiopatológicos alternativos como malácia, aspiração, hipotonia, colapsabilidade das vias aéreas e alterações vasculares têm sido sugeridas como causas

subjacentes para a sibilância em crianças com SD (Eisvoogel, 2017).

Nesse sentido, pesquisas avaliando vias aéreas de crianças com SD e sintomas respiratórios crônicos por broncoscopia, demonstraram ao menos uma anomalia em 71 a 96% dos pacientes, sendo a malácia a mais comumente encontrada (Vielking, 2021; Delausnay, 2020). Um desses estudos revelou ainda alta predominância de padrão neutrofilico no lavado broncoalveolar além de cultura positiva para pelo menos um patógeno bacteriano em um terço desses pacientes, sugerindo a presença de infecção e inflamação crônica nas vias aéreas inferiores dessas crianças (Vielking, 2021). Pesquisas futuras são necessárias para investigar o papel desses fatores na sibilância dessa população.

Diante disso, o presente estudo propõe que crianças sibilantes com SD têm menor prevalência de sensibilização alérgica em comparação com as sibilantes sem SD, o que pode estar relacionado a fatores imunológicos e fisiopatológicos específicos dessa população. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar e comparar a frequência e o perfil de sensibilização alérgica em sibilantes com e sem SD. Ao investigar as particularidades que influenciam a apresentação clínica desses sintomas, buscamos não apenas contribuir para melhor entendimento dessa condição, mas também oferecer subsídios para que profissionais de saúde possam implementar intervenções mais adequadas e personalizadas. Com isso, pretendemos ampliar o conhecimento na área e, sobretudo, melhorar a qualidade de vida das crianças com SD que enfrentam desafios respiratórios.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A Síndrome de Down (SD) é a condição genética causada pela triplicação do cromossomo 21 nas células ou em parte delas. Foi descrita em 1866 pelo pediatra inglês Jong Langdon Down, representa a cromossomopatia mais comum em todo o mundo e a principal causa genética de deficiência intelectual (Bull, 2020).

A SD incide em 1 para cada 700 a 1000 nascidos vivos e segundo dados do IBGE, o Brasil tem atualmente 300 mil pessoas vivendo com esta condição. Nos últimos 50 anos tem-se observado aumento na expectativa de vida de 12 para quase 60 anos de idade nessa população (Bittles, 2006).

Segundo Mustacchi e colaboradores, a SD está alicerçada numa tríade clínica composta pela hipotonia muscular generalizada, a deficiência intelectual presente em 100% dos casos, e por fenótipo variável de mais de 50 alterações somáticas envolvendo vários órgãos e sistemas. Alguns sistemas são particularmente mais acometidos, tais como: o nervoso, cardiovascular, digestivo, audição, visão e o trato respiratório (Mustacchi, 2017).

2.2. O TRATO RESPIRATÓRIO NA SÍNDROME DE DOWN

Alguns mecanismos epigenéticos ligados a presença do cromossomo 21 extra tem sido propostos para explicar a origem das alterações existentes no sistema respiratório desses indivíduos e sua vulnerabilidade à doença. Alguns pesquisadores demonstraram anormalidades histológicas em mais de 70% dos pulmões de fetos trissômicos, já a partir da décima sexta semana de gestação, sugerindo interferência precoce destes mecanismos no desenvolvimento embrionário do trato respiratório (Danopoulos, 2020). Alguns estudos mostram que esses possíveis mecanismos, como a hipermetilação do cluster HOXB possa interferir no desenvolvimento das vias aéreas superiores, assim como a superexpressão do gene COL6A1 possa resultar em menor ramificação, contribuindo para um padrão de hipoplasia de toda a árvore respiratória. Aliado a isso, temos a sinalização aberrante da via do interferon, que regula diferenciação, proliferação e apoptose celular, contribuindo para menor migração tecidual embrionária e o bloqueio do desenvolvimento global do trato respiratório

na SD.

Isso vai resultar num trato respiratório globalmente diminuído, com alterações que se estendem desde a cavidade nasal até os alvéolos, com hipoplasia e estreitamento de vias aéreas, redução de 25% do número de ramificações. O chamado padrão histológico pulmonar poroso difuso uniforme é portanto a resultante do número reduzido de alvéolos (entre 58 e 83% do número esperado), além do alargamento dos espaços aéreos. No compartimento vascular, especula-se a superexpressão de potentes fatores antiangiogênicos localizados no cromossomo 21 extra, contribuindo para o bloqueio do desenvolvimento vascular pulmonar com persistência de rede capilar dupla, hipertrofia de vasculatura brônquica e remodelamento vascular (Danopoulos, 2021; Bush, 2018).

Assim, o trato respiratório na SD apresenta algumas particularidades anatômicas e funcionais específicas, que atuando em conjunto e somadas a condições ligadas a outros sistemas, vão convergir para alguns fenótipos respiratórios característicos (Quadro 1).

Quadro 1 - Particularidades do trato respiratório na SD.

	TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR	TRATO RESPIRATÓRIO INFERIOR
ANATÔMICAS	• Estenose coanas	• Diâmetro reduzido das VA
	• Hipoplasia meso-facial	• Ramificação diminuída das VA
	• Macroglossia relativa	• Agenesia/atrofia de arcos costais
	• Palato curto	• Brônquio traqueal
	• Volume mandibular diminuído	• Rede capilar pulmonar dupla
	• Tonsilas/ adenóides aumentadas	• Cistos subpleurais
	• Estenose laringea	• Hipoalveolarização
FUNCIONAIS	• Hipotonia muscular facial	• Hipotonia muscular respiratória
	• Obstrução ao fluxo aéreo	• Obstrução brônquica
	• Hipomotilidade ciliar	• Hipomotilidade ciliar
	• Incoordenação da deglutição	• Hipoventilação

A estrutura anatômica hipoplásica de toda a cavidade nasofaríngea e orofaríngea, aliada ao aumento relativo de partes moles (língua e tecido linfóide) resultam numa via aérea obstruída em vários pontos (Fitzgerald, 2007). Essa condição é agravada pela hipotonia muscular, que vai projetar ainda mais essas partes moles em direção à luz da via aérea, principalmente durante o sono. A impaction de muco secundária à ciliopatia própria da SD também funciona como fator obstrutivo adicional nesse contexto (Galati, 2021).

Crianças com SD podem apresentar obstrução de vias aéreas por diversas anormalidades anatômicas, muitas vezes combinadas. Estudos identificaram anomalias nas vias aéreas em 71% a 96% de crianças com SD e sintomas respiratórios crônicos submetidas a broncoscopia (Vielking, 2021; Delausnay, 2020).

Destas, a malácia de algum segmento da via aérea foi encontrada em 44% das crianças com SD, em contraste com 22% no grupo sem a síndrome. Na SD ela decorre da flacidez das paredes das vias aéreas com colapso parcial da via aérea decorrente de malformação da cartilagem intrínseca ou de compressão extrínseca por anomalia cardiovascular (Delausnay, 2020). Brônquio traqueal é a variante anatômica 10 vezes mais frequente na SD que na população comum (21% versus 2%), em que o brônquio do lobo superior direito se origina diretamente da traquéia, acima da carina. Deve ser sempre investigado em casos de crianças com SD e atelectasia persistentes ou pneumonias recorrentes em lobo superior direito (Fockens, 2021). Cistos subpleurais são dilatações císticas pequenas que ocorrem em 20 a 36% na SD, com localização em regiões posteriores basais ao longo da superfície pleural. Tem significado clínico ainda incerto, porém alguns autores sugerem associação com hipóxia e hipertensão pulmonar (Tyrrell, 1999; Biko, 2008; Watts, 2013).

Fatores funcionais como a hipotonia muscular presente na SD, também podem acarretar dificuldades tanto na função respiratória quanto na capacidade de drenagem das secreções pulmonares (Furlan, 2015). A menor ramificação da árvore brônquica e o maior estreitamento e colapsabilidade da via aérea, aliada a essa hipotonia dos músculos inspiratórios, resultam frequentemente em padrão de hipoventilação. A impaction de muco e a deficiência imunológica associada à SD, torna ainda maior a predisposição a obstrução e infecções do trato respiratório (Prayle, 2021; Danopoulos,2020). O padrão hipoplásico, com menor número de ácinos e reduzida área de troca gasosa aliado ao alargamento e simplificação alveolar torna esse pulmão mais vulnerável ao stress mecânico e à injúria pulmonar aguda (Danopoulos, 2020; Deruisseau, 2023).

A persistência da rede capilar dupla e o remodelamento da vasculatura pulmonar aumenta o risco de desenvolvimento de hipertensão pulmonar, que pode ocorrer de forma mais grave em até 28% das crianças com SD. A própria obstrução crônica das vias aéreas funciona como fator adicional de risco, contribuindo ainda mais para o desenvolvimento de hipertensão pulmonar e cor *pulmonale* (Bush, 2018). Em relação ao aparelho muco ciliar, a superexpressão da pericentrina, uma proteína centrossômica codificada no cromossomo 21, é responsável por defeitos na formação e na função dos cílios, diminuição de velocidade de batimentos ciliares e prejuízo do clearance mucociliar (Galati, 2018).

2.3. COMORBIDADES ASSOCIADAS AO ACOMETIMENTO RESPIRATÓRIO NA SÍNDROME DE DOWN

O acometimento do trato respiratório na SD é complexo e multifatorial, e pode ser agravado por anormalidades de alguns outros sistemas orgânicos (Quadro 2).

Quadro 2 - Comorbidades agravantes do acometimento do trato respiratório na SD.

CARDIOVASCULARES	<ul style="list-style-type: none"> • Compressão de vias aéreas por cardiopatia • Hipertensão pulmonar • Edema pulmonar • Complicações da cirurgia cardíaca
GASTROINTESTINAIS	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunção da deglutição • Doença do refluxo gastro esofágico • Malformações esofágicas • Complicações pós cirúrgicas
NEUROLÓGICAS	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotonia
ENDOCRINOLÓGICAS	<ul style="list-style-type: none"> • Obesidade • Hipotireoidismo

As cardiopatias congênitas estão presentes em 50% das pessoas com SD, sendo que metade desses casos requerem cirurgia. Geralmente são caracterizados por defeitos de coxim endocárdico, e podem impactar na morbidade respiratória por compressão de vias aéreas por cardiomegalia ou vasos anômalos. Hipóxia crônica pode contribuir ainda mais para o risco de hipertensão pulmonar e complicações pós cirúrgicas são bem reconhecidas. Crianças com defeito de septo atrioventricular total (DSAVT) desenvolvem precocemente aumento da resistência vascular pulmonar e podem evoluir para doença pulmonar vascular oclusiva (Colvin, 2017).

A SD é associada a diversas malformações congênitas do trato gastrointestinal, ocorrendo em 4 a 10% das pessoas com a condição. Defeitos como fistula traqueoesofágica ou atresia esofágica, podem gerar impacto significativo na função pulmonar, cursando com sibilância e infecções respiratórias recorrentes. Além disso, crianças com SD têm anormalidades na deglutição, dismotilidade esofágica e refluxo gastroesofágico, e portanto maior risco de desenvolver aspiração crônica e problemas respiratórios graves e recorrentes (Prayle, 2020; Craven, 2025).

2.4. O SISTEMA IMUNE NA SÍNDROME DE DOWN

A cópia extra do cromossomo 21 abriga vários genes essenciais relacionados ao sistema imunológico, como quatro das seis subunidades dos receptores de interferon (IFN), a integrina B2 (ITGB2), o gene UBASH3A, o regulador autoimune (AIRE), entre outros (Sullivan, 2016; Illouz, 2021; Craven, 2025). Essa desregulação imunológica pode ser causada por mutações em genes reguladores do sistema imune ou pelo aumento da dose gênica na SD e afeta tanto a resposta inata quanto a adaptativa (Illouz, 2021). A resultante se manifesta pelo aumento do risco e gravidade de infecções, doenças autoimunes e linfoproliferativas e menor predisposição a alergias observadas nestes indivíduos (Huggard, 2018).

Na imunidade inata observa-se menor celularidade, menor capacidade de migração e atividade fagocítica dos neutrófilos e monócitos, além de aumento na proporção de subpopulações não clássicas, como CD14dimCD16+, que estão associadas a inflamações crônicas, sepse e câncer. A maior expressão do receptor TLR2, envolvido em infecções por bactérias gram-positivas e processos inflamatórios crônicos, sugere possível envolvimento em doenças autoimunes. Há evidências de disfunções nas células NK e no sistema complemento, com redução no Fator H, resultando em um estado pró-inflamatório (SzczaWińska-Popłonyk, 2024). A produção de citocinas, fundamental para prevenir inflamações crônicas e doenças autoimunes, está comprometida em pacientes com SD. Os níveis de citocinas como TNF- α , IL-1 β e IFN- γ estão significativamente elevados, o que está associado a piores desfechos em casos de sepse. Por outro lado, IL-10 e IL-1ra também estão elevados, contribuindo para a maior incidência de infecções respiratórias (Illouz, 2021; SzczaWińska-Popłonyk, 2024).

Na imunidade adaptativa, os linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ são inicialmente reduzidos devido à falta de expansão fisiológica dessas células no primeiro ano de vida. Embora haja aumento gradual na quantidade de células T ao longo dos anos, a resposta a estímulos antigênicos continua prejudicada. O timo, órgão fundamental para o desenvolvimento das células T, é menor e hipocelular (Szczawińska-Popłonyk, 2024).

Além disso, o número de linfócitos B também é reduzido em indivíduos com SD, o que inclui diminuição nas células B de memória, essenciais para resposta eficaz a antígenos ambientais, incluindo vacinais (Szczawińska-Popłonyk, 2024). Além disso, a menor expressão de CD21 e CD23 em linfócitos B de indivíduos com SD, receptores envolvidos na homeostase de IgE, podem contribuir para a resposta imune reduzida a antígenos e produção limitada de IgE (Verstegen, 2014).

Em relação às imunoglobulinas, embora muitos indivíduos com SD apresentem níveis adequados, a resposta à vacinação é frequentemente insatisfatória, resultando em hospitalizações e internações em unidades de terapia intensiva devido a doenças que poderiam ser prevenidas por vacinas. Sugere-se que a diminuição gradual da resposta imune adaptativa ao longo do tempo seja um fator responsável por essas complicações, enfatizando a necessidade de maior atenção nas campanhas de saúde pública voltadas para esses indivíduos (Waugh, 2023; Huggard, 2018).

2.5. SIBILÂNCIA, ASMA E SENSIBILIZAÇÃO ALÉRGICA NA SD

Sibilância é o som agudo resultante do fluxo de ar em vias aéreas estreitadas ou parcialmente obstruídas durante a expiração. Esse sintoma é bastante frequente em crianças, sendo frequentemente associadas a vírus e a asma. É importante diferenciar sibilância causada por vírus e asma pois cada uma exige abordagens de tratamento e monitoramento distintas (Verstegen, 2014).

A asma é a doença crônica mais comum na infância em países industrializados (Bacharier, 2008). Nessa faixa etária, ela se apresenta como uma síndrome complexa e heterogênea, com diferentes fenótipos e endótipos. O fenótipo alérgico é observado em até 80% da asma pediátrica e está ligado ao endótipo tipo 2 (T2), mediado pelas células T-helper tipo 2 (Th2) e por citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13 (Bacharier, 2018; Schatz, 2020).

Sensibilização alérgica é um fenômeno tipicamente presente neste fenótipo e se caracteriza pelo surgimento de anticorpos IgE séricos (sIgE) específicos em resposta à exposição a certos alérgenos (Schatz, 2020). Vários estudos documentaram que a sensibilização a alérgenos inalantes domiciliares, especialmente aos ácaros da poeira doméstica, é importante preditor de asma (Brussee, 2005; Lodge, 2011). Por outro lado, a ausência de sensibilização alérgica apresenta alto valor preditivo negativo (94,3%) para o desenvolvimento de asma alérgica e/ou rinite em indivíduos da população geral (Schmitz, 2013).

Sibilância recorrente é um dos três distúrbios respiratórios mais comuns em crianças com SD, ao lado dos distúrbios respiratórios do sono e das pneumonias de repetição (Campos, 2015). Segundo Weijerman e colaboradores, embora crianças com SD apresentem maior frequência de sibilância, a prevalência de asma diagnosticada é inferior à observada na população geral. O estudo mostrou que tanto a sibilância em algum momento da vida como a recorrente nos últimos 12 meses foram relatados pelos pais com maior frequência nas crianças com SD (18,5%) que nos seus irmãos (6,6%) ou em grupo controle (6,7%). O risco relativo (RR) de sibilância em crianças com SD foi de 2,8 (IC 95%, 1,42–5,51) em comparação com os irmãos, e de 2,75 (IC 95%, 1,28–5,88) em relação ao grupo controle. O diagnóstico de asma por médico foi encontrado em 3,1% das crianças com SD, em 4,2% dos irmãos e em 6,7% no grupo controle. A taxa de sensibilização alérgica foi significativamente reduzida, sendo até três vezes menor nas crianças com SD que nas comuns. Após acompanhamento de 4 anos, nenhum dos casos de sibilância em crianças com SD foi confirmado como asma. Os autores concluem que a prevalência de asma nessa população foi considerada baixa, sugerindo que a sibilância em crianças com SD pode ter causas distintas da asma convencional (Weijerman, 2011).

Estudo conduzido por Forni *et al.* examinou a frequência de asma em crianças com SD, envolvendo um total de 545 famílias, sendo que 294 irmãos também foram analisados. A taxa de prevalência de asma entre os pacientes com SD foi significativamente inferior à observada nos irmãos e na população geral na época da publicação. Adicionalmente, em 30 das 545 famílias, pelo menos um dos pais apresentava histórico de asma, e a mesma condição foi identificada em 12 das crianças dessas famílias. Apenas um paciente com SD apresentou sintomas leves de asma entre 2 e 5 anos de idade, com testes cutâneos e níveis de IgE positivos para ácaros, enquanto um irmão mais velho apresentou asma grave (Forni, 1989).

Estudos posteriores indicaram taxa de prevalência de asma na SD variando entre 3,1%, a 31,8%, possivelmente refletindo heterogeneidade nas abordagens diagnósticas e metodológicas utilizadas (Roizen, 2014; Baksh, 2020; Bermudez, 2021).

Dois estudos apontaram menor taxa de sensibilização alérgica em indivíduos com SD em relação à população geral. Mannan et al. apresentaram uma análise retrospectiva que envolveu 39 crianças com SD, com idades variando de 1 a 17 anos, encaminhadas para serviços de alergologia em diversos hospitais dos EUA com sintomas sugestivos de alergia, dentre estas, apenas quatro com sibilância. Os resultados foram comparados a um grupo controle composto por número equivalente de crianças pareadas por sexo e idade, atendidas nos mesmos centros por razões clínicas semelhantes. Todos os participantes foram submetidos a testes cutâneos com alérgenos comuns, resultando em reações positivas em 18% das crianças com SD e em 54% dos controles. Pacientes com tosse/sibilância tiveram ainda 71% menos chances de ter resultados positivos no teste cutâneo (TC) em comparação com pacientes com rinite crônica (POR, 0,29; $P < 0,08$) (Mannan, 2009). Eisvoogel e colaboradores encontraram prevalência de 7,6% de sensibilização alérgica em 371 crianças com SD em relação a 40,2% em grupo controle baseado em grande estudo transversal realizado na Alemanha (KiGGS) que avaliou 12.988 crianças sem SD. Apesar da baixa sensibilização, sintomas respiratórios, como chiado e tosse, foram comuns entre as crianças com SD, levando muitos pais a suspeitar de alergias e a adotar dietas especiais (Eisvoogel, 2017).

Por outro lado, infecção viral representa importante fator de risco para sibilância na pediatria. Pessoas com SD são mais suscetíveis a infecções virais, o que pode ser atribuído à hipersinalização da via do interferon. Isso ocorre devido à triplicação de receptores de interferon localizados no cromossomo 21, incluindo duas subunidades do tipo I (IFNAR1 e IFNAR2), subunidade do tipo II (IFNGR2) e uma subunidade do tipo III (IL10RB) (ILLOUZ, 2021; WAUGH, 2023). Essa ativação contínua compromete a resposta imune a vírus, resultando em infecções mais graves. Uma recente metanálise mostrou risco nove vezes maior de hospitalização e morte secundária a bronquiolite por VSR em crianças com SD em comparação a crianças sem SD (Beckhaus, 2018). Assim, seria razoável supor que os vírus tivessem algum envolvimento na sibilância nessas crianças. Um estudo mostrou maior prevalência de asma em crianças com SD internadas devido a infecções respiratórias graves pelo VSR (Galleguillos, 2016).

Todavia, uma coorte combinada holandesa demonstrou que sibilância é mais prevalente em crianças com SD do que naquelas sem a condição, independentemente de infecções anteriores por vírus sincicial respiratório (VSR). O estudo sugere que o VSR pode não ser fator determinante na origem da sibilância nessa população (Bloemmers, 2010).

Assim, ao contrário do que se observa na população pediátrica geral, nem asma nem infecção viral parecem ser as principais causas de sibilância nas crianças com SD (Weijerman, 2011; Bacharier, 2013). Sugere-se que condições anátomo-funcionais específicas do trato respiratório na SD, como malformações pulmonares, malácia, hipotonia, aspiração e compressão das vias aéreas por estruturas vasculares, possam estar envolvidas nessa sintomatologia (Delausnay, 2020). Estudo avaliando crianças com SD por meio de broncoscopia revelou predominância de inflamação neutrofílica em lavado broncoalveolar além de culturas positivas para bactérias em um terço desses pacientes, sugerindo a presença de infecção e inflamação crônica nas vias aéreas inferiores dessas crianças (Vielking, 2021).

Diante do exposto, é importante esclarecer o papel da terapêutica utilizada na asma como corticosteroides, anti-histamínicos e imunoterapia nas crianças sibilantes com SD, e adotar uma abordagem individualizada para o manejo desses pacientes (Weijerman, 2011). Um estudo de coorte mostrou que 95,6% dos sibilantes com SD usaram medicamentos inalatórios em algum momento e esse uso foi descontinuado mais tarde em 86,5% deles (Eisvoogel, 2017).

Recentemente, o microbioma tem sido amplamente estudado em relação à asma. A flora microbiana da árvore brônquica varia entre asmáticos e não asmáticos, revelando conexão entre o microbioma intestinal e a condição asmática. O microbioma intestinal atua como fator protetor contra infecções e é crucial para a homeostase. Como ambos os microbiomas se desenvolvem na infância, interações entre eles são prováveis. Na asma, a colonização por micróbios prejudiciais está ligada a obstruções e inflamações mais graves, resultando num fenótipo menos responsivo aos tratamentos. Crianças com SD têm desregulação do microbioma pela provável combinação de fatores genéticos, uso frequente de antibióticos e refluxo gastroesofágico (Craven, 2025). Pesquisas futuras sobre o microbioma pulmonar podem esclarecer aspectos da asma não T2, como é o caso da observada na SD e trazer melhores resultados para as questões respiratórias dessa população (Klain, 2022; Craven, 2025).

3. JUSTIFICATIVA

A compreensão dos fenótipos de sibilância em crianças com SD é fundamental, especialmente diante dos achados de baixa sensibilização alérgica. Essa característica pode impactar a abordagem clínica, já que tratamentos tradicionais para asma alérgica podem ser ineficazes e desnecessários. Identificar níveis de marcadores de atopia nessa população e confirmar a hipótese de menor sensibilização alérgica nessas crianças poderá nos permitir o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais direcionadas para esse fenótipo específico da SD. Com isso, espera-se otimizar o raciocínio clínico, melhorar a qualidade de vida dessas crianças e reduzir a carga sobre os sistemas de saúde, minimizando internações e complicações respiratórias. O presente estudo, portanto, busca contribuir para esse entendimento, oferecendo descobertas valiosas para aprimorar as práticas clínicas nesta população.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO PRINCIPAL

- Avaliar frequência e perfil de sensibilização alérgica em crianças sibilantes recorrentes com Síndrome de Down.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar e comparar os níveis séricos de IgE total e eosinófilos nas crianças sibilantes recorrentes e/ou asmáticas com e sem SD;
- Avaliar e comparar a frequência de sensibilização alérgica nos dois grupos;
- Identificar os antígenos inalantes mais prevalentes nas crianças pesquisadas e comparar este perfil nos dois grupos.

4.3. HIPÓTESE

Crianças sibilantes com SD apresentam menor frequência de sensibilização alérgica em comparação com crianças sem SD.

5. MÉTODOS

5.1. DESENHO DO ESTUDO

Estudo de caso-controle no qual o grupo de casos foi composto por crianças de 2 a 12 anos com SD e sibilância recorrente (três ou mais episódios de sibilância) e/ou asma, e o controle por crianças sibilantes da mesma faixa etária, porém sem SD.

5.2. FLUXOGRAMA

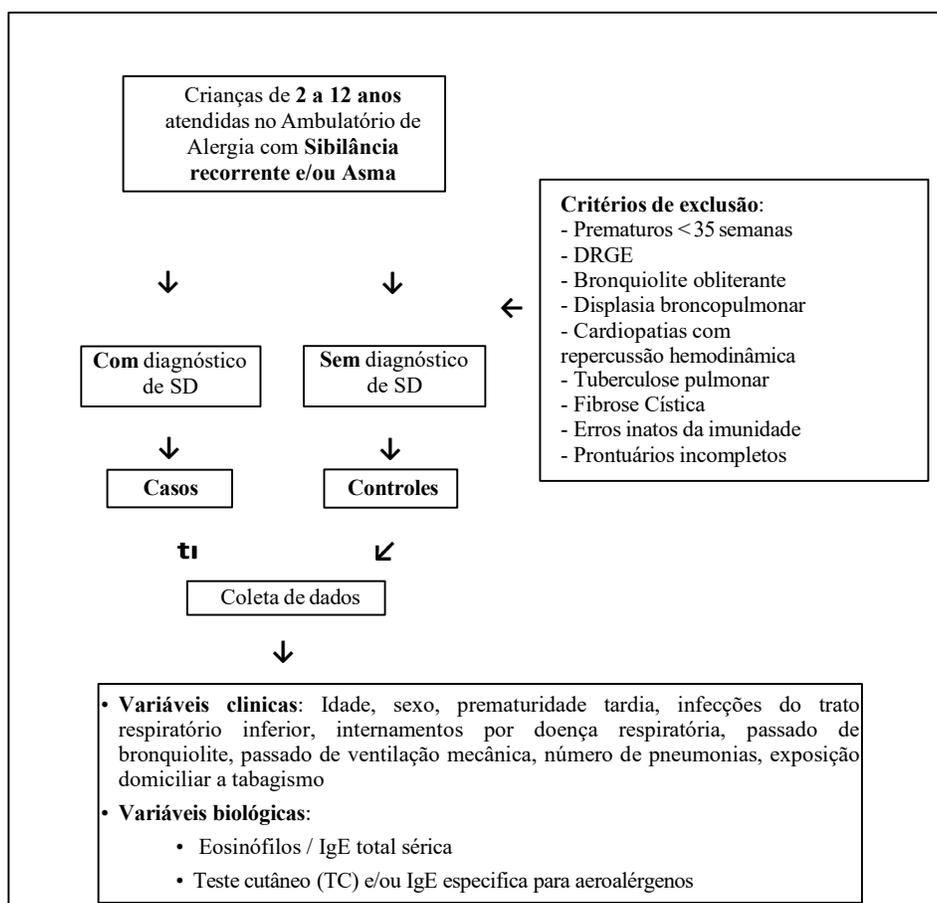


Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos participantes do estudo, demonstrando os critérios de inclusão e exclusão das crianças com sibilância recorrente ou asma, com e sem Síndrome de Down, assim como as variáveis estudadas.

5.3. LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

A coleta de dados deste estudo foi realizada através de análise retrospectiva de prontuários de pacientes atendidos no ambulatório de Alergia e Imunologia Clínica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE) no período de agosto de 2023 a agosto de 2024.

5.4. POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram selecionados prontuários de crianças, atendidas no referido serviço, com sibilância recorrente e/ou asma. Os participantes foram divididos em dois grupos, com diagnóstico de SD (grupo caso) e sem diagnóstico de SD (grupo controle).

5.4.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

GRUPO DE ESTUDO: Pacientes atendidos no referido serviço nos últimos três anos, com idade entre 02 e 12 anos, com diagnóstico de SD e sibilância recorrente (mais de 3 episódios documentados de sibilância em 1 ano) e/ou asma diagnosticada por médico.

GRUPO CONTROLE: Crianças com os mesmos critérios de inclusão utilizados para o GRUPO DE ESTUDO, porém sem diagnóstico de SD.

5.4.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídas crianças com doenças respiratórias crônicas como bronquiolite obliterante, displasia broncopulmonar, fibrose cística e tuberculose; prematuros abaixo de 35 semanas; doença do refluxo gastroesofágico diagnosticada; imunodeficiência primária ou secundária diagnosticada; anormalidades congênitas e cardiopatias congênitas graves com repercussão hemodinâmica, assim como pacientes cujos prontuários apresentavam informações incompletas ou duvidosas.

5.5. DEFINIÇÃO DO TAMANHO AMOSTRAL

O tamanho estimado da amostra foi calculado pelo MedCalc, versão 12.7, baseado no estudo de Eisvoogel, que encontrou prevalência de sensibilização alérgica de 6,7 % em 371 crianças com SD, e considerando um nível de confiança de 95% e uma margem de erro de 5%, o tamanho total da amostra calculado foi de 108 indivíduos para cada grupo.

5.6. DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS

5.6.1. VARIÁVEL INDEPENDENTE

- Síndrome de Down - diagnóstico de trissomia 21 confirmado por cariótipo.

5.6.2. VARIÁVEIS DEPENDENTES

- Sensibilização Alérgica: Teste cutâneo positivo (maior diâmetro da pápula formada pelo extrato alergênico superior a 3 mm do controle negativo) e/ou IgE específica sérica positiva para ao menos um aeroalérgeno testado.
- IgE total: dosagem sérica de IgE total em UI/mL.
- Eosinófilos em sangue periférico: contagem absoluta por mL de sangue.

5.6.3. VARIÁVEIS DE CONTROLE

- Idade : 2 a 5 anos e 11 meses / 6 a 12 anos
- Sexo : masculino / feminino
- Prematuridade tardia : nascimento entre 35 - 37 semanas de gestação.
- Tabagismo passivo : exposição pós-natal intradomiciliar a fumaça de cigarro.
- Bronquiolite viral aguda: registro de histórico de bronquiolite.
- Número de Pneumonias : quantitativo de episódios de pneumonias.
- Alergia pessoal: diagnóstico de rinite alérgica e/ou dermatite atópica.
- Alergia familiar: história de asma em pais e/ou irmãos.

5.7. INSTRUMENTALIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

5.7.1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Todos os pais e/ou responsáveis legais pelos participantes da pesquisa foram detalhadamente informados dos objetivos, etapas, riscos e benefícios do estudo e convidados a participar da pesquisa e os que concordaram assinaram o TCLE e TALE (Apêndices C e D).

5.7.2. COLETA DE DADOS

Foi realizada em única etapa através de consulta aos prontuários dos pacientes selecionados no referido serviço e preenchimento de ficha de coleta de dados. Foram coletadas as seguintes variáveis: idade, sexo, prematuridade, infecções do trato respiratório inferior, internamentos por doença respiratória, passado de bronquiolite viral, número de pneumonias, histórico de ventilação mecânica assistida, exposição domiciliar a tabagismo, dosagens de eosinófilos sanguíneos, IgE sérica total, testes cutâneos e/ ou IgE específica sérica para aeroalérgenos (*Dermathophagoides farinae*, *Dermathophagoides pteronyssimus*, *Blomia tropicalis*, pêlo de cão, pêlo de gato , fungos e barata). Estes exames supracitados são realizados rotineiramente no referido serviço.

5.7.3. TABULAÇÃO E VERIFICAÇÃO DOS DADOS

As informações foram digitadas em dois bancos de dados (dupla entrada) para identificar eventuais inconsistências no processo de digitação utilizando-se o programa Microsoft Office Excel® 2007 (64 bits).

5.7.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na análise da associação entre sensibilização alérgica e SD, a medida de associação apresentada foi a razão de chance (OR), com intervalo de confiança de 95%, assim como foi estimada a OR ajustada pelos potenciais fatores de confundimento. O modelo aplicado na análise ajustada foi a regressão logística. Os testes estatísticos foram interpretados com significância de 5% ($p < 0,05$) e o *software* utilizado na análise foi o STATA versão 14.

A análise dos dados consistiu inicialmente na comparação das características biológicas e clínicas dos grupos de crianças com e sem SD, com o objetivo de observar a homogeneidade dos grupos caso e controle. As variáveis que apresentaram significância estatística ($p < 0,05$) foram incluídas no ajuste multivariado da associação principal do estudo. Nessa análise foram apresentadas a distribuição de frequência e testada a diferença pelo teste Qui-Quadrado de Pearson. Na análise da comparação dos níveis de eosinófilos e IgE total, foi aplicado o teste de Kruskal- Wallis e apresentadas as medidas da mediana e intervalo interquartil (percentil 25 e percentil 75), haja visto que as duas variáveis não tiveram distribuição normal. O teste de normalidade foi aplicado utilizando o teste de Shapiro-Wilks.

5.8. ASPECTOS ÉTICOS

Os pais ou responsáveis legais tiveram todas as informações necessárias, prestadas pela médica pesquisadora, sobre a que se propunha o estudo e os que concordaram, assinaram o TCLE e TALE, quando aplicável (Apêndices C e D). Os pais ou responsáveis poderiam, no entanto, negar-se a participar ou retirar-se do estudo em qualquer fase da pesquisa sem que houvesse detrimento no atendimento da criança.

O responsável pelo participante foi informado que a pesquisa teria garantia do sigilo absoluto e confidencialidade das informações prestadas e que os resultados poderiam ser divulgados publicamente, entretanto, sua identidade seria preservada. Foi exposto ainda que não haveria despesa pessoal ou compensação financeira relacionada à participação do menor.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, de acordo com a Resolução No 696 do Conselho Nacional de Saúde, sob o número de parecer 6.504.533 (Anexo 1). Não houve conflitos de interesse nesse protocolo.

6.RESULTADOS

Foram recrutadas para o estudo 244 crianças com sibilância recorrente e/ou asma, destas, 135 delas com diagnóstico de SD e 109 sem a condição. Destas, foram excluídas 41 crianças, 26 por prontuários incompletos, 9 por cardiopatia congênita com repercussão, 2 por laringomalacia, 2 por prematuridade abaixo de 35 semanas, 1 por tuberculose e 1 por bronquiolite obliterante, restando então 109 crianças no grupo de casos e 94 no grupo controle (Figura 2).

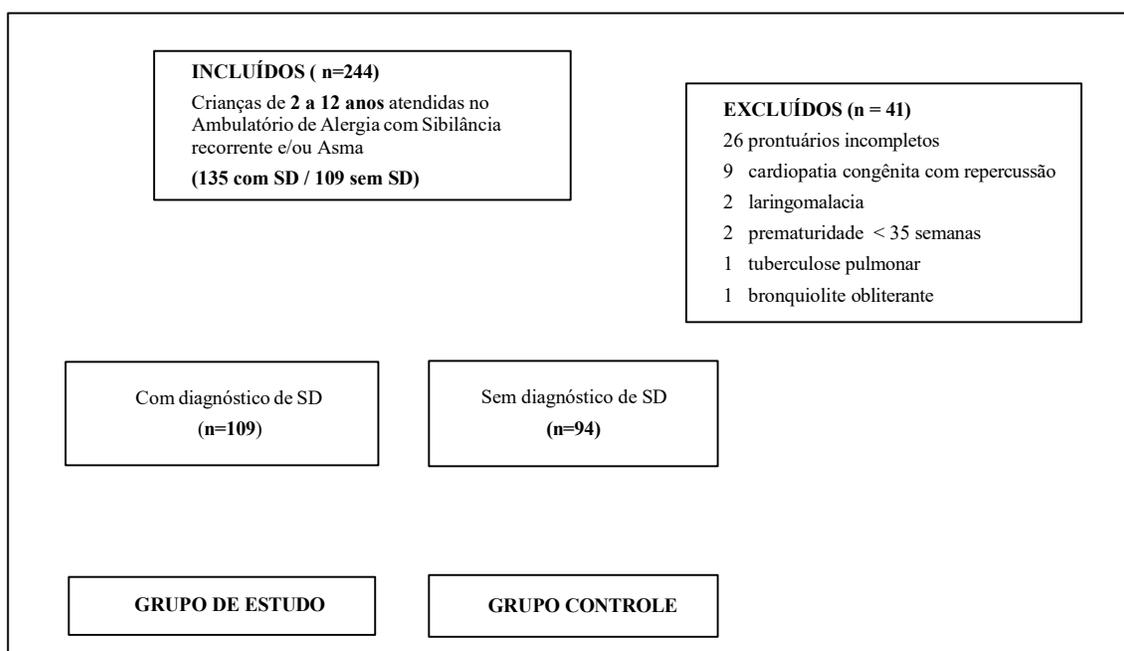


Figura 2 - Fluxograma do processo de seleção dos participantes do estudo, demonstrando os critérios de inclusão das crianças com sibilância recorrente ou asma, com e sem Síndrome de Down, a partir do total de prontuários avaliados.

Comparando as características demográficas e biológicas dos casos e controles, observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao sexo ($p = 0,698$) e idade ($p = 0,113$). De forma significativa ($p < 0,05$), prematuridade tardia foi mais frequente entre as crianças com SD (22%), assim como em relação ao número de episódios de pneumonia, em que houve frequência de 44% de três ou mais episódios de no grupo caso, em contraste com 11,9% no grupo controle (Tabela 1).

Tabela 1 - Comparação das características demográficas e biológicas das crianças com sibilância recorrente ou asma com Síndrome de Down (caso) e sem Síndrome de Down (controle).

Características	Caso (n = 109)	Controle (n = 94)	p-valor
Sexo			0,698
Feminino	54 (49,5%)	44 (46,8%)	
Masculino	55 (50,5%)	50 (53,2%)	
Faixa etária			0,113
2 a 5 anos	62 (56,9%)	43 (45,7%)	
6 a 12 anos	47 (43,1%)	51 (54,3%)	
Prematuridade tardia			<0,001
Sim	24 (22,0%)	4 (4,2%)	
Não	85 (78,0%)	92 (95,8%)	
Número de episódios de pneumonia – Mediana (P25 – P75)			<0,001
Nenhum	2 (1– 3)	1 (0 – 2)	
Um	20 (18,4%)	42 (46,7%)	
Dois	19 (17,4%)	22 (23,9%)	
Três ou mais	22 (0,1%)	17 (18,5%)	
	48 (44%)	11 (11,9%)	

No que se refere a antecedentes pessoais e familiares, houve diferença ($p < 0,05$) entre os grupos em todas as variáveis estudadas, exceto a ocorrência de exposição domiciliar ao tabagismo.

Observamos que a ocorrência de bronquiolite, internamento por doença respiratória e passado de ventilação mecânica assistida foi mais frequente entre as crianças com SD (casos), enquanto nos antecedentes de alergia pessoal e familiar a maior frequência foi demonstrada entre as crianças sem SD (controles) (tabela 2).

Tabela 2 - Comparação de antecedentes pessoais e familiares das crianças com sibilância recorrente ou asma com SD (caso) e sem SD (controle).

Antecedentes	Caso (n = 109)	Controle (n = 94)	p-valor
Bronquiolite Viral aguda			0,022
Sim	55 (50,9%)	30 (32,6%)	
Não	53 (49,1%)	62 (67,4%)	
Passado de infecção do trato respiratório inferior			<0,001
Sim	96 (88,1%)	55 (59,8%)	
Não	13 (11,9%)	37 (40,2%)	
Internamento por DR			<0,001
Sim	84 (77,1%)	37 (40,2%)	
Não	25 (22,9%)	55 (59,8%)	
Passado de ventilação mecânica assistida			<0,001
Sim	19 (17,4%)	1 (1,1%)	
Não	90 (82,6%)	91 (98,9%)	
Alergia pessoal			<0,001
Sim	93 (86,1%)	92 (97,8%)	
Não	15 (13,9%)	2 (2,1%)	
Alergia familiar			0,004
Sim	92 (84,4%)	89 (96,7%)	
Não	17 (15,6%)	3 (3,3%)	
Exposição domiciliar a tabagismo			0,315
Sim	10 (9,2%)	5 (5,4%)	
Não	99 (90,8%)	87 (94,6%)	

Alguns antecedentes foram detectados apenas entre os casos, no qual 44% das crianças com SD tiveram pneumonia recorrente (mais de 3 episódios em 1 ano), 55,1% tinham uma cardiopatia, 22,9% passaram por cirurgia cardíaca e 86,2% tinham roncos noturnos. Nenhuma criança entre os casos tinha dispnéia aos esforços.

A tabela 3 apresenta a associação de sensibilização alérgica e Síndrome de Down em crianças com sibilância recorrente ou asma, com e sem ajuste multivariado. Observou-se que a condição de ter SD foi fator protetor para sensibilização alérgica, sendo essa associação estatisticamente significativa. A frequência de sensibilização alérgica no grupo de crianças com SD foi de 6,4% (IC 95%: 3,1 a 13,0) enquanto no grupo de crianças sem SD foi de 61,2% (IC 95%: 51,3 a 71,1). Interpretando a razão de chances (OR) tendo como referência crianças sem SD, observamos que as crianças com SD têm 94% menos probabilidade de apresentar sensibilidade alérgica (tabela 3).

Tabela 3. Associação de sensibilização alérgica e Síndrome de Down em crianças com sibilância recorrente ou asma.

Casos e controles			OR (IC 95%)	ORajust (IC 95%) ^a	p-valor
	Sim (n = 65)	Não (n = 138)			
Sensibilização alérgica					
Sem SD	58 (61,2%)	36 (38,8%)	Referência	Referência	-
Com SD	7 (6,4%)	102 (93,6%)	0,04 (0,02 – 10,2)	0,06 (0,02 – 0,15)	<0,001

^a: Ajustado por: número de pneumonias, condição de atopia familiar, BVA, passado de infecção de trato respiratório inferior e passado de ventilação mecânica.

Em relação aos níveis séricos de eosinófilos e IgE total, a tabela 4 mostra diferença significativa entre os dois grupos ($p < 0,001$), com maior nível dos dois marcadores no grupo controle.

Tabela 4 - Comparação dos níveis de eosinófilos e de IgE sérica total das crianças com sibilância recorrente ou asma com e sem Síndrome de Down.

Variáveis SD	Com (n = 109)	Sem SD (n = 94)	p-valor
Eosinófilos	135 (73,8 – 195)	280 (175 – 478)	<0,001
IgE total	16 (4 – 46)	190 (48 – 438)	<0,001

Em relação ao tipo de alérgeno, os dois grupos se mostraram semelhantes quanto a frequência de cada tipo, com predominância de sensibilização alérgica a *Dermatophagoides farinae*, sendo identificado em cerca de 85% dos sensibilizados, sendo que no grupo caso Der p também foi igualmente identificado. Nota-se que 57,1% das crianças com SD mostraram sensibilidade a todos os tipos de ácaros testados, enquanto no grupo sem SD essa taxa foi de 55,2%. Não houve diferença estatisticamente significativa em nenhuma das comparações realizadas ($p > 0,05$) (tabela 5).

Tabela 5 - Descrição dos alérgenos entre as crianças com sibilância recorrente ou asma com Síndrome de Down (caso) e sem Síndrome de Down (controle).

Tipos de alérgenos	Caso (n = 7)	Controle (n = 58)	p-valor
<i>Dermatophagoides farinae</i> (DF)	6 (85,7%)	49 (84,5%)	0,932
<i>Dermatophagoides pteronyssimus</i> (DP)	6 (85,7%)	41 (70,7%)	0,401
<i>Blomia tropicalis</i> (BT)	4 (57,1%)	38 (65,5%)	0,662
Outros: Fungos / cão / gato / barata	1 (14,3%)	27 (46,5%)	0,103
DF + DP + BT	4 (57,1%)	32 (55,2%)	0,921

7. Discussão

Os resultados deste estudo indicam que crianças com sibilância recorrente e SD apresentam de forma significativa menor sensibilização a aeroalergenos em comparação àquelas sem SD. Este achado está alinhado com a literatura que aponta para menores taxas de biomarcadores de alergia nestes indivíduos, possivelmente devido à desregulação imunológica específica da condição genética. A baixa taxa de sensibilização alérgica (6,4%) observada no grupo com SD contrasta fortemente com a encontrada no grupo controle (61,2%) e reforça resultados de pesquisas anteriores, como os de Eisvoogel (7,6% vs. 40,2%) e de Mannan (18% vs. 54%) (Eisvoogel, 2017; Mannan, 2011). No estudo de Weijerman, a taxa foi até 3 vezes menor em crianças com SD do que naquelas sem a condição, embora o risco de sibilância se apresentou 2,75 vezes maior no primeiro grupo em relação aos pares sem SD (Weijerman, 2011).

Em relação à análise dos eosinófilos, foi observado que as crianças com SD apresentaram níveis significativamente mais baixos que no grupo controle, corroborando evidências de outros estudos, sem que haja razão clínica clara ou evidência na literatura que justifiquem essas diferenças (Mang, 2019; Harvey, 2022). Quanto aos níveis de IgE total sérica, também são descritos na literatura valores inferiores em relação à população geral, conforme confirmado por nossos resultados (Verstegen, 2010).

O perfil de sensibilização foi semelhante em ambos os grupos, destacando-se como principais alérgenos o *Dermatophagoides farinae* (DF) e o *Dermatophagoides pteronyssimus* (DP), com discreta predominância do primeiro no grupo controle. Sensibilização a DF é comum, mas a maioria dos estudos aponta o DP como alérgeno mais frequentemente identificado em testes de sensibilização em asmáticos da população pediátrica geral (Schmitz, 2013; Abiad, 2020). Faltam estudos dirigidos que abordem esses padrões na população pediátrica com SD.

Os baixos níveis de marcadores de atopia no contexto da sibilância recorrente da criança com SD revelam fenótipo que não corresponde ao modelo clássico de asma alérgica. A sensibilização alérgica é um processo complexo influenciado por vários componentes do sistema imune. Alterações na expressão de genes relacionados à resposta imune na SD, especialmente disfunções na maturação e função dos linfócitos T e B podem estar envolvidos neste fenômeno (Verstegen, 2020).

É possível que a interferonopatia observada na SD funcione como fator protetor para o desenvolvimento de alergias. Indivíduos com SD apresentam desequilíbrio no balanço entre os compartimentos dos linfócitos T helper, com aumento nas respostas do tipo Th1 em relação a Th2 (Verstegen, 2020). Assim como ocorre nas interferonopatias tipo 1, a maior proporção de citocinas Th1, como o IFN- γ , em relação às Th2, pode resultar em menor produção de IgE e sensibilização alérgica (Verstegen, 2010). Além disso, evidências sugerem que a exaustão das células T e a disfunção das células T regulatórias podem contribuir para esse fenômeno, juntamente com a maior suscetibilidade a infecções e desordens autoimunes. (Szczenińska-Popłonyk, 2024).

Na imunidade humoral, observa-se diminuição de células B de memória e defeitos na maturação e seleção antigênica, com menor produção de anticorpos e menor capacidade de resposta a antígenos ambientais, incluindo alérgenos. Além disso, foi observada menor expressão de receptores CD21 e CD23 em linfócitos B de indivíduos com SD. O CD23 é o receptor IgE de baixa afinidade (Fc ϵ RII), ligante de CD21 e juntos estimulam a proliferação e a diferenciação de linfócitos B. O receptor CD23 está também envolvido em ciclos de regulação positiva e negativa para a homeostase de IgE exercendo papel crucial na modulação da resposta alérgica. Sua expressão diminuída pode estar envolvida na resposta imune reduzida a antígenos, produção limitada de IgE e menor sensibilização alérgica (Verstegen, 2014).

Diante disso, podemos concluir que a sibilância observada nessas crianças é provavelmente mediada por fatores não alérgicos. Pessoas com SD são mais suscetíveis a infecções virais, o que pode ser atribuído à hiperativação da via do interferon (Sullivan, 2016). Sendo assim, poderíamos considerar vírus como uma das possíveis causas de sibilância na SD, especialmente o sincicial respiratório, que está associado a taxas de mortalidade nove vezes maiores nessa população, mesmo na ausência de outros fatores de risco, como cardiopatias (Beckhaus, 2018). Nesse contexto, nosso estudo revelou que as crianças com SD apresentaram mais antecedentes de bronquiolite viral, internações e uso de ventilação mecânica assistida em relação às do grupo controle, corroborando os achados de Weijerman e colaboradores (Weijerman, 2011). Além disso, outra pesquisa indicou maior prevalência de asma e sibilância em crianças com SD internadas com infecções respiratórias graves pelo vírus sincicial respiratório (VSR) (Galleguillos, 2016). Contudo, a coorte combinada de Bloemmers demonstrou que crianças com SD apresentam elevada incidência de sibilância, independentemente de infecção viral prévia, sugerindo que o vírus pode não ser o fator determinante nessa condição (Bloemmers, 2010).

Por outro lado, pessoas com SD são também mais vulneráveis a pneumonias. Nossa pesquisa verificou que 88% das crianças sibilantes com SD apresentaram histórico de infecção do trato respiratório inferior e quase metade foi acometida com mais de três episódios de pneumonia. Nesse sentido, o estudo de Vielking demonstrou que crianças com SD e sintomas respiratórios crônicos apresentam altos níveis de neutrofilia em lavado broncoalveolar e cultura positiva para pelo menos um patógeno bacteriano em um terço dos casos. Além disso, o mesmo estudo observou também alta prevalência de disfagia e anomalias de vias aéreas, como malácia, fatores que contribuem ainda mais para obstrução e sibilância (Vielking, 2021). Assim, podemos concluir que as múltiplas particularidades anatômicas e funcionais intrínsecas à SD, como malácia, hipotonia, defeitos no clearance mucociliar, aspiração e alterações vasculares, possam representar o substrato fisiopatológico da sibilância nessa população. É possível que todos esses fatores aliados à hiperatividade basal da via do interferon e produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias com conseqüente infecção e inflamação neutrofílica crônica de vias aéreas configurem o endótipo não T2 encontrado na criança com SD (Vielking, 2021; Sullivan, 2016; Bloemmers, 2010).

As limitações deste estudo devem ser reconhecidas. O desenho retrospectivo pode ter gerado viés de seleção e de informação, e a amostra, embora representativa, pode não ter refletido a diversidade completa da população pediátrica com SD. Além disso, apesar de termos excluído prematuros moderados e extremos assim como os cardiopatas com repercussão hemodinâmica da nossa análise, estas comorbidades podem ter influenciado os resultados obtidos.

Como conclusão, nossa pesquisa revelou que crianças sibilantes com SD têm 94 vezes menos chances de apresentar sensibilidade alérgica em comparação às crianças sem a condição. Considerando essa evidência de fenótipo não alérgico e a frequente ineficácia dos corticosteróides e antialérgicos, é fundamental revisar a abordagem terapêutica para a sibilância nas crianças com SD. Mais pesquisas são necessárias para esclarecer o padrão inflamatório das vias aéreas e identificar biomarcadores que possam prever esse fenótipo e direcionar intervenções mais eficazes. Além disso, novas investigações utilizando endoscopia respiratória, lavado broncoalveolar e testes de função pulmonar podem ser úteis para elucidar o papel das anormalidades anátomo-funcionais como também das infecções virais e bacterianas nessa condição. Assim, nosso estudo não apenas contribui para a compreensão da sibilância na SD, mas também enfatiza a importância do manejo individualizado para essa população.

8. REFERÊNCIAS

- ABIAD, Hala Feghali et al. Aeroallergen sensitization in Lebanese asthmatic children: the results of a cohort national study. *Environmental Science and Pollution Research International*, v. 27, n. 5, p. 5597-5605, 2020.
- ALHARBI, N. S. Lower respiratory conditions in Down syndrome: review article. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, v. 88, p. 3101-3104, jul. 2022. Recebido em: 08 fev. 2022.
- AYUK, A. C. Recurrent wheezing and asthma—Epidemiology and environmental determinants. *Pediatric Pulmonology*, v. 60, p. S54-S56, 2025. DOI: 10.1002/ppul.27301.
- BACHARIER, Leonard B. et al. Which wheezing preschoolers should be treated for asthma? *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, v. 9, n. 7, p. 2611-2618, 2021.
- BACHARIER, L. B. et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*, v. 63, n. 1, p. 5-34, jan. 2008.
- BAKSH, R. A. et al. Multiple morbidity across the lifespan in people with Down syndrome or intellectual disabilities: a population-based cohort study using electronic health records. *The Lancet Public Health*, v. 8, p. e453-e462, 2023.
- BECKHAUS, A. A.; CASTRO-RODRIGUEZ, J. A. Down syndrome and the risk of severe RSV infection: a meta-analysis. *Pediatrics*, v. 142, n. 3, artigo e20180225, 2018. DOI: 10.1542/peds.2018-0225.
- BITTLES, Alan H.; BOWER, Carol; HUSSAIN, Rafat; GLASSON, Emma J. The four ages of Down syndrome. *European Journal of Public Health*, v. 17, n. 2, p. 221–225, 2006. DOI: 10.1093/eurpub/ckl103.
- BLOEMERS, B. L. P. et al. High incidence of recurrent wheeze in children with Down syndrome with and without previous respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 29, p. 39-42, 2010.
- BREUER, O. et al. Infant pulmonary function tests in individuals with Down syndrome. *Respiratory Medicine*, v. 204, 2022.
- BRUSSEE, J. E. et al. Allergen exposure in infancy and the development of sensitization, wheeze, and asthma at 4 years. *J Allergy Clin Immunol*, v. 115, n. 5, p. 946-952, mai. 2005.
- BUSH, Douglas et al. Clinical characteristics and risk factors for developing pulmonary hypertension in children with Down syndrome. *The Journal of Pediatrics*, 2018.

CAMPOS, Carolina. Trastornos respiratorios en niños con síndrome de Down / Respiratory disorders in children with Down syndrome. *Neumología pediátrica (En línea)*, v. 10, n. 3, p. 101-105, jul. 2015.

COLVIN, K. L.; YEAGER, M. E. What people with Down syndrome can teach us about cardiopulmonary disease. *European Respiratory Review*, v. 26, p. 160098, 2017. DOI: 10.1183/16000617.0098-2016.

CRAVEN, V. E. et al. Respiratory and airway disorders in children with Down Syndrome: a review of the clinical challenges and management. *Frontiers in Pediatrics*, v. 13, artículo 1553984, 2025. DOI: 10.3389/fped.2025.1553984.

DANOPOULOS, Soula et al. Lung disease manifestations in Down syndrome. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, v. 321, n. L892–L899, 2021. DOI: 10.1152/ajplung.00434.2020.

DANOPOULOS, Soula et al. Prenatal histological, cellular, and molecular anomalies in trisomy 21 lung. *Journal of Pathology*, v. 255, n. 1, p. 41-51, set. 2021. DOI: 10.1002/path.5735.

DAVIDSON, M. A. Primary care for children and adolescents with Down syndrome. *Pediatric Clinics of North America*, v. 55, p. 1099–1111, 2008.

DE LAUSNAY, Mariska; WOJCIECHOWSKI, Marek. The prevalence of lower airway anomalies in children with Down syndrome compared to controls. [s.l.], [s.n.], 2020. DOI: 10.1002/ppul.24741.

DE LAUSNAY, M.; IDES, K.; WOJCIECHOWSKI, M. et al. Pulmonary complications in children with Down syndrome: A scoping review. *Paediatric Respiratory Reviews*, v. 40, p. 65-72, 2021.

DE RUISSEAU, L. R. et al. Breathing and Oxygen Carrying Capacity in Ts65Dn and Down Syndrome. *Function*, v. 4, n. 6, p. zqad058, 2023.

EIJSVOOGEL, N. B. et al. Lower percentage of allergic sensitization in children with Down syndrome. *Pediatric Allergy and Immunology*, 1 dez. 2017.

EIJSVOOGEL, N. B.; VERSTEGEN, R. H. J. Increased rate of respiratory symptoms in children with Down syndrome: a 2-year web-based parent-reported prospective study. *European Journal of Pediatrics*, v. 181, p. 4079–4089, 2022.

FITZGERALD, D. A.; PAUL, A.; RICHMOND, C. Severity of obstructive apnoea in children with Down syndrome who snore. *Archives of Disease in Childhood*, v. 92, p. 423- 425, 2007.

- FOCKENS, M. Matthijs; DIKKERS, Frederik G. Tracheal anomalies associated with Down syndrome: A systematic review. [s.l.], [s.n.], 2020. DOI: 10.1002/ppul.25203.
- FORNI, G. L.; ACUTIS, M. S.; STRIGINI, P. Incidence of bronchial asthma in Down syndrome. *Journal of Pediatrics*, v. 116, p. 487-488, 1990.
- FURLAN, F. R. et al. Avaliação da força muscular respiratória em indivíduos com síndrome de Down. *O Mundo da Saúde, São Paulo*, v. 39, n. 2, p. 182-187, 2015.
- GALATI, Domenico F. et al. Trisomy 21 represses cilia formation and function. *Developmental Cell*, v. 47, n. 4, p. 452-467, 2018. DOI: 10.1016/j.devcel.2018.07.008.
- GALLEGUILLOS, C. et al. Down's syndrome is a risk factor for severe lower respiratory tract infection due to respiratory syncytial virus. *Acta Paediatrica*, v. 105, n. 11, p. e531-e535, nov. 2016. DOI: 10.1111/apa.13552.
- GALBRAITH, Matthew D. et al. Multidimensional definition of the interferonopathy of Down syndrome and its response to JAK inhibition. *Science Advances*, v. 9, eadg6218, 2023. DOI: 10.1126/sciadv.adg6218.
- HAMILTON, J.; YANEZA, M.; CLEMENT, W. et al. The prevalence of airway problems in children with Down's syndrome. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, v. 81, p. 1-4, 2016.
- HARVEY, S. et al. Blood counts in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2022; 69:e30002.
- HILTON, J. M.; FITZGERALD, D. A.; COOPER, D. M. Respiratory morbidity of hospitalized children with Trisomy 21. *Pediatrics and Child Health*, v. 35, p. 383-386, 1999.
- HUGHES-MCCORMACK, L. A. et al. Birth incidence, deaths and hospitalisations of children and young people with Down syndrome, 1990-2015: birth cohort study. *BMJ Open*, v. 10, e033770, 2020. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-033770.
- HUGGARD, D.; DOHERTY, D. G.; MOLLOY, E. J. Immune dysregulation in children with Down syndrome. *Frontiers in Pediatrics*, v. 8, p. 73, 2020. DOI: 10.3389/fped.2020.00073.
- ILLOUZ, T. et al. Immune dysregulation and the increased risk of complications and mortality following respiratory tract infections in adults with Down syndrome. *Frontiers in Immunology*, v. 25, n. 12, p. 621440, 2021.

- KLAIN, A. et al. An overview on the primary factors that contribute to non- allergic asthma in children. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, n. 6567, 2022. DOI: 10.3390/jcm11216567.
- LODGE, CJ et al. House dust mite sensitization in toddlers predicts current wheeze at age 12 years. *J Allergy Clin Immunol*, v.128, n.4, p.782-788, Oct 2011.
- MANG, et al. Changes in the peripheral blood cell count in pediatric patients with Down syndrome
- MANNAN, S. E.; YOUSEF, E.; HOSSAIN, J. Prevalence of positive skin prick test results in children with Down syndrome: A case-control study. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, v. 102, n. 3, p. 205–209, 2009.
- MALLE, L. et al. Autoimmunity in Down’s syndrome via cytokines, CD4 T cells and CD11c+ B cells. *Nature*, v. 10, n. 3, p. 123-145, 2023. DOI: 10.1038/ s41586-023-05736-y.
- MUSTACCHI, ZAN; SALMONA, Patrícia; MUSTACCHI, Roberta. Trissomia 21 (Síndrome de Down) - Nutrição, Educação e Saúde. 1. ed. São Paulo/ SP: Memnon, 2017. v. 1. 336p.
- PRAYLE, A.; VYAS, H. Respiratory problems in children with Down syndrome. *Paediatrics and Child Health*, [s.l.], [s.n.], 2021. DOI: 10.1016/ j.paed.2021.04.002.
- RAM, G.; CHINEN, J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *The Journal of Translational Immunology*, Houston, v. 164, p. 9-16, 2011.
- REIZENSTEIN, A. et al. Advances in the management of asthma in children with Down syndrome. *Journal of Pediatric Allergy and Immunology*, v. 34, n. 4, p. 105-116, 2023. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.01.016.
- ROIZEN, N. J. et al. A community cross-sectional survey of medical problems in 440 children with Down syndrome in New York state. *The Journal of Pediatrics*, v. 164, n. 4, p. 871-875, 2014.
- SCHATZ, M.; ROSENWASSER, L. The allergic asthma phenotype. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, v. 2, p. 645-648, 2014.
- SCHMITZ, R. et al. Patterns of sensitization to inhalant and food allergens findings from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents. *International Archives of Allergy and Immunology*, v. 162, p. 263-270, 2013.
- SULLIVAN, K. D. et al. Trisomy 21 consistently activates the interferon response. *Elife*, v. 5, 2016. DOI: 10.7554/eLife.16220.

- SZCZAWIŃSKA-POPLONYK, A.; POPLONYK, N.; AWDI, K. Down syndrome in children: a primary immunodeficiency with immune dysregulation. *Children*, 2024, v. 11, p. 1251.
- TYRRELL, V. J.; ASHER, M. I.; CHAN, Y. Subpleural lung cysts in Down's syndrome. *Pediatric Pulmonology*, v. 28, p. 145-148, 1999.
- VAN TROTSENBURG et al. Comorbidity, Hospitalization, and Medication Use and Their Influence on Mental and Motor Development of Young Infants with Down Syndrome. *Pediatrics and Child Health*, v. 118, n. 4, p. 1633-1639, out. 2006.
- VERSTEGEN, R. H. et al. Defective B-cell memory in patients With Down syndrome. *J Allergy Clin Immunol*, v.134,p.1346-53, 2014.
- VERSTEGEN, R. H. et al. Down syndrome B-lymphocyte subpopulations, intrinsic defect or decreased T-lymphocyte help. *Pediatric Research*, v. 67, p. 563-569, 2010. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181d0b058.
- VERSTEGEN, R. H. et al. Significant impact of recurrent respiratory tract infections in children with Down syndrome. *Child: Care, Health and Development*, v. 39, n. 6, p. 801-809, nov. 2013. DOI: 10.1111/cch.12053.
- VIELKIND, M. L. et al. Airwave oscillometry to measure lung function in children with Down syndrome. *Pediatric Research*, v. 91, p. 1775–1780, 2022.
- VIELKIND, M. L. et al. Airway obstruction and inflammation on combined bronchoscopy in children with Down syndrome. *Pediatric Pulmonology*, v. 56, n. 1, p. 1-8, 2021.
- WAUGH, K. A. et al. Triplication of the interferon receptor locus contributes to hallmarks of Down syndrome in a mouse model. *Nature Genetics*, 5 jun. 2023.
- WATTS, R.; VYAS, H. An overview of respiratory problems in children with Down's syndrome. *Archives of Disease in Childhood*, v. 98, p. 812-817, out. 2013.
- WEIJERMAN, M. et al. Recurrent wheeze in children with Down syndrome: Is it asthma? *European Respiratory Journal*, v. 38, n. Suppl 55, 2011.
- YAHYA, M. N. et al. Spectrum of upper airway pathology in children with Down syndrome in a single tertiary centre. *Acta Oto-Laryngologica*, v. 142, n. 2, p. 187–190, 2022.
- YANG, Q.; RASMUSSEN, S. A.; FRIEDMAN, J. M. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *The Lancet*, v. 359, p. 1019–1025, 2002.

APÊNDICE A : ARTIGO ORIGINAL**SENSIBILIZAÇÃO ALÉRGICA É RARA EM CRIANÇAS SIBILANTES COM SÍNDROME DE DOWN: Estudo de caso-controle****RESUMO**

Distúrbios respiratórios são frequentes em crianças com síndrome de Down (SD), gerando hospitalizações prolongadas e custos elevados aos sistemas de saúde. Dentre eles, sibilância recorrente é comum, embora prevalência de asma seja inferior à da população geral. A literatura revela baixos níveis de sensibilização alérgica na SD, embora não esclareça as razões desse fenômeno. Essa discrepância levanta questões cruciais, visto que profissionais de saúde associam frequentemente essas manifestações à asma, resultando na prescrição inadvertida de antialérgicos e anti-asmáticos para essa população. Diante disso, este estudo objetivou avaliar e comparar o perfil de sensibilização alérgica em crianças sibilantes com e sem SD. Foram analisados prontuários de 194 pacientes com sibilância recorrente, com idades entre 2 e 12 anos, sendo 98 com SD (casos) e 96 sem SD (controles). Os resultados demonstraram menor prevalência de sensibilização alérgica nas crianças com SD (7,1%) em relação ao grupo controle (59,3%). A análise da associação entre sensibilização alérgica e SD em crianças com sibilância revelou que a SD atuou como fator protetor, indicando que crianças com SD tiveram 95% menos chance de serem sensibilizadas que as sem SD. Além disso, observou-se níveis de eosinófilos e IgE total significativamente menores no grupo com SD. O perfil alérgico dos indivíduos sensibilizados foi semelhante entre os grupos, sendo *Dermatophagoides farinae* o alérgeno mais encontrado. Os achados sustentam a hipótese de fenótipo não alérgico de sibilância em crianças com SD e ressaltam a importância de manejo clínico individualizado. Esse estudo contribui para a compreensão dos fenótipos da sibilância na SD e enfatiza a importância de pesquisas adicionais, promovendo melhores abordagens na saúde respiratória dessa população.

Palavras-chave: Síndrome de Down; sensibilização alérgica; sibilância; alergia; pediatria.

ABSTRACT

Respiratory disorders are common in children with Down syndrome (DS), resulting in prolonged hospitalisations and high costs for health systems. Among them, recurrent wheezing is common, although prevalence of diagnosed asthma is lower than that of the general population. The literature points to low levels of allergic sensitisation in DS, although it does not clarify the reasons for this phenomenon. This discrepancy raises crucial issues, since health professionals often associate these manifestations with asthma, resulting in the inadvertent prescription of antiallergics and anti-asthmatics for this population. Therefore, this study aimed to evaluate and compare the frequency and profile of allergic sensitisation in wheezing children with and without DS. Medical records of 194 patients with recurrent wheezing, aged between 2 and 12 years, were analysed, of which 98 had DS (cases) and 96 did not have this condition (controls). The results showed lower prevalence of allergic sensitisation in children with DS (7.1%) compared to the control group (59.3%). The analysis of the association between allergic sensitisation and DS in children with wheezing revealed that DS acted as a protective factor, indicating that those with DS were 95% less likely to be sensitised than those without DS. In addition, significantly lower levels of eosinophils and total IgE were observed in the group with DS. The allergic profile of the sensitised individuals was similar between the groups, being *Dermatophagoides farinae* the most common allergin. The findings support the hypothesis of a non-allergic phenotype of wheezing in children with DS and highlight the importance of individualised clinical management. This study contributes to the understanding of the phenotypes of wheezing in DS and emphasises the importance of additional research, promoting better approaches to the respiratory health of this population.

Keywords: Down syndrome; allergic sensitization; wheezing; allergy; pediatrics.

1. INTRODUÇÃO

Distúrbios respiratórios são mais prevalentes e persistem por períodos mais longos em crianças com Síndrome de Down (SD) que na população pediátrica geral (Verstegen, 2022). Doença respiratória é a principal causa de morte em indivíduos com SD, independentemente da idade (Yang, 2002). Entre as crianças com SD com menos de 3 anos, as doenças pulmonares representam a principal causa de hospitalizações (Davidson, 2006). Foi demonstrado que 25% das crianças com SD são admitidas em UTI até o final do primeiro ano de vida e metade dessas admissões são por causas respiratórias (Hugues- McCormack, 2020). A alta taxa de internamentos hospitalares e uso excessivo de medicações para o trato respiratório foram associados ao maior impacto no neurodesenvolvimento dessas crianças (Van Trotsenburg, 2006; Verstegen 2013).

Nesse contexto, a sibilância se destaca como sintoma respiratório comum, especialmente durante os anos pré-escolares (Eisvoogel, 2017). Surpreendentemente, apesar da alta incidência de sibilância nessa população, a prevalência de asma clássica é significativamente menor que na população geral (Weijerman, 2011). Alguns estudos indicam que a sensibilização alérgica, importante preditor de asma, parece ser menos comum entre crianças com SD, embora as razões para essa diferença ainda não estejam esclarecidas (Mannan, 2010; Eisvoogel, 2017). Essa discrepância levanta questões cruciais sobre a natureza desses sintomas, uma vez que muitos profissionais de saúde frequentemente associam essas manifestações à asma, resultando na prescrição inadvertida de medicamentos antialérgicos e anti-asmáticos para essa população.

Por outro lado, crianças com SD têm maior predisposição a infecções do trato respiratório inferior, o que pode explicar a alta frequência de sibilância nessa população. No entanto, um estudo indicou que essas crianças apresentam sibilância recorrente, independentemente de um histórico de bronquiolite viral, sugerindo que infecção viral não parece ser fator determinante na gênese dessa condição (Bloemmers, 2011).

Mecanismos fisiopatológicos alternativos como malácia, aspiração, hipotonia, colapsabilidade das vias aéreas e alterações vasculares têm sido sugeridas como causas subjacentes para a sibilância em crianças com SD (Eisvoogel, 2017).

Nesse contexto, pesquisas avaliando vias aéreas de crianças com SD e sintomas respiratórios crônicos por broncoscopia, demonstraram ao menos uma anomalia em 71 a 96% dos pacientes, sendo a malácia a mais comumente encontrada (Vielking, 2021; Delausnay, 2020). Um desses estudos revelou ainda alta predominância de padrão neutrofilico no lavado broncoalveolar além de cultura positiva para pelo menos um patógeno bacteriano em um terço desses pacientes, sugerindo a presença de infecção e inflamação crônica nas vias aéreas inferiores dessas crianças (Vielking, 2021). Pesquisas futuras são necessárias para investigar o papel desses fatores na sibilância dessa população.

Diante disso, o presente estudo propõe que crianças sibilantes com SD têm menor prevalência de sensibilização alérgica em comparação com as sibilantes sem SD, o que pode estar relacionado a fatores imunológicos específicos dessa população. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar e comparar a frequência e o perfil de sensibilização alérgica em sibilantes com e sem SD. Ao investigar as particularidades que influenciam a apresentação clínica desses sintomas, buscamos não apenas contribuir para melhor entendimento dessa condição, mas também oferecer subsídios para que profissionais de saúde possam implementar intervenções mais adequadas e personalizadas. Com isso, pretendemos ampliar o conhecimento na área e, sobretudo, melhorar a qualidade de vida das crianças com SD que enfrentam desafios respiratórios.

2. MÉTODOS

Estudo de caso-controle que avaliou e comparou crianças de 2 a 12 anos com SD e sibilância recorrente (três ou mais episódios) e/ou asma (casos) e sibilantes da mesma faixa etária, mas sem SD (controles). Os dados foram coletados através de análise retrospectiva de prontuários de pacientes atendidos no ambulatório de Alergia e Imunologia Clínica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE), entre agosto de 2023 e agosto de 2024. Foram excluídas crianças com doenças respiratórias crônicas (bronquiolite obliterante e fibrose cística), prematuridade, refluxo gastroesofágico, erros inatos da imunidade, anormalidades congênitas e cardiopatias com repercussão, além de pacientes com prontuários incompletos ou duvidosos.

A coleta de dados ocorreu em uma única etapa, por meio da consulta a prontuários e preenchimento de ficha específica. Foram coletadas variáveis como idade, sexo, prematuridade, internamentos por causa respiratória, passado de bronquiolite viral, número de pneumonias, exposição a tabagismo intradomiciliar, níveis séricos de eosinófilos e IgE além de resultados de testes cutâneos e/ou IgE específica para aeroalergenos.

As informações foram digitadas em dois bancos de dados (dupla entrada) para garantir a precisão dos dados, utilizando o Microsoft Office Excel® 2007. Na análise estatística, os dados foram processados e analisados com os programas *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 23.0. A normalidade dos dados foi testada utilizando o Shapiro-Wilk. Na análise da comparação dos níveis de eosinófilos e IgE total, foi aplicado o teste de Mann-Whitney e apresentadas as medidas da mediana e intervalo interquartilico (percentil 25 e percentil 75). Para avaliar as diferenças entre as proporções de SD e os fatores associados foram usados o teste de qui-quadrado. A estimativa de risco para SD foi calculada para cada variável de exposição por regressão logística multivariada. Variáveis com $p < 0,20$ nas análises bivariadas foram selecionadas para o modelo de regressão multivariada para avaliar o impacto das variáveis explicativas. Os resultados foram expressos por odds ratio (OR) ajustadas com respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%) e foram considerados estatisticamente significantes valores $p < 0,05$.

Para a realização do estudo, todos os pais ou responsáveis legais foram informados sobre os objetivos, etapas, riscos e benefícios da pesquisa e, aqueles que concordaram, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A pesquisa garantiu sigilo e confidencialidade das informações, sendo aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (parecer 6.504.533), sem conflitos de interesse.

3. RESULTADOS

Foram recrutadas para o estudo 244 crianças com sibilância recorrente e/ou asma, sendo 135 com diagnóstico de SD e 109 sem a condição. Destas, foram excluídas 25 por prematuridade, 12 por prontuários incompletos, 9 por cardiopatia congênita com repercussão, 2 por laringomalacia, 1 por tuberculose e 1 por bronquiolite obliterante, restando então 194 crianças, sendo 98 no grupo de casos e 96 no grupo controle.

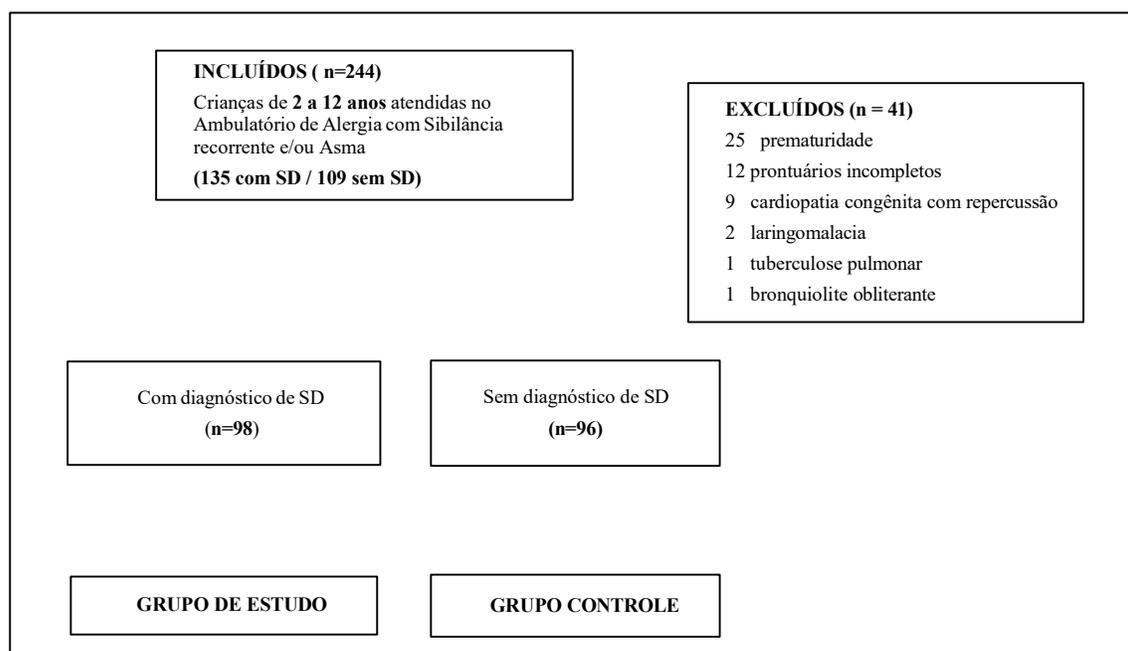


Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos participantes do estudo, demonstrando os critérios de inclusão das crianças com sibilância recorrente ou asma, com e sem Síndrome de Down, a partir do total de prontuários avaliados.

Não foram observadas diferenças significativas em relação ao sexo ($p = 0,892$) e idade ($p = 0,086$). Nos antecedentes pessoais e familiares, as diferenças foram significativas ($p < 0,05$), exceto na ocorrência de bronquiolite viral aguda e exposição ao tabagismo. As crianças com SD apresentaram maior frequência de infecções do trato respiratório inferior, internamentos por causa respiratória e passado de ventilação mecânica assistida, enquanto os controles tiveram mais atopia pessoal e familiar. A ocorrência de três ou mais episódios de pneumonia foi mais alta entre crianças com SD (44,9%), em contraste com 10,4% entre crianças do grupo controle (Tabela 1).

Tabela 1. Caracterização da amostra e comparação das características demográficas e biológicas das crianças com sibilância recorrente ou asma com SD (caso) e sem SD (controle)

Características	Caso (n = 98)	Controle (n = 96)	P
Sexo			
Feminino (47.9%)	46 (46.9%)	46	0.892
Masculino (52.1%)	52 (53.1%)	50	
Faixa etária			
2 a 5 anos (45.8%)	57 (58.2%)	44	0.086
6 a 12 anos (54.2%)	41 (41.8%)	52	
Número de episódios de pneumonia			
Sem ou até dois (89.6%)	54 (55,1%)	86	<0.001
Três ou mais (10.4%)	44 (44.9%)	10	
Bronquiolite Viral aguda			
Não (65.6%)	53 (54,1%)	63	0.101
Sim (34.3%)	45 (45.9%)	33	
Passado de infecção do trato respiratório inferior			
Não (39.6%)	12 (12.2%)	38	<0.001
Sim (60.4%)	86 (87.8%)	58	
Internamento por DR			
Não (61.5)	25 (25.5%)	59	<0.001
Sim (38.5)	73 (74.5%)	37	
Passado de ventilação mecânica assistida			
Não	80 (81.6%)	95	(98.9%)

Sim (1.04%)	18 (18.4%)	1	<0.001
Atopia pessoal			
Não (2.1%)	16 (16.3%)	2	<0.001
Sim (97.9%)	82 (83.7%)	94	
Atopia familiar			
Não (5.2%)	16 (16.3%)	5	0.013
Sim (94.8%)	82 (83.7%)	91	
Exposição domiciliar a tabagismo			
Não (94.8)	88 (89.8%)	91	0.193
Sim (5.2%)	10 (10.2%)	5	

A frequência de sensibilização alérgica no grupo de crianças com SD foi de 7,1% (IC 95%: 3,1 a 13,0) enquanto no grupo de crianças sem SD foi de 59,3% (IC 95%: 51,3 a 71,1). Interpretando a razão de chances (OR) tendo como referência crianças sem SD, observamos que as crianças com SD têm 95% menos probabilidade de apresentar sensibilidade alérgica (tabela 2).

Tabela 2. Associação de sensibilização alérgica e Síndrome de Down em crianças com sibilância recorrente ou asma.

Sensibilização	Caso (n=98)	Controle (n=96)	OR (IC 95%) ^a	p univariada	OR ajust (IC 95%) ^b	p regressão
Sem	91 (92,9%)	39 (40,6%)	0.05 (0.02-0.13)	<0.001	0.05 (0.02-0.16)	<0.001
Com	7 (7.1%)	57 (59.4%)				

a=Análise univariada.

b= Regressão Logística multivariada ajustada por idade, pneumonia, BVA, ITR, internamento, VMA, atopia pessoal, atopia familiar, tabagismo e sensibilização alérgica.

Valores de casos e controle estão expressos como frequência (%).

Os níveis séricos de eosinófilos e IgE total também revelaram diferenças significativas ($p < 0,001$), com o grupo controle apresentando maiores níveis: eosinófilos e IgE total em comparação ao grupo caso (tabela 3/ Figura1).

Tabela 3. Comparação dos níveis de eosinófilos e de IgE sérica total das crianças com sibilância recorrente ou asma com e sem Síndrome de Down

Variáveis	Com SD (n = 98)	Sem SD (n = 96)	p- valor
Eosinófilos	136.0 (75.2–190.0)	288.5 (180.0–	<
IgE total	9.0 (3.0-31.2)	184.0	<

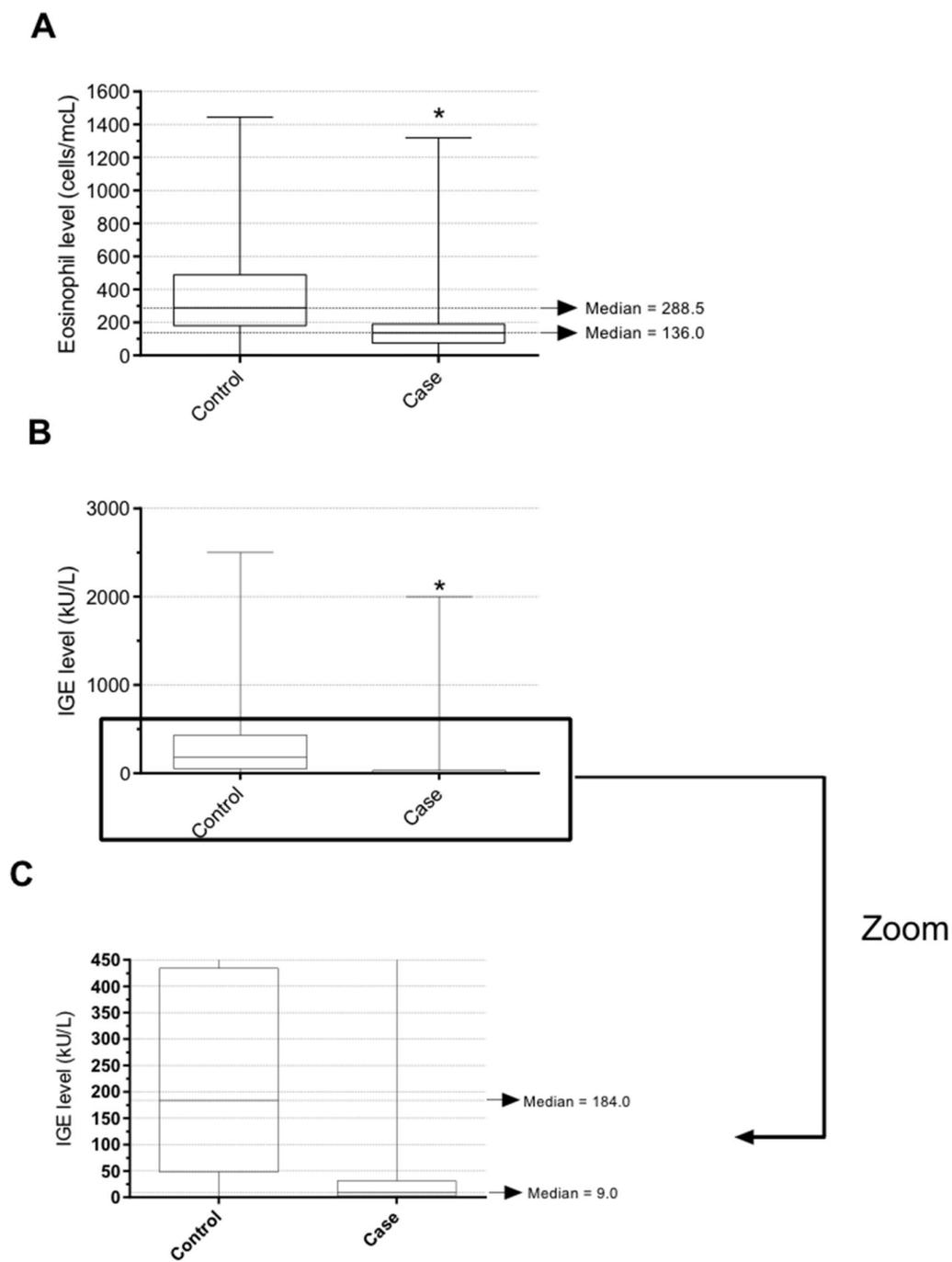


Figura 2 - Prevalência de sensibilização alérgica em crianças sibilantes com e sem Síndrome de Down.

Em relação ao tipo de alérgeno, os dois grupos se mostraram semelhantes quanto a frequência de cada tipo, com predominância de sensibilização alérgica a *Dermatophagoides farinae*, identificado em cerca de 85% dos sensibilizados. Não houve diferença estatisticamente significativa em nenhuma das comparações realizadas ($p > 0,05$) (tabela 4).

Tabela 8 - Descrição dos alérgenos entre as crianças com sibilância recorrente ou asma com Síndrome de Down (caso) e sem Síndrome de Down (controle).

Tipos de alérgenos	Caso (n = 7)	Contro le (n = 58)	p-valor
<i>Dermatophagoides farinae</i> (Der F)	6 (85,7%)	49 (84,5%)	0,932
<i>Dermatophagoides pteronyssimus</i> (Der P)	6 (85,7%)	41 (70,7%)	0,401
<i>Blomia tropicalis</i> (Blo T)	4 (57,1%)	38 (65,5%)	0,662
Outros: Fungos / cão / gato / barata	1 (14,3%)	27 (46,5%)	0,103
Der F + Der P + Blo T	4 (57,1%)	32 (55,2%)	0,921

4. DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo revelam que crianças com sibilância recorrente e síndrome de Down (SD) apresentam prevalência significativamente menor de sensibilização alérgica em comparação àquelas sem SD. A taxa de sensibilização observada (7,1%) difere marcadamente do grupo controle (59,4%), reforçando dados da literatura de menores taxas de marcadores de atopia em indivíduos com SD. Estudos anteriores, como os de Eisvoogel e Mannan, ressaltam essa tendência, evidenciando menor sensibilização alérgica em crianças com SD (Eisvoogel, 2017; Mannan, 2011). Em relação aos níveis de eosinófilos e IgE total sérica, as crianças com SD apresentaram valores significativamente mais baixos, o que também foi demonstrado em outras investigações (Weijerman, 2011). O perfil de sensibilização foi semelhante em ambos os grupos, destacando-se como principais alérgenos o *Dermatophagoides farinae* (Der F) e o *Dermatophagoides pteronyssimus* (Der P), com discreta predominância do primeiro no grupo controle. Sensibilização a DF é comum, mas a maioria dos estudos aponta o DP como alérgeno mais frequentemente identificado em testes de sensibilização em asmáticos da população pediátrica geral (Schmitz, 2013; Abiad, 2020). Faltam estudos dirigidos que abordem esses padrões na população pediátrica com SD.

Esses achados apontam para um fenótipo que não se alinha ao modelo clássico de asma alérgica. É possível que a interferonopatia observada na SD funcione como fator protetor para o desenvolvimento de alergias. Alterações genéticas e desconexões no balanço dos linfócitos T helper, com predominância de respostas Th1 sobre Th2, podem ser determinantes para esse padrão de menor resposta alérgica. A possível exaustão das células T e a disfunção das células T regulatórias também podem contribuir para o fenômeno, relacionando-se a maior vulnerabilidade a infecções e desordens autoimunes. Além disso, linfócitos B nas crianças com SD apresentam-se diminuídos e com defeitos na maturação, resultando em menor produção de anticorpos e resposta a antígenos, incluindo alérgenos. A expressão reduzida de receptores CD21 e CD23 em linfócitos B sugere alteração na produção e homeostase de IgE, contribuindo para a baixa sensibilização alérgica observada.

Diante das evidências de menor sensibilização alérgica e da alta prevalência de sibilância recorrente nessas crianças, podemos considerar o envolvimento de fenótipos não alérgicos nessa condição, como o viral. Pessoas com SD são mais suscetíveis a infecções virais, o que pode ser atribuído à hiperativação da via do interferon levando a intensa desregulação do sistema imune (Sullivan, 2016).

Nosso estudo revelou que crianças com SD apresentaram mais antecedentes de bronquiolite viral, internações e uso de ventilação mecânica em comparação ao grupo controle, corroborando os achados de Weijerman e colaboradores (Weijerman, 2011). Além disso, outra pesquisa indicou maior prevalência de asma e sibilância em crianças com SD que foram internadas com infecções respiratórias graves pelo vírus sincicial respiratório (VSR) (Galleguillos, 2016). Apesar dessas evidências, a coorte estudada por Bloemmers demonstrou que crianças com SD apresentam alta incidência de sibilância, independentemente da história de infecção por VSR, sugerindo que o vírus pode não ser o fator determinante nessa condição (Bloemmers, 2010). Portanto, mais estudos são necessários para esclarecer o papel dos vírus na sibilância recorrente da criança com SD.

Além da vulnerabilidade a infecções virais, crianças com SD também apresentam risco elevado de pneumonias graves e recorrentes. Este estudo encontrou que cerca de 88% dos casos apresentavam algum histórico de infecção do trato respiratório inferior, e quase metade com mais de três episódios de pneumonia. Nesse sentido, o estudo de Vielking demonstrou que crianças com SD e sintomas respiratórios crônicos apresentam altos níveis de neutrofilia em lavado broncoalveolar e cultura positiva para pelo menos um patógeno bacteriano em um terço dos casos. Além disso, o mesmo estudo observou também alta prevalência de disfagia e anomalias de vias aéreas, como malácia, fatores que contribuem ainda mais para obstrução e

sibilância (Vielking, 2021). Assim, podemos concluir que o conjunto das múltiplas particularidades anátomo-funcionais como malácia, hipotonia, defeitos no clearance mucociliar, aspiração e alterações vasculares, possam representar o substrato fisiopatológico da sibilância na SD. É possível que a interação desses fatores com a hiperativação da via do interferon, e consequente infecção e inflamação neutrofilica crônica de vias aéreas configurem o endótipo não T2 encontrado nessa população (Vielking, 2021; Sullivan, 2016; Bloemmers, 2010).

As limitações do estudo incluem seu desenho retrospectivo, que pode ter introduzido viés de seleção e informação, e a amostra, embora representativa, pode não refletir a diversidade total da população pediátrica com SD.

Em resumo, nossa pesquisa revelou que crianças sibilantes com SD têm 95 vezes menos chances de apresentar sensibilidade alérgica em comparação às crianças sem a condição. Considerando essas evidências de fenótipo não alérgico e de falha terapêutica dos corticosteróides e anti-alérgicos observada na SD é fundamental repensar o tratamento da sibilância para crianças com SD. Mais estudos são necessários para esclarecer o padrão inflamatório das vias aéreas e identificar biomarcadores que possam predizer esse fenótipo e direcionar intervenções mais eficazes. Nesse sentido, pesquisas utilizando endoscopia respiratória, lavado broncoalveolar e testes de função pulmonar podem ser úteis para elucidar o papel das anormalidades anátomo-funcionais como também das infecções virais e bacterianas nessa condição. Assim, nosso estudo não apenas contribui para a compreensão da sibilância na SD, mas também enfatiza a importância do manejo individualizado para essa população.

5. REFERÊNCIAS

AYUK, A. C. Recurrent wheezing and asthma—Epidemiology and environmental determinants. *Pediatric Pulmonology*, v. 60, p. S54-S56, 2025. DOI: 10.1002/ppul.27301.

BACHARIER, Leonard B. et al. Which wheezing preschoolers should be treated for asthma? *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, v. 9, n. 7, p. 2611-2618, 2021.

BAKSH, R. A. et al. Multiple morbidity across the lifespan in people with Down syndrome or intellectual disabilities: a population-based cohort study using electronic health records. *The Lancet Public Health*, v. 8, p. e453-e462, 2023.

BITTLES, Alan H.; BOWER, Carol; HUSSAIN, Rafat; GLASSON, Emma J. The four ages of Down syndrome. *European Journal of Public Health*, v. 17, n. 2, p. 221–225, 2006. DOI: 10.1093/eurpub/ckl103.

BLOEMERS, B. L. P. et al. High incidence of recurrent wheeze in children with Down syndrome with and without previous respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 29, p. 39-42, 2010.

BRUSSEE, J. E. et al. Allergen exposure in infancy and the development of sensitization, wheeze, and asthma at 4 years. *J Allergy Clin Immunol*, v. 115, n. 5, p. 946-952, mai. 2005.

BUSH, Douglas et al. Clinical characteristics and risk factors for developing pulmonary hypertension in children with Down syndrome. *The Journal of Pediatrics*, 2018.

COLVIN, K. L.; YEAGER, M. E. What people with Down syndrome can teach us about cardiopulmonary disease. *European Respiratory Review*, v. 26, p. 160098, 2017. DOI: 10.1183/16000617.0098-2016.

CRAVEN, V. E. et al. Respiratory and airway disorders in children with Down Syndrome: a review of the clinical challenges and management. *Frontiers in Pediatrics*, v. 13, artigo 1553984, 2025. DOI: 10.3389/fped.2025.1553984.

DANOPOULOS, Soula et al. Lung disease manifestations in Down syndrome. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, v. 321, n. L892–L899, 2021. DOI: 10.1152/ajplung.00434.2020.

DE LAUSNAY, Mariska; WOJCIECHOWSKI, Marek. The prevalence of lower airway anomalies in children with Down syndrome compared to controls. [s.l.], [s.n.], 2020. DOI: 10.1002/ppul.24741.

- EIJSSVOOGEL, N. B. et al. Lower percentage of allergic sensitization in children with Down syndrome. *Pediatric Allergy and Immunology*, 1 dez. 2017.
- EIJSSVOOGEL, N. B.; VERSTEGEN, R. H. J. Increased rate of respiratory symptoms in children with Down syndrome: a 2-year web-based parent-reported prospective study. *European Journal of Pediatrics*, v. 181, p. 4079–4089, 2022.
- FOCKENS, M. Matthijs; DIKKERS, Frederik G. Tracheal anomalies associated with Down syndrome: A systematic review. [s.l.], [s.n.], 2020. DOI: 10.1002/ppul.25203.
- GALATI, Domenico F. et al. Trisomy 21 represses cilia formation and function. *Developmental Cell*, v. 47, n. 4, p. 452-467, 2018. DOI: 10.1016/j.devcel.2018.07.008.
- GALLEGUILLLOS, C. et al. Down's syndrome is a risk factor for severe lower respiratory tract infection due to respiratory syncytial virus. *Acta Paediatrica*, v. 105, n. 11, p. e531-e535, nov. 2016. DOI: 10.1111/apa.13552.
- HAMILTON, J.; YANEZA, M.; CLEMENT, W. et al. The prevalence of airway problems in children with Down's syndrome. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, v. 81, p. 1-4, 2016.
- HILTON, J. M.; FITZGERALD, D. A.; COOPER, D. M. Respiratory morbidity of hospitalized children with Trisomy 21. *Pediatrics and Child Health*, v. 35, p. 383–386, 1999.
- HUGHES-MCCORMACK, L. A. et al. Birth incidence, deaths and hospitalisations of children and young people with Down syndrome, 1990–2015: birth cohort study. *BMJ Open*, v. 10, e033770, 2020. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-033770.
- HUGGARD, D.; DOHERTY, D. G.; MOLLOY, E. J. Immune dysregulation in children with Down syndrome. *Frontiers in Pediatrics*, v. 8, p. 73, 2020. DOI: 10.3389/fped.2020.00073.
- ILLOUZ, T. et al. Immune dysregulation and the increased risk of complications and mortality following respiratory tract infections in adults with Down syndrome. *Frontiers in Immunology*, v. 25, n. 12, p. 621440, 2021.
- KLAIN, A. et al. An overview on the primary factors that contribute to non- allergic asthma in children. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, n. 6567, 2022. DOI: 10.3390/jcm11216567.
- MANNAN, S. E.; YOUSEF, E.; HOSSAIN, J. Prevalence of positive skin prick test results in children with Down syndrome: A case-control study. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, v. 102, n. 3, p. 205–209, 2009.

- MALLE, L. et al. Autoimmunity in Down's syndrome via cytokines, CD4 T cells and CD11c+ B cells. *Nature*, v. 10, n. 3, p. 123-145, 2023. DOI: 10.1038/ s41586-023-05736-y.
- PRAYLE, A.; VYAS, H. Respiratory problems in children with Down syndrome. *Paediatrics and Child Health*, [s.l.], [s.n.], 2021. DOI: 10.1016/ j.paed.2021.04.002.
- RAM, G.; CHINEN, J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *The Journal of Translational Immunology*, Houston, v. 164, p. 9-16, 2011.
- REIZENSTEIN, A. et al. Advances in the management of asthma in children with Down syndrome. *Journal of Pediatric Allergy and Immunology*, v. 34, n. 4, p. 105-116, 2023. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.01.016.
- ROIZEN, N. J. et al. A community cross-sectional survey of medical problems in 440 children with Down syndrome in New York state. *The Journal of Pediatrics*, v. 164, n. 4, p. 871-875, 2014.
- SCHATZ, M.; ROSENWASSER, L. The allergic asthma phenotype. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, v. 2, p. 645-648, 2014.
- SCHMITZ, R. et al. Patterns of sensitization to inhalant and food allergens findings from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents. *International Archives of Allergy and Immunology*, v. 162, p. 263-270, 2013.
- SULLIVAN, K. D. et al. Trisomy 21 consistently activates the interferon response. *Elife*, v. 5, 2016. DOI: 10.7554/eLife.16220.
- SZCZAWIŃSKA-POPLONYK, A.; POPLONYK, N.; AWDI, K. Down syndrome in children: a primary immunodeficiency with immune dysregulation. *Children*, 2024, v. 11, p. 1251.
- VAN TROTSENBURG et al. Comorbidity, Hospitalization, and Medication Use and Their Influence on Mental and Motor Development of Young Infants with Down Syndrome. *Pediatrics and Child Health*, v. 118, n. 4, p. 1633-1639, out. 2006.
- VERSTEGEN, R. H. et al. Defective B-cell memory in patients With Down syndrome. *J Allergy Clin Immunol*, v.134,p.1346-53, 2014.
- VIELKIND, M. L. et al. Airway obstruction and inflammation on combined bronchoscopy in children with Down syndrome. *Pediatric Pulmonology*, v. 56, n. 1, p. 1-8, 2021.
- WAUGH, K. A. et al. Triplication of the interferon receptor locus contributes to hallmarks of Down syndrome in a mouse model. *Nature Genetics*, 5 jun. 2023.
- WATTS, R.; VYAS, H. An overview of respiratory problems in children with Down's syndrome. *Archives of Disease in Childhood*, v. 98, p. 812-817, out. 2013.

WEIJERMAN, M. et al. Recurrent wheeze in children with Down syndrome: Is it asthma?
European Respiratory Journal, v. 38, n. Suppl 55, 2011.

APÊNDICE B - FICHA DE COLETA DE DADOS**Sensibilização alérgica em crianças sibilantes com SD: estudo caso- controle****FICHA DE COLETA DE DADOS**

Nome do Paciente: _____ Sexo: F() M ()
 Data de nascimento: __/__/__ Prontuário _____
 Nome da Mãe: _____ Telefone: _____
 Preenchimento: () ausente () presente () ignorado

ANTECEDENTES: (S=1/N=2)

Prematuridade () ___ semanas
 Oxigênio por mais de 28 dias no período neonatal ()
 Passado de BVA ()
 Número de pneumonias ()
 Número de visitas a emergência por sibilância no último ano ()
 Número de internamentos por DR () Passado de VMA ()
 Atopia pessoal (dermatite atópica ou rinite alérgica) ()
 Atopia familiar (pais ou irmãos) ()
 Tabagismo domiciliar ()
 Cardiopatia () Qual: _____ Cirurgia cardíaca ()
 Comorbidades () Quais: _____

EXAMES COMPLEMENTARES:

Eosinófilos (%/absoluto) () IgE total ()
 TC: Dp() Df() Bt() Bg() Af() Aa() Cão()

Ambulatório de Alergia e Imunologia
 Hospital das Clínicas – 1º andar – Sala 210 F
 Av Prof. Moraes Rego S/N CEP 50 670-420
 Tel/fax 0 XX 81. 2126.3918

APÊNDICE C - TALE**TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(PARA MENORES DE 7 a 18 ANOS)**

OBS: Este Termo de Assentimento para o menor de 7 a 18 anos não elimina a necessidade da elaboração de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que deve ser assinado pelo responsável ou representante legal do menor.

Convidamos você _____, após autorização dos seus pais [ou dos responsáveis legais] para participar como voluntário (a) da pesquisa: **Sibilância em crianças com Síndrome de Down: um estudo observacional**. Esta pesquisa é da responsabilidade do pesquisador Decio Medeiros, Professor Moraes Rêgo, 1235 1º andar – sala 210F), e-mail daphpg@gmail.com telefone 81 99713212. Também participam também desta pesquisa os pesquisadores: Francylene Malheiros, e-mail franmalheiros43@icloud.com, telefone 81 992701046.

Você será esclarecido (a) sobre qualquer dúvida com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via deste termo lhe será entregue para que seus pais ou responsável possam guardá-la e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Você estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu. Para participar deste estudo, um responsável por você deverá autorizar e assinar um Termo de Consentimento, podendo retirar esse consentimento ou interromper a sua participação em qualquer fase da pesquisa, sem nenhum prejuízo.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Este projeto tem como objetivo conhecer se as crianças com Síndrome de Down e que apresentam crises de sibilância (chiado no peito) têm exames de alergia e de função pulmonar alterados. Com essas informações nós, do ambulatório onde você está sendo atendido poderemos atuar melhorando o seu atendimento e o de outras crianças que apresentam a mesma coisa que você.

Você precisará realizar o teste alérgico para poeira, mofo, barata e pêlo de cão. O exame é simples. Serão colocadas gotas das substâncias a serem testadas (extratos de poeira, mofo, barata e pêlo de cão). A sua pele será levemente arranhada onde foram colocadas as gotas com uma lanceta (um metalzinho com ponta, mas não iremos furá-lo) Após a pele será enxuta com papel toalha. Iremos ver o resultado do teste após 15 minutos. Será considerado teste positivo, ou seja: você tem alergia se para determinado alérgeno (poeira, mofo, barata e pêlo de cão) o surgimento de pápula (bolinha vermelha que poderá coçar naquele local) de com tamanho igual ou superior a 3 milímetros. Esses testes já são realizados na rotina do ambulatório. Se você já realizou este teste no nosso ambulatório, não precisará realizar mais.

Ambulatório de Alergia e Imunologia
Hospital das Clínicas – 1º andar – Sala 210 F
Av Prof. Moraes Rego S/N CEP 50 670-420
Tel/fax 0 XX 81. 2126.3918

Serão ainda coletados do prontuário do paciente informações sociodemográficas, como idade, sexo, peso e antecedentes como prematuridade, infecções respiratórias, internamentos e visitas à emergência por problemas respiratórios.

A sua participação é muito importante e voluntária (você entra na pesquisa se quiser) e isto não fará com que você deixe de ser atendido no nosso ambulatório. O principal risco deste estudo seria a dor local (pequena, pois é apenas uma “arranhadura” no local do teste alérgico e possivelmente coceira no local, de pequena intensidade se o teste for positivo. Entretanto, de modo a controlar este risco, o pessoal que fará o teste é habilitado para realizá-lo e já fazem o teste para todos os pacientes atendidos no ambulatório de alergia. Outro risco seria a perda dos dados coletados do prontuário por ocasião da consulta da criança. Para diminuir o risco, os dados serão guardados em computador pessoal e em um *pen drive* e ambos guardados, em separado, com o pesquisador.

Este estudo não gera um benefício (não ganha nada com essa pesquisa) direto à você (a não ser pela realização do teste alérgico e acompanhamento no nosso ambulatório), mas sim um benefício coletivo (para todas as crianças) que tenham alergia alimentar e/ou dermatite atópica, através do melhor conhecimento desta doença.

Caso venha necessitar de maiores esclarecimentos sobre o estudo ou desejar solucionar alguma dúvida, entre em contato com um dos pesquisadores responsáveis no telefone (81) 996537030/2126.3918.

Esclarecemos que os participantes dessa pesquisa têm total liberdade de se recusar a participar do estudo e que esta decisão não o prejudicará em nada. Todas as informações desta pesquisa serão bem guardadas (ninguém além dos pesquisadores ficam sabendo das informações e serão divulgadas apenas em reuniões ou publicações (livros ou revistas) científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo (que ninguém saiba) sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa através dos questionários ficarão armazenados em computador pessoal do pesquisador e os impressos guardados em armário com chave em sala reservada no Serviço de Alergia e Imunologia HC UFPE (Av Professor Moraes Rêgo, 1235 1º andar – sala 216F), sob a responsabilidade do pesquisador pelo período de mínimo 5 anos após o término da pesquisa.

Nem você e nem seus pais (ou responsáveis legais) pagarão nada para você participar desta pesquisa, também não receberão nenhum pagamento para a sua participação, pois é voluntária. Se houver necessidade, as despesas (deslocamento e alimentação) para a sua participação e de seus pais serão assumidas ou ressarcidas pelos pesquisadores. Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da sua participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial.

Este documento passou pela aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do HC/UFPE que está no endereço: **Avenida Prof. Moraes Rego, 1235, Bloco C - 3º Andar- Cidade Universitária, Recife-PE, Brasil CEP: 50670-901, Tel.: (81) 2126.3743 – e-mail: cepsh.hc-ufpe@ebserh.gov.br.**

Assinatura do pesquisador

Ambulatório de Alergia e Imunologia
Hospital das Clínicas – 1º andar – Sala 210 F
Av Prof. Moraes Rego S/N CEP 50 670-420
Tel/fax 0 XX 81. 2126.3918

**ASSENTIMENTO DO (DA) MENOR DE IDADE EM PARTICIPAR COMO VOLUNTÁRIO
(A)**

Eu, _____, portador (a) do documento de Identidade _____ (se já tiver documento), abaixo assinado, concordo em participar do estudo “**Sibilância em crianças com Síndrome de Down: um estudo observacional**”, como voluntário (a). Fui informado (a) e esclarecido (a) pelo (a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, o que vai ser feito, assim como os possíveis riscos e benefícios que podem acontecer com a minha participação. Foi-me garantido que posso desistir de participar a qualquer momento, sem que eu ou meus pais precise pagar nada.

Local e data _____

Assinatura do (da) menor: _____

Presenciamos a solicitação de assentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do/a voluntário/a em participar. 02 testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

Ambulatório de Alergia e Imunologia
Hospital das Clínicas – 1º andar – Sala 210 F
Av Prof. Moraes Rego S/N CEP 50 670-420
Tel/fax 0 XX 81. 2126.3918

APÊNDICE D – TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Convidamos a senhora para participar como voluntária da pesquisa “**SIBILÂNCIA EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DOWN: UM ESTUDO OBSERVACIONAL**”, que está sob a responsabilidade do pesquisador Décio Medeiros e com os seus assistentes Marcílio Aroucha e Francylene Malheiros com endereço: Avenida Professor Moraes Rego S/N 1º andar sala 210F CEP:50670-420; Telefone:(81)999713212 , (81) 992701046, (81) 999592715; E-mails: daphgp@gmail.com, marciliolins@gmail.com, franmalheiros43@icloud.com.

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com os responsáveis por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Você estará livre para decidir se a sua criança deve participar. Caso não aceite que a sua criança participe, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

O(A) Sr.(a) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa “**SIBILÂNCIA EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DOWN: UM ESTUDO OBSERVACIONAL**” de responsabilidade dos pesquisadores Décio Medeiros, Marcílio Aroucha e Francylene Malheiros.

Este projeto tem como objetivo avaliar se as crianças com Síndrome de Down e crises de sibilância (chiado no peito) têm sensibilização alérgica (são alérgicas), medida através de alguns exames laboratoriais ou de testes cutâneos, exames estes realizados atualmente na rotina do nosso ambulatório. A obtenção dessas informações proporcionará a aplicação de medidas de prevenção, visando melhorar o controle deste importante problema respiratório nas crianças com Síndrome de Down.

Serão coletados do prontuário do paciente informações sociodemográficas, como idade, sexo, peso e antecedentes como prematuridade, infecções respiratórias, internamentos, visitas à emergência por problemas respiratórios e dados do nascimento e internamento (se acontecido) no período pós parto imediato.

Serão coletados também os exames laboratoriais e os testes alérgicos para inalantes (poeira, mofo, barata e pêlo de cão). Caso a sua criança ainda não tenha feito, para que as informações possam ser obtidas, a sua criança que já está sendo atendida em nosso ambulatório de alergia HC / UFPE precisará realizar o teste. O exame é simples. Serão colocadas gotas das substâncias a serem testadas (extratos de poeira, mofo, barata e pêlo de cão) no braço da criança. A pele será escarificada perpendicularmente com uma lanceta (objeto parecido com uma agulha - lancetas individuais para cada antígeno) em cada gota, para que haja introdução da substância. Após a pele será enxuta com papel toalha. A leitura do exame será realizada após 15 minutos. Será considerado teste positivo para determinado alérgeno (poeira, mofo, barata e pêlo de cão) o surgimento de pápula de com diâmetro igual ou superior a 3 milímetros. Esses testes já são realizados na rotina do ambulatório.

A participação da criança é muito importante e voluntária. O Sr.(a) tem o direito de não querer que a sua criança participe ou retirar a sua criança a qualquer momento, sem que isto gere nenhum prejuízo no seu acompanhamento ou qualquer tipo de penalidade. O principal risco deste estudo seria a dor local (pequena, pois é apenas uma “arranhadura” no local do teste alérgico e possivelmente coceira no local, de pequena intensidade se o teste for positivo. Entretanto, de modo a controlar este risco, o pessoal que fará o teste é habilitado para realizá-lo e já fazem o teste de rotina para todos os pacientes atendidos no ambulatório de alergia. Outro risco seria a perda dos dados coletados do prontuário por ocasião da consulta da criança. Para minimizar o risco, os dados serão armazenados em computador pessoal e HD externo e ambos guardados, em separado, com o pesquisador.

Este estudo gera benefício direto à sua criança com a realização do teste alérgico e (caso não já o tenha realizado) e o benefício coletivo para todos os pacientes com Síndrome de Down através do melhor conhecimento desta doença.

Caso venha necessitar de maiores esclarecimentos sobre o estudo ou desejar solucionar alguma dúvida, entre em contato com o pesquisador responsável no telefone (81) 999713212/2126.3918.

Esclarecemos que os participantes dessa pesquisa têm plena liberdade de se recusar a participar do estudo e que esta decisão não acarretará penalização por parte dos pesquisadores. Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa através dos questionários ficarão armazenados em computador pessoal do pesquisador e os impressos guardados em armário com chave em sala reservada no Serviço de Alergia e Imunologia HC UFPE (Av Professor Moraes Rêgo S/N 1º andar – sala 216F), sob a responsabilidade do pesquisador pelo período de mínimo 5 anos após o término da pesquisa.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, o (a) senhor (a) poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do HC UFPE no endereço: **Avenida Prof. Moraes Rego, 1235, Bloco C - 3º Andar- Cidade Universitária, Recife-PE, Brasil CEP: 50670-901, Tel.: (81) 2126.3743 – e-mail: cepsh.hc-ufpe@ebserh.gov.br.**

Assinatura da pesquisador

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO(A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em que a criança _____ participe do estudo **“SIBILÂNCIA EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DOWN: UM ESTUDO OBSERVACIONAL”** como voluntário(a). Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) pela pesquisador sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção do acompanhamento/ assistência/tratamento da criança.

Local e data _____

Assinatura do(a) participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite da voluntária em participar. 02 testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

Ambulatório de Alergia e Imunologia
 Hospital das Clínicas – 1º andar – Sala 210 F
 Av Prof. Moraes Rego S/N CEP 50 670-420
 Tel/fax 0 XX 81. 2126.3918



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO - HC/UFPE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: SENSIBILIZAÇÃO AOS AEROALÉRGENOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM SIBILÂNCIA RECORRENTE OU ASMA E SÍNDROME DE DOWN:
UM ESTUDO OBSERVACIONAL

Pesquisador: Décio Medeiros Peixoto

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 75229323.7.0000.8807

Instituição Proponente: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES - EBSEH

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.504.533

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de pesquisa que será desenvolvido pelo professor e pesquisador Décio Medeiros Peixoto, juntamente com a equipe de pesquisadores: Dra. Francylene Malheiros Macedo da Cunha Rego e Dr. Marcílio Lins Aroucha vinculados ao Programa de Pós-graduação em Saúde Translacional da Universidade Federal de Pernambuco.

O tema a ser pesquisado é a sensibilização aos aeroalérgenos em crianças e adolescentes com sibilância recorrente ou asma e Síndrome de Down. A síndrome de Down ou trissomia do cromossomo 21 (T21) é a cromossomopatia mais comum entre nascidos vivos e a maior causa genética de deficiência mental. Problemas respiratórios são comuns em crianças com T21, inferindo alta morbimortalidade nessa população, contudo, os estudos científicos ainda não conseguiram caracterizar a verdadeira escala desse problema.

A metodologia do estudo será do tipo clínico, observacional e transversal. Será desenvolvido no Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital das Clínicas da UFPE, em Recife, Estado de Pernambuco, no período entre 2023 e 2025. Serão incluídos os pacientes atendidos no referido serviço nos últimos três anos, com idade entre 04 e 19 anos, com diagnóstico de sibilância recorrente e/ou asma diagnosticada por médico e serão excluídos aqueles que possuem o diagnóstico de infecção respiratória nos últimos 30 dias (por ocasião do diagnóstico – risco de alteração do resultado da oscilometria de impulso, se realizada a função pulmonar naquela

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, 3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do

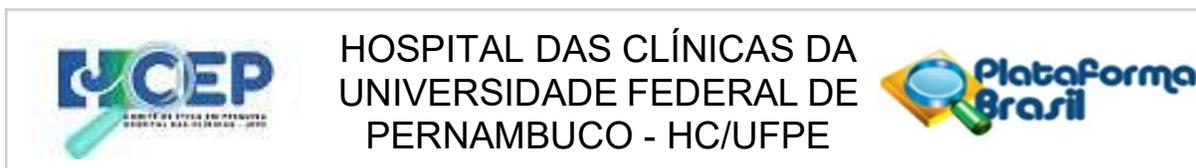
Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.670-901

UF: PE **Município:** RECIFE

Telefone: (81)2126-3743

E-mail: cepsh.hc-ufpe@ebserh.gov.br



Continuação do Parecer: 6.504.533

ocasião) e os que possuem prontuários incompletos em relação às informações necessárias ao presente estudo.

Para coleta de dados em prontuários foi construída uma ficha que possui variáveis individuais e relacionadas aos valores de dosagens de eosinófilos sanguíneos, IgE sérica total, testes cutâneos para aeroalérgenos e dados de função pulmonar aferidos pela oscilometria de impulso. Será solicitada assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido aos pacientes, pais/responsáveis, respectivamente. A pesquisa prevê a captação de 60 pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral: Avaliar presença de sensibilização alérgica em crianças e adolescentes sibilantes recorrentes ou com asma com SD atendidas em serviço especializado de alergia.

Específicos:

- Descrever quais os alérgenos presentes no teste de hipersensibilidade imediata positivo e/ou IgE específica presente nas crianças e adolescentes sibilantes ou com asma com SD.
- Verificar níveis de eosinófilos sanguíneos e de IgE sérica total nessas crianças e adolescentes.
- Conhecer a função pulmonar da população estudada.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Entre os riscos, os pesquisadores descrevem a possibilidade de perda dos dados colhidos do prontuário por ocasião da consulta. Para minimizá-los, os dados serão armazenados em computador pessoal e HD externo e ambos guardados, em separado, com o pesquisador principal.

Entre os benefícios, o estudo não gera privilégio direto ao paciente, mas benefício coletivo para todos os pacientes, com Síndrome de Down através do melhor conhecimento desta doença, contribuindo para melhor entendimento do problema e para a otimização das atuais estratégias terapêuticas e preventivas.



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO - HC/UFPE



Continuação do Parecer: 6.504.533

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, 3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do

Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901

UF: PE **Município:** RECIFE

Telefone: (81)2126-3743

E-mail: cepsh.hc-ufpe@ebserh.gov.br



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO - HC/UFPE



Continuação do Parecer: 6.504.533

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo com alta viabilidade de execução, descrito com uma metodologia adequada para alcançar os objetivos propostos. O tema é relevante uma vez que a literatura científica dispõe ainda de poucos estudos que analisam sobre os fenótipos de sibilância presentes nessa população e quais as implicações na terapêutica e manejo dos casos.

Assim, o estudo poderá apresentar resultados importantes que contribuam para uma adoção de condução terapêutica normatizada e indicar medidas efetivas de saúde pública voltadas para essa população.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide "Conclusões ou Pendênciasmemlista de inadequações"

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB INFORMACOES BASICAS_DO_PROJETO_2227629.pdf	26/10/2023 10:11:33	Décio Medeiros Peixoto	Aceito
Outros	Anuencia_NDC.pdf	26/10/2023 10:11:11	Décio Medeiros Peixoto	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_V2.pdf	24/10/2023 18:52:24	Décio Medeiros Peixoto	Aceito
Outros	Curriculo_Marcilio_Lins_Aroucha.pdf	24/10/2023 15:26:58	Décio Medeiros Peixoto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_sibilaancia_e_SD_v4.doc	24/10/2023 14:37:21	Décio Medeiros Peixoto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_sibilaancia_e_SD_v4.pdf	24/10/2023 14:37:00	Décio Medeiros Peixoto	Aceito
Outros	Termo de compromisso_e_confidencialidade_V2.pdf	24/10/2023 14:13:26	Décio Medeiros Peixoto	Aceito
Outros	Termo de compromisso_e_confidencialidade_V2.pdf	24/10/2023 14:12:51	Décio Medeiros Peixoto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TALE_V3.doc	24/10/2023 14:01:41	Décio Medeiros Peixoto	Aceito



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO - HC/UFPE



Continuação do Parecer: 6.504.533

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, 3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do

Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901

UF: PE **Município:** RECIFE

Telefone: (81)2126-3743

E-mail: cepsh.hc-ufpe@ebserh.gov.br



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO - HC/UFPE



Continuação do Parecer: 6.504.533

Justificativa de Ausência	TALE_V3.doc	24/10/2023 14:01:41	Décio Medeiros Peixoto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_V3.pdf	24/10/2023 14:01:26	Décio Medeiros Peixoto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_V4.pdf	24/10/2023 13:58:32	Décio Medeiros Peixoto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_V4.doc	24/10/2023 13:58:18	Décio Medeiros Peixoto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ADULTOV4.pdf	24/10/2023 13:56:39	Décio Medeiros Peixoto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ADULTOV4.doc	24/10/2023 13:56:28	Décio Medeiros Peixoto	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	24/10/2023 13:38:17	Décio Medeiros Peixoto	Aceito
Cronograma	Cronograma.doc	24/10/2023 13:35:54	Décio Medeiros Peixoto	Aceito
Outros	Anuencia_GEP.pdf	17/10/2023 20:39:31	Décio Medeiros Peixoto	Aceito
Outros	Anuencia_alergia.pdf	10/10/2023 13:46:19	Décio Medeiros Peixoto	Aceito
Outros	Ficha_de_coleta_de_dados.pdf	08/10/2023 19:28:36	Décio Medeiros Peixoto	Aceito
Outros	Matricula_Francylene.pdf	08/10/2023 19:27:27	Décio Medeiros Peixoto	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	08/10/2023 19:25:52	Décio Medeiros Peixoto	Aceito
Orçamento	Orcamento.doc	08/10/2023 19:25:41	Décio Medeiros Peixoto	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Francylene_Malheiros.pdf	08/10/2023 19:17:57	Décio Medeiros Peixoto	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Decio_Medeiros_Peixeito.pdf	08/10/2023 19:17:43	Décio Medeiros Peixoto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO - HC/UFPE



Continuação do Parecer: 6.504.533

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, 3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cepsh.hc-ufpe@ebserh.gov.br



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO - HC/UFPE



Continuação do Parecer: 6.504.533

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 13 de Novembro de 2023

Assinado por:
Ana Caetano
(Coordenador(a
)

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, 3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cepsh.hc-ufpe@ebserh.gov.br