



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE FORMAÇÃO DE PROFESSORES
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS DA VIDA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

HYANA MARA GOMES FERREIRA ALVES

**DISFUNÇÕES IMUNES NA SÍNDROME DE DOWN:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

CAJAZEIRAS-PB

2018

HYANA MARA GOMES FERREIRA ALVES

**DISFUNÇÕES IMUNES NA SÍNDROME DE DOWN:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Unidade Acadêmica de Ciências da Vida da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito parcial obrigatório à obtenção de título de Médico.

Orientadora: Profa. Ms. Emmanuelle Lira Cariry (UACV/CFP/UFCG)

Coorientadora: Profa. Renata de Cerqueira Paes Correa Lima (CCM/UFPB)

CAJAZEIRAS-PB

2018

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação - (CIP)
Josivan Coêlho dos Santos Vasconcelos - Bibliotecário CRB/15-764
Cajazeiras - Paraíba

A474d Alves, Hyana Mara Gomes Ferreira.
Disfunções imunes na Síndrome de Down: uma revisão integrativa /
Hyana Mara Gomes Ferreira Alves. - Cajazeiras, 2018.
54f.
Bibliografia.

Orientadora: Profa. Ma. Emmanuelle Lira Cariry.
Coorientadora: Profa. Renata de Cerqueira Paes Correa Lima.
Monografia(Bacharelado em Medicina) UFCG/CFP, 2018.

1. Síndrome de Down. 2. Disfunções imunes. 3. Infecções. 4. Sistema
imunológico. I. Cariry, Emmanuelle Lira. II. Lima, Renata de Cerqueira
Paes Correa. III. Universidade Federal de Campina Grande. IV. Centro de
Formação de Professores. V. Título.

UFCG/CFP

CDU - 616.899.6

HYANA MARA GOMES FERREIRA ALVES

**DISFUNÇÕES IMUNES NA SÍNDROME DE DOWN:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Unidade Acadêmica de Ciências da Vida da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito parcial obrigatório à obtenção de título de Médico.

Orientadora: Profa. Ms. Emmanuelle Lira Cariry (UACV/CFP/UFCG)

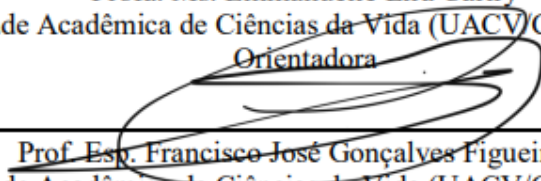
Coorientadora: Profa. Renata de Cerqueira Paes Correa Lima (CCM/UFPB)

Aprovado em: 03 /12 /2018

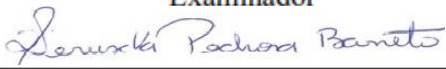
BANCA EXAMINADORA



Profa. Ms. Emmanuelle Lira Cariry
Unidade Acadêmica de Ciências da Vida (UACV/CFP/UFCG)
Orientadora



Prof. Esp. Francisco José Gonçalves Figueiredo
Unidade Acadêmica de Ciências da Vida (UACV/CFP/UFCG)
Examinador



Profa. Ms. Veruscka Pedrosa Barreto
Unidade Acadêmica de Ciências da Vida (UACV/CFP/UFCG)
Examinadora

CAJAZEIRAS-PB

2018

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por me permitir chegar até aqui. Ele sempre esteve presente na minha vida iluminando meus caminhos e me dando força para concluir essa difícil jornada em busca de ser médica.

Aos meus pais, Socorrinha e Joanes, luzes da minha vida, que suportaram com vigor a minha ausência durante todos esses anos e persistiram, para que eu pudesse conseguir minha tão sonhada realização profissional. Obrigada pela paciência e por todo o amor dedicado a mim.

As minhas irmãs, Hyara e Heloíse, mesmo longe sempre foram uma das minhas maiores forças para seguir em frente e ser um bom exemplo em suas vidas. Obrigada por existirem e por tanto amor.

Ao meu noivo, Diego, sempre comigo mesmo antes de toda a vida na Medicina. Agradeço por todo o amor dedicado a mim, por todo o incentivo e por nunca me deixar desistir dos meus sonhos.

A minha orientadora, Emmanuelle Lira Cariry, por todas as orientações durante o desenvolvimento desse trabalho compartilhando comigo seus conhecimentos e experiências acadêmicas.

A minha coorientadora, Renata de Cerqueira Paes Correa Lima, que não mediu esforços no auxílio da escolha do tema e se mostrou solícita em todos os momentos que precisei de ajuda.

Aos meus amigos de turma, nossa turma 10, que ao longo desses 6 anos mostraram-se bem mais que amigos, mas sim uma verdadeira família.

Aos nossos queridos professores da UFCG que nos ensinaram muito mais do que Medicina, mas a ter empatia e amor pelos nossos pacientes.

Aos professores e amigos da UFPB que nos acolheram de uma forma maravilhosa durante o internato no Hospital Universitário Lauro Wanderley.

Aos demais componentes da minha banca examinadora, Francisco José Gonçalves Figueiredo e Veruscka Pedrosa Barreto, por aceitarem fazer parte da minha defesa do TCC e pelas orientações feitas na finalização do meu trabalho.

“Pois o Senhor é quem dá sabedoria; de sua boca procedem o conhecimento e o discernimento”.

Provérbios 2:6

ALVES, H. M. G. F. **Disfunções imunes na síndrome de Down:** uma revisão integrativa. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso da Graduação em Medicina – Universidade Federal de Campina Grande, Cajazeiras, 2018.

RESUMO

A Síndrome de Down é a alteração cromossômica mais frequente em seres humanos e a principal causa de deficiência intelectual na população cursando com vários e complexos problemas de saúde. Indivíduos acometidos com essa síndrome apresentam uma maior frequência de infecções, indicando que podem existir disfunções no sistema imunológico. O objetivo desse estudo foi avaliar as principais disfunções imunes presentes em pacientes com Síndrome de Down. Quanto ao delineamento metodológico, foi realizada uma revisão integrativa, utilizando-se como fonte de pesquisa os seguintes bancos de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Internacional Medical Published – servisse of the U.S National Library of Medicine (PubMed) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), sendo selecionados um total de nove artigos publicados nos últimos dez anos. Após a análise dos artigos selecionados, foi constatado que, apesar de alguns dos estudos apresentarem resultados divergentes ou inconclusivos, a síndrome de Down cursa com várias disfunções imunológicas, sendo a redução de linfócitos B e T as principais e mais evidentes entre os estudos. Dessa forma, conclui-se que a síndrome de Down é uma síndrome genética comumente associada a disfunções imunológicas e que isso promove um aumento da susceptibilidade, da frequência e da duração de infecções nesses indivíduos. No entanto, são necessários estudos de maior qualidade e em larga escala para um melhor entendimento dos mecanismos imunológicos que estão alterados nessa síndrome e, assim, promover uma melhor qualidade de vida para os portadores da síndrome de Down.

Palavras-chave: Síndrome de Down. Disfunções imunes. Infecções. Sistema imunológico.

ALVES, H. M. G. F. **Immune dysfunctions in Down syndrome: an integrative review.** 2018. Graduation Course Completion Work in Medicine - Federal University of Campina Grande, Cajazeiras, 2018.

ABSTRACT

The Down syndrome is the most frequent alteration chromosomal in human beings and the main cause of intellectual deficiency in the population studying with several and complex problems of health. Individuals afflicted with this syndrome have a higher frequency of infections, indicating that there may be dysfunctions in the immune system. The objective of that study was to evaluate the main present immune dysfunctions in patients with Down syndrome. Regarding the methodological design, an integrative review was carried out, using the following databases as the research source: Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), International Medical Published - servisse of the U.S National Library of Medicine (PubMed) and Scientific Electronic Library Online (SciELO), selecting a total of nine articles published in the last ten years. After analyze the selected articles, it was found that, although some of the studies present divergent or inconclusive results, Down syndrome has several immunological dysfunctions, with the reduction of lymphocytes B and T being the most important and most evident among the studies. Thus, it is concluded that Down syndrome is a genetic syndrome commonly associated with immune dysfunctions and that this promotes an increase in the susceptibility, frequency and duration of infections in these individuals. However, higher quality and large-scale studies are needed to better understand the immunological mechanisms that are altered in this syndrome and thus promote a better quality of life for people with Down syndrome.

Keywords: Down syndrome. Immune dysfunctions. Infections. Immune system.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Diagnóstico clínico da SD baseado nas seguintes características.....	14
Quadro 2 - Patologias associadas à SD e sua prevalência.....	15
Quadro 3 - Características da imunidade natural e adquirida	16
Quadro 4 - Classificação das doenças na imunodeficiência primária	22
Quadro 5 - Caracterização dos estudos incluídos na revisão	28
Quadro 6 - Distribuição dos artigos quanto aos objetivos, o delineamento metodológico, o tamanho da amostra e os principais desfechos	29
Quadro 7 - Apresentação da síntese do artigo 1 da revisão integrativa	45
Quadro 8 - Apresentação da síntese do artigo 2 da revisão integrativa	46
Quadro 9 - Apresentação da síntese do artigo 3 da revisão integrativa	47
Quadro 10 - Apresentação da síntese do artigo 4 da revisão integrativa	48
Quadro 11 - Apresentação da síntese do artigo 5 da revisão integrativa	49
Quadro 12 - Apresentação da síntese do artigo 6 da revisão integrativa	50
Quadro 13 - Apresentação da síntese do artigo 7 da revisão integrativa	51
Quadro 14 - Apresentação da síntese do artigo 8 da revisão integrativa	52
Quadro 15 - Apresentação da síntese do artigo 9 da revisão integrativa	53

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

SD	Síndrome de Down
LB	Linfócitos B
LC	Linfócitos C
Ig	Imunoglobulinas
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IgA	Imunoglobulina A
NK	Natural-Killer
APC	Células Apresentadoras de Antígenos
MHC	Complexo Principal de Histocompatibilidade
CD	Células Dendríticas
BCR	Receptor de Células B
TCR	Receptor de Células T
Ag	Antígeno
IDP	Imunodeficiência primária
CuZnSOD-1	Cobre-Zinco-Superóxidodismutase-1
Zn	Zinco
ICV	Imunodeficiência Comum Variável

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1	SÍNDROME DE DOWN	13
2.2	SISTEMA IMUNOLÓGICO	16
2.2.1	IMUNIDADE INATA E SEUS COMPONENTES	18
2.2.2	IMUNIDADE ADAPTATIVA E SEUS COMPONENTES	19
2.3	IMUNODEFICIÊNCIAS	21
2.4	ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS NA SÍNDROME DE DOWN	23
3	METODOLOGIA	24
3.1	TIPO DE ESTUDO	24
3.2	CRITÉRIOS PARA REALIZAÇÃO DA REVISÃO INTEGRATIVA	24
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
4.1	CARACTERIZAÇÃO DOS ARTIGOS SELECIONADOS	28
4.2	AVALIAÇÃO E SÍNTESE DOS RESULTADOS DOS ARTIGOS	29
5	CONCLUSÃO	38
	REFERÊNCIAS	39
	ANEXO 1	42
	APÊNDICE 1	44
	APÊNDICE 2	45

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Down (SD) foi descrita pela primeira vez em 1866 por um cientista inglês chamado John Langdon Down. A doença levou o seu nome pelo fato da descrição física e clínica ter sido tão completa que até hoje é considerada válida (TRENTIN; SANTOS, 2009). No entanto, apenas em 1959, quase cem anos após a descrição da síndrome, foi descoberto que o que a causava era a presença de um cromossomo 21 a mais nas células (SOARES et al., 2005).

A Síndrome de Down ou trissomia do 21 é uma condição que é determinada geneticamente. Essa síndrome é a alteração cromossômica que ocorre com mais frequência em seres humanos e é a principal causa genética de déficit intelectual na população (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). A prevalência é de 1:700 crianças nascidas vivas, e varia com a idade materna, independentemente da classe social ou raça (BERTHOLD et al., 2004).

O fato desses indivíduos apresentarem o cromossomo 21 a mais lhes confere algumas características fenotípicas próprias e várias alterações clínicas, além de uma maior frequência de infecções, principalmente, respiratórias (HIGINO, 2006).

Essa maior frequência de infecções associadas à frequência de malignizações e de doenças autoimunes, indicam que podem haver alterações no sistema de vigilância imunológica e conseqüentemente uma resposta imunológica alterada. Em alguns estudos foram referidas anormalidades nos compartimentos celular, humoral e fagocítico (MUSTACCHI; PERES, 2000).

A função do sistema imunológico tem sido dividida em imunidade inata e imunidade adaptativa. A imunidade inata é responsável por rápidas respostas a agressões independente do organismo ter recebido estímulo prévio, ou seja, é a primeira linha de defesa do organismo (CRUVINEL et al., 2010). Já a resposta imune adaptativa é a segunda linha de ação que o organismo tem para responder a invasão de um antígeno. Também pode ser chamada de resposta imune adquirida ou específica. Essa resposta depende da ativação de células especializadas que são conhecidas por linfócitos e das moléculas solúveis que são produzidas por eles. Fazem parte dela a imunidade humoral e imunidade celular (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012).

A imunidade humoral é mediada por anticorpos e sua função fisiológica é a defesa contra microrganismos extracelulares e toxinas microbianas. Sendo seu principal efetor o linfócito proveniente da medula óssea, o linfócito B (LB) (HIGINO, 2006). Já a imunidade celular tem como função destruir microrganismos localizados em fagócitos ou erradicar as

células infectadas para eliminar os reservatórios de infecção. Essa imunidade é mediada pelos linfócitos derivados do timo, linfócitos T (LT) (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012).

Os portadores da SD apresentam algumas alterações no sistema imunológico que ao longo do tempo vem sendo estudadas para serem melhores compreendidas. Em alguns estudos já foram descritas funções anormais dos linfócitos, deficiência de imunoglobulinas e diminuição da resposta imune dependente de células T, assim como alterações nas células B. No entanto, ainda há divergências sobre quais são os verdadeiros causadores das disfunções imunológicas em pacientes com síndrome de Down (MUSTACCHI; PERES, 2000).

O tema foi escolhido em virtude de ser de suma importância para o aumento da expectativa de vida dos pacientes com síndrome de Down e de representar um assunto de alto impacto na vida desses indivíduos e da sociedade. Além disso, o assunto é pouco abordado, com escassez de trabalhos científicos recentes sobre o tema, e apresenta resultados ainda controversos. Trata-se, portanto, de uma revisão integrativa de artigos que foram publicados nos últimos dez anos sobre as disfunções imunes na síndrome de Down.

Este trabalho de conclusão de curso tem como objetivo avaliar as principais disfunções imunes presentes em pacientes com Síndrome de Down. Com isso, será possível uma melhor abordagem da questão imunológica desses pacientes, reduzindo assim as infecções de repetição tão presentes nessa síndrome e melhorando a qualidade de vida.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 SÍNDROME DE DOWN

O caso mais antigo de Síndrome de Down foi encontrado em registros antropológicos de um crânio que apresentava algumas modificações em sua estrutura, mas somente em 1866 esses casos começaram a serem relatados e documentados. O cientista inglês John Langdon Down foi o pioneiro na descrição dessa síndrome quando iniciou o questionamento do porquê de algumas crianças que mesmo sendo filhas de europeus tinham bastante semelhança com a raça mongólica (TRENTIN; SANTOS, 2009).

Trata-se de um representante da grande raça mongólica. O cabelo não é negro como o dos verdadeiros mongóis, mas de cor castanha, liso e escasso. A face é plana, alargada e desprovida de proeminências. As bochechas são redondas e estendidas lateralmente. Os olhos são situados obliquamente e as comissuras internas dos mesmos distam entre si mais que o normal. A fenda palpebral é muito estreita (...) os lábios são grandes, grossos e com pregas transversais. A língua é comprida, grossa e rugosa. O nariz é pequeno. A pele tem uma tonalidade amarelada e sua elasticidade é escassa (DOWN, 1866).

Apenas em 1959, Lejeune et al., descobriram que a doença era decorrente da trissomia do cromossomo 21, uma alteração genética que cursa com vários e complexos problemas de saúde em seus portadores (NISHIHARA; MASSUDA; LUPIÃNES, 2014).

A Síndrome de Down (SD) ou trissomia do 21 é a desordem genética mais frequente de deficiência intelectual no homem e sua incidência é de aproximadamente um em cada 750 recém-nascidos vivos (KUSTERS et al., 2009). Além disso, compreende cerca de 18% da totalidade de deficientes mentais que são atendidos em instituições especializadas (MARQUES; MARREIRO, 2006).

Existem três tipos citogenéticos encontrados na SD: a trissomia simples, a translocação e o mosaïcismo. A trissomia simples é devido a uma não disjunção cromossômica durante a primeira ou segunda divisão meiótica e ocorre em 92% a 95% dos casos de SD. A translocação corresponde a rearranjos cromossômicos com ganho de material genético e ocorre em 3 a 4% dos casos de SD, podendo ser de ocorrência casual ou herdada de um dos pais; essa translocação frequentemente envolve o cromossomo 21 e o cromossomo 14, mas também pode ocorrer entre os cromossomos 15 e 21, 22 e 21 ou 21 e 21. O mosaïcismo caracteriza-se pela presença de duas linhagens celulares (uma normal com 46 cromossomos e outra trissômica com 47 cromossomos sendo o cromossomo 21 extra livre) e ocorre em 1 a 2% dos casos de SD; esses

indivíduos geralmente apresentam menos anomalias físicas e capacidade intelectual mais elevada do que aqueles com trissomia simples (BERTHOLD et al., 2004).

A criança com Down, desde o nascimento, já apresenta vários problemas de saúde, entre os mais importantes estão: cardiopatias congênitas, déficit auditivo, distúrbios da tireoide, hipotonia, disfunções imunes e maior suscetibilidade a infecções (NISHIHARA; MASSUDA; LUPIÃNES, 2014).

O diagnóstico clínico de SD é feito com base em algumas características físicas que são típicas da síndrome quando identificadas em conjunto (QUADRO 1). Dessa forma, quanto mais características específicas forem encontradas, maior será a certeza do diagnóstico.

O fenótipo da SD se caracteriza principalmente por: pregas palpebrais oblíquas para cima, epicanto (prega cutânea no canto interno do olho), sinófris (união das sobrancelhas), base nasal plana, face aplanada, protusão lingual, palato ogival (alto), orelhas de implantação baixa, pavilhão auricular pequeno, cabelo fino, clinodactilia do 5º dedo da mão (5º dedo curvo), braquidactilia (dedos curtos), afastamento entre o 1º e o 2º dedos do pé, pé plano, prega simiesca (prega palmar única transversa), hipotonia, frouxidão ligamentar, excesso de tecido adiposo no dorso do pescoço, retrognata, diástase (afastamento) dos músculos dos retos abdominais e hérnia umbilical. Nem todas essas características precisam estar presentes para se fazer o diagnóstico clínico de SD. Da mesma forma, a presença isolada de uma dessas características não configura o diagnóstico, visto que 5% da população podem apresentar algum desses sinais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Além dessas características físicas, também existe um conjunto de alterações associadas à SD que exigem bastante atenção dos profissionais de saúde para o reconhecimento desses problemas. Entre eles estão: cardiopatias congênitas; alterações no sistema locomotor, digestório, endócrino, neurológico e hematológico; distúrbios oftalmológicos e auditivos; e problemas ortodônticos (QUADRO 2).

Quadro 1: Diagnóstico clínico da SD baseado nas seguintes características

Exame segmentar		Sinais e sintomas
Cabeça	Olhos	Epicanto, fenda palpebral oblíqua, sinófris
	Nariz	Ponte nasal plana, nariz pequeno
	Boca	Palato alto, hipodontia, protusão lingual
	Forma	Braquicefalia
	Cabelo	Fino, liso e de implantação baixa
	Orelha	Pequena com lobo delicado e de implantação baixa

Pescoço	Tecidos conectivos	Excesso de tecido adiposo no dorso do pescoço, excesso de pele no pescoço
Tórax	Coração	Cardiopatia
Abdome	Parede abdominal	Diástase do músculo reto abdominal
	Cicatriz umbilical	Hérnia Umbilical
Sistema locomotor	Superior	Prega palmar única, clinodactilia do 5º dedo da mão
	Inferior	Distância entre o 1º e 2º dedo do pé
	Tônus	Hipotonia, frouxidão ligamentar
Desenvolvimento global		Déficit pondero-estatural Déficit psicomotor Déficit intelectual

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012 (p. 17)

Quadro 2: Patologias associadas à SD e sua prevalência

Sistema	Patologia	Prevalência
Aparelho da visão	Catarata	15%
	Pseudo-estenose do ducto lacrimal	85%
	Vício de refração	50%
Aparelho auditivo	Perda auditiva	75%
	Otite de repetição	50-75%
Sistema cardiovascular	CIA CIV DSAV	40-50%
Sistema digestório	Atresia de esôfago	12%
	Estenose/ atresia de duodeno	12%
	Megacólon aganglionar/ Doença de Hirschsprung	1%
	Doença celíaca	5%
Sistema nervoso	Síndrome de West	1-13%
	Autismo	1%
Sistema endócrino	Hipotireoidismo	4-18%
Sistema locomotor	Subluxação cervical sem lesão	14%
	Subluxação cervical com lesão medular	1-2%
	Luxação de quadril	6%
	Instabilidade das articulações em algum grau	100%
Sistema hematológico	Leucemia	1%
	Anemia	3%

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012 (p. 18)

A mortalidade e a morbidade desses indivíduos eram muito altas em virtude dos vários aspectos já descritos que englobam essa síndrome. No entanto, com o maior conhecimento

sobre todas essas complicações da Síndrome de Down, nas últimas décadas a expectativa de vida dessas pessoas mais que dobrou (NISHIHARA; MASSUDA; LUPIÃNES, 2014).

Os portadores da Síndrome de Down necessitam ser acompanhados de forma regular ambulatorialmente devido à grande morbidade clínico e cirúrgica. As principais causas de mortalidade no início da vida são as cardiopatias congênitas e as infecções respiratórias. No entanto, nota-se um aumento da expectativa de vida desses pacientes, podendo até mesmo ultrapassar os 60 anos. Isso foi possível devido a evolução da medicina, principalmente, em relação as intervenções cirúrgicas cardíacas (HIGINO, 2006).

2.2 SISTEMA IMUNOLÓGICO

As funções imunológicas são divididas de forma conceitual em resposta imune inata e adaptativa. A resposta imune inata é a primeira linha de ação que nosso organismo tem para responder quando ocorre o contato com algum antígeno. Isso justifica o nome atribuído a essa resposta, já que o que o termo inato significa aquilo que nasce com o indivíduo. É constituída por barreiras (mecânicas, químicas e biológicas), células especializadas e moléculas solúveis que independem do contato anterior com agentes agressores ou com imunógenos e não se altera após o contato. As principais células responsáveis pela imunidade inata são os macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e Natural Killer (NK). Quanto aos mecanismos envolvidos nesse tipo de imunidade é possível citar: liberação de mediadores inflamatórios, fagocitose, ativação das proteínas do sistema complemento, assim como a produção de proteínas de fase aguda a partir das citocinas (CRUVINEL et al., 2010).

Já a resposta imune adaptativa é a segunda linha de ação que o organismo tem para responder a invasão de um antígeno. Também podendo ser chamada de resposta imune adquirida ou específica. Essa resposta depende da ativação de células especializadas conhecidas por linfócitos e das moléculas solúveis que são produzidas por eles, como pode ser observado no quadro 3 (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012).

Quadro 3: Características da imunidade natural e adquirida

Características	Imunidade inata	Imunidade adquirida
Especificidade	Para estruturas compartilhadas por grupos de micróbios relacionados	Para antígenos de micróbios e para antígenos não-microbianos

Diversidade	Limitada; codificada pela linhagem germinal	Muito grande; receptores são produzidos pela recombinação somática de segmentos genéticos
Memória	Nenhuma	Sim
Componente	Imunidade inata	Imunidade adquirida
Células	Fagócitos (células dendríticas, macrófagos e neutrófilos) Células natural-Killer (NK) Mastócitos, basófilos e eosinófilos	Linfócitos T, B e NK/T Células dendríticas ou apresentadoras de antígenos (APCs)
Moléculas solúveis	Complemento Proteínas de fase aguda Citocinas Quimiocinas	Anticorpos Citocinas Quimiocinas

Fonte: ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012 (p. 5)

As características da resposta adquirida são bem diferentes da resposta inata, sendo as principais: memória, respostas especializadas, especificidade e diversidade nos reconhecimentos, além de tolerância aos componentes do próprio organismo. Como já foi dito anteriormente, os linfócitos são os protagonistas nesse tipo de resposta, mas é necessário citar as células apresentadoras de antígenos (APCs). Essas APCs têm papel fundamental na ativação dos linfócitos, já que elas apresentam os antígenos associados a moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) para os linfócitos T (LT) (CRUVINEL et al., 2010).

O sistema imunológico é composto pela imunidade humoral e imunidade celular, ambas fazem parte da resposta imune adquirida. A imunidade humoral é mediada por anticorpo e sua função fisiológica é a proteção contra microrganismos extracelulares e toxinas microbianas. Sendo seu principal efetor o linfócito proveniente da medula óssea, o linfócito B (LB). Já a imunidade celular tem como função erradicar os microrganismos que infectam e vivem dentro das células. Nessa imunidade o principal efetor é o linfócito derivado do timo, linfócito T (HIGINO, 2006).

Células tronco pluripotentes da medula óssea dão origem às células progenitoras mieloides e linfoides. Os progenitores linfoides, por sua vez, dão origem aos linfócitos T, B e células NK. As células que vão se diferenciar em linfócitos T (LT) deixam a medula óssea e migram para o timo, onde ocorre todo o processo de seleção e maturação. Apenas os linfócitos T maduros deixam o timo e caem na circulação. As células, que vão se diferenciar em linfócitos B (LB), permanecem na medula óssea e, ao final de sua maturação, deixam a medula e entram na circulação, migrando para os órgãos linfoides secundários (JÚNIOR et al., 2010).

2.2.1 IMUNIDADE INATA E SEUS COMPONENTES

Como já foi ressaltado anteriormente, as principais células responsáveis pela imunidade inata são as células dendríticas, macrófagos, neutrófilos e Natural Killer (NK). As células dendríticas (CDs) são consideradas uma ligação entre a imunidade inata e a adaptativa/adquirida, já que elas são atraídas e ativadas por componentes da resposta inata e depois possibilitam a sensibilização de LT da resposta adaptativa. São células especializadas na captura e apresentação de antígenos para os linfócitos; localizam-se em tecidos periféricos onde conseguem capturar os antígenos para então serem ativadas e migrarem para os linfonodos. As CDs imaturas são mais competentes na captura dos antígenos, já as maduras na apresentação desses aos LT. As CDs mantêm o antígeno nos órgãos linfóides por períodos extensos, isso provavelmente colabora para a memória imunológica. Elas também são capazes de liderar a migração de outras células imunes no interior dos linfonodos com o auxílio da secreção de quimiocinas. Além disso, como já foi citado as CDs promovem uma ponte entre resposta inata e adquirida regulando a diferenciação, maturação e a função dos LTs. Tendo em vista isso, é possível afirmar que elas têm um papel importantíssimo no início e na organização da resposta imune adquirida/adaptativa (CRUVINEL et al., 2010).

O neutrófilo é o tipo leucocitário em maior quantidade e compõe a principal barreira do sistema imune inato contra microrganismos apresentando um curto período de vida, cerca de 8 a 12 horas na circulação sanguínea, antes de migrarem para o tecido. Estão entre as primeiras células do sistema imunológico a migrar dos vasos para os tecidos sendo atraídos por quimiocinas, como a interleucina 8 e ativados por diversos estímulos, como proteínas do sistema complemento, imunocomplexos, quimiocinas e citocinas. Após o encontro e reconhecimento do microrganismo, ocorre a ligação por meio de receptores e o neutrófilo inicia a fagocitose por extensão de pseudópodes. Essas células podem sofrer degranulação liberando três classes de grânulos no meio extracelular: grânulos primários ou azurófilos possuem em sua composição mediadores como a fosfatase ácida, elastase neutrofílica, colagenase, mieloperoxidase, lisozima e proteínas catiônicas que aumentam a permeabilidade bacteriana; grânulos secundários como a lisozima, fosfatase alcalina, colagenase tipo IV e lactoferrina; grânulos terciários como as catepsinas e gelatinases (SILVA, 2015).

Os macrófagos são originados a partir dos monócitos. Agem na fagocitose semelhantemente aos neutrófilos, no entanto os macrófagos podem continuar nos tecidos por meses atuando como sentinelas do sistema imune. Além disso, eles também processam e apresentam antígenos através de moléculas de MHC, estimulando a resposta mediada por LT.

Foi proposta a divisão em três subtipos de macrófagos: macrófagos ativados são aqueles com atividade microbicida e tumoricida que atuam secretando citocina e mediadores pró-inflamatórios e apresentando antígenos aos LT; macrófagos de reparo tecidual são ativados por interleucina 4 e agem estimulando fibroblastos; macrófagos reguladores exercem função de regulação por meio da liberação de interleucina 10 (CRUVINEL et al., 2010).

As células Natural Killer (NK) são uma linha de defesa mais inespecífica sendo importantes na vigilância imunológica e correspondendo a cerca de 10 a 20% dos linfócitos circulantes (JOBIM, 2008). Atuam identificando e promovendo a lise de células alvo que estejam infectadas por bactérias, vírus e protozoários e células tumorais. Embora essas células tenham sido nomeadas por sua capacidade de matar células, elas também são capazes de produzir algumas citocinas que agem recrutando e estimulando outras células do sistema imunológico, como neutrófilos e macrófagos e células dendríticas e linfócitos, respectivamente. As interleucinas 12 e 15 são responsáveis pela ativação e disseminação das células NK. Após serem ativadas, as NK promovem a lise de células que estejam infectadas e células tumorais e secretam citocinas pró-inflamatórias. As células NK, por fim, desencadeiam morte celular por apoptose através de enzimas denominadas perforinas e granzimas que agem na criação de poros na membrana celular da célula alvo e na penetração de célula alvo, respectivamente (PATAH, 2016). As outras células que compõem a resposta imune inata são os mastócitos, basófilos e eosinófilos, mas que aparentemente não sofrem mudanças quando comparadas em pacientes normais e pacientes com SD.

2.2.2 IMUNIDADE ADAPTATIVA E SEUS COMPONENTES

O sistema imunológico deve ter a capacidade de gerar respostas imunes contra todo e qualquer tipo de patógeno que o indivíduo entre em contato durante a vida. Isso é possível pela existência dos linfócitos que possuem receptores de antígenos (Ag) em sua superfície que reconhecem e ligam os antígenos. Esses linfócitos são considerados virgens quando ainda não foram ativados pelo antígeno. Quando eles encontram seu antígeno, são então ativados e diferenciam-se em linfócitos efetores. Como já foi citado, existem dois tipos de linfócitos que estão envolvidos da imunidade adaptativa: linfócitos B ou células B e linfócitos T ou células T (MURPHY, 2014).

Os linfócitos B são responsáveis pela imunidade humoral. O receptor de antígeno de células B ou receptor de células B (BCR) se liga ao antígeno, ativa essa célula B e então o linfócito B prolifera e diferencia-se em plasmócitos. Assim, o antígeno que ativou a célula B

torna-se alvo dos anticorpos produzidos por essa célula. Essas moléculas de anticorpos são chamadas de imunoglobulinas (Igs) e os BCR são também chamados de imunoglobulina de membrana ou de superfície (MURPHY, 2014). Além disso, os linfócitos B funcionam como células apresentadoras de antígeno após englobar e processar o antígeno que está ligado ao BCR. Alguns peptídeos são gerados por esse processamento do antígeno e depois são expressos na membrana celular dos LB juntamente com as moléculas do MHC classe II para então serem apresentados aos linfócitos T auxiliares/LTCD4+. Toda essa interação entre peptídeo, MHC e, agora, receptor de células T (TCR) promovem a expansão clonal dos LT e produção de citocinas que estimulam o crescimento e diferenciação dos LB. Esses antígenos peptídicos que requerem a ajuda dos LT auxiliares são denominados antígenos T dependentes; no entanto, existem antígenos não proteicos que não precisam da ajuda dos LT e são por isso denominados antígenos T independentes (JUNIOR et al., 2010).

Segundo Junior (2010, p. 556), quanto às características da resposta T dependente, já foi visto que “a resposta humoral frente a Ag proteicos requer o reconhecimento desse Ag pelos LT auxiliares e sua cooperação com os LB antígeno-específicos, estimulando a expansão clonal dos LB, a mudança de classe, a maturação de afinidade e a diferenciação em LB de memória”. Os LT expressam na sua superfície moléculas CD40-L e CD28 que se ligam a moléculas CD40 e B7, respectivamente. Essa ligação promove a liberação de estímulos e induz a produção de inúmeras citocinas. Quanto aos antígenos T independentes, é possível afirmar que eles são capazes de estimular a produção de anticorpos até mesmo na ausência de LT. Já que, geralmente, não há ativação de LT, não serão produzidas as citocinas que seriam necessárias para todas aquelas ações citadas na resposta T dependente: mudança de classe de imunoglobulinas, maturação de afinidade ou formação de células de memória (JUNIOR et al., 2010).

O linfócito T é o principal efetor da imunidade celular. O receptor de antígeno de células T ou receptor de células T (TCR) se liga ao antígeno, ativa essa célula T e então o linfócito T multiplica e diferencia-se em um dos tipos de linfócitos T efetores (MURPHY, 2014). Segundo Junior (2010, p. 560), existem vários subtipos de LT efetores sendo que “(...) os dois principais subtipos são os auxiliares (Th) e os citotóxicos, que apresentam um receptor TCR $\alpha\beta$ e as moléculas correceptoras, CD4 ou CD8, respectivamente”.

Os LT CD4 têm por função organizar outras células da resposta imune produzindo sinais adicionais que influenciam o comportamento e a atividade dessas células. Atuam fornecendo sinais para os LB estimulados por antígenos que influenciam na produção de

anticorpos e para os macrófagos possibilitando que sejam mais eficientes na eliminação dos patógenos (MURPHY, 2014).

Os LT CD8 identificam antígenos intracitoplasmáticos que são apresentados por moléculas do MHC classe I. Após isso ocorre a proliferação dos LT CD8 e, assim, em um próximo encontro com esse antígeno específico poderá eliminá-lo por citotoxicidade. Esses linfócitos são responsáveis, principalmente, pelas respostas antivirais, mas também agem na atividade antitumoral. Os LT CD8 causam a morte celular programada da célula alvo, principalmente, através ação de perforinas e granzimas. Tanto o LT CD4 como o CD8 apresentam papel importante no controle de patógenos intracelulares (JUNIOR et al., 2010).

Os LT $\gamma\delta$ são linfócitos periféricos encontrados nas primeiras linhas de defesa. Tem como funções: a defesa precoce contra microrganismos localizados nos tecidos epiteliais; vigilância contra células que passaram por danos no DNA ou que tenham sido infectadas e eliminação destas; e produção de citocinas que auxiliaram nas respostas adaptativas tardias. Esses LT $\gamma\delta$ representam uma ponte entre a resposta imune inata e a adaptativa (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012).

Os LT reguladores suprimem a atividade de outros linfócitos, auxiliam na manutenção da autotolerância imunológica e no controle das respostas autoimunes (MURPHY, 2014).

Durante o desenvolvimento de uma resposta imunológica produzida após doença ou vacinação, algumas células B e T que foram ativadas pelo antígeno acabam sendo diferenciadas em células de memória. Essa memória será composta por linfócitos responsáveis pela imunidade de longa duração e que irão rapidamente diferenciar-se em células efetoras quando forem novamente expostos a seu antígeno específico (MURPHY, 2014).

2.3 IMUNODEFICIÊNCIAS

Alguns autores sugerem a associação da síndrome de Down com imunodeficiências primárias. As imunodeficiências primárias (IDP) são produzidas devido um defeito intrínseco do sistema imunológico. Elas podem envolver todos os elementos das respostas imunes, da imunidade inata até a imunidade adaptativa, diferenciação celular e função efetora e de regulação (LONGO et al., 2013). As IDPs são pouco frequentes, variando de 1:300 a 1:700 para o tipo mais comum que é a deficiência de IgA, até 1:500000 como é o caso da imunodeficiência combinada severa (ROJAS et al., 2016).

Quanto a classificação das imunodeficiências primárias estão as deficiências do sistema imune inato, deficiências do sistema imune adaptativo e defeitos regulatórios.

Quadro 4: Classificação das doenças na imunodeficiência primária

Deficiências do sistema imune inato
- Células fagocíticas
Produção comprometida: neutropenia congênita severa
Asplenia: insuficiência primária do desenvolvimento do baço
Adesão comprometida: deficiência de adesão do leucócito
Atividade citocida comprometida: doença granulomatosa crônica
- Receptores e transdução de sinal da imunidade inata
Defeitos da sinalização do receptor Toll-like
Susceptibilidade mendeliana à doença microbiana
- Deficiências do complemento
Vias clássica, alternativa e da lectina
Fase lítica
Deficiências do sistema imune adaptativo
- Linfócitos T
Desenvolvimento comprometido: Imunodeficiência combinadas severas, Síndrome de DiGeorge
Comprometimento da sobrevivência, migração e função: Imunodeficiências combinadas severas, Síndrome de Hiper-IgE, Deficiência do ligante CD40, Síndrome de Wiskott-Aldrich, Ataxia-telangectasia e outras deficiências do reparo de DNA
- Linfócitos B
Desenvolvimento comprometido: Agamaglobulinemia LX e AR
Função comprometida: Síndrome de Hiper-IgM, Imunodeficiência comum variável e Deficiência de IgA
Defeitos regulatórios
Imunidade inata: Síndromes auto inflamatórias e Colite severa
Imunidade adaptativa: Linfo-histiocitose hemofagocítica, Síndrome de linfoproliferação autoimune, Doenças inflamatórias e autoimunes
Fonte: LONGO et al., 2013 (p. 2696)

O sintoma mais frequente que sugere o diagnóstico de uma IDP é a existência de infecções recorrentes. Nos pacientes com SD é possível observar uma susceptibilidade a infecções, autoimunidade e risco de malignidade, devido a isso ocorre a associação com IDP. Já a imunodeficiência secundária ou adquirida aparece como uma consequência de algum processo patológico que secundariamente afeta a resposta imune. Como causa da imunodeficiência secundária estão: transtornos inflamatórios, principalmente crônicos, como os que são causados por infecções por bactérias e retrovírus; doenças autoimunes; prematuridade; perda de proteínas, como na síndrome nefrótica e em queimaduras graves; doenças crônicas, como diabetes; agentes imunossupressores e radiação (ROJAS et al., 2016).

2.4 ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS NA SÍNDROME DE DOWN

Além das alterações morfológicas típicas da Síndrome de Down, que já foram citadas, os portadores possuem uma alta taxa de morbimortalidade por doenças infecciosas, principalmente, infecções respiratórias que ocorrem 62 vezes mais em indivíduos com SD. Também tem sido observada uma maior tendência a malignizações sendo representada pela leucemia que incide 20 vezes mais em portadores de SD. Além disso, doenças autoimunes são bem frequentes nesses pacientes (MUSTACCHI; PERES, 2000).

Essa maior incidência de infecções, aumento da frequência de malignizações e doenças autoimunes indicam que podem existir alterações na vigilância do sistema imune e, portanto, alguma resposta imune modificada. Segundo Burns (2000), “tem sido relatadas anormalidades nos compartimentos celular, humoral e fagocítico”.

Antigamente acreditava-se que na Síndrome de Down ocorria um envelhecimento precoce de todo o organismo, e assim, as patologias relacionadas com o sistema imunológico vinham sendo avaliadas neste contexto. No entanto, estudos mais recentes revelaram que a deficiência no sistema imune já existe desde a sua formação e não decorre apenas desse envelhecimento precoce que foi proposto (NISHIHARA; MASSUDA; LUPIAÑES, 2014).

Outro parâmetro que vem sendo estudado é a deficiência de zinco (Zn). Esse elemento é de grande importância na composição da enzima cobre-zinco superóxido dismutase-1 (CuZnSOD-1) que age convertendo superóxidos em peróxido de hidrogênio, sendo que essa enzima é codificada por um gene que se encontra no cromossomo 21. Como a SD tem uma carga genética extra, esses indivíduos possuem níveis bastante elevados de CuZnSOD-1 quando comparados a grupos controles. Esses níveis elevados dessa enzima promovem uma grande redução de superóxidos nos polimorfonucleares em pacientes portadores da trissomia do 21, isso acaba afetando a capacidade lítica dessas células e deixando esses indivíduos mais susceptíveis a infecções (MUSTACCHI; PERES, 2000). Outra forma do Zn atuar no sistema imunológico é por meio da regulação de linfócitos T, através de mecanismos que ainda não foram totalmente esclarecidos, mas que sem dúvida o déficit desse elemento acaba promovendo um desequilíbrio na relação dos linfócitos Th1 e Th2 devido uma diminuição da atividade hormonal do timo (MUÑOZ-LOPEZ; CORRETGER, 2015).

3 METODOLOGIA

3.1 TIPO DE ESTUDO

A revisão integrativa foi o método de estudo escolhido, já que esse método permite uma análise abrangente sobre uma temática específica. Assim, foi possível identificar, analisar e sintetizar resultados de estudos diferentes que abordavam o mesmo assunto (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

3.2 CRITÉRIOS PARA A REALIZAÇÃO DA REVISÃO INTEGRATIVA

A revisão integrativa representa a mais ampla abordagem metodológica em relação às revisões. Esse tipo de trabalho permite a inclusão de estudos experimentais e não-experimentais, combina dados da literatura teórica e empírica e incorpora várias finalidades (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010). A aplicação de diversas fontes na revisão integrativa faz com que seja necessário a sistematização do estudo em etapas, de modo a reduzir a ocorrência de erros.

A revisão integrativa é dividida em seis etapas: identificação do tema e definição da pergunta norteadora; busca ou amostragem na literatura com escolha de critérios de inclusão e exclusão para a seleção da amostra; identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados; categorização dos estudos e definição das informações que serão extraídas; análise e interpretação dos resultados; apresentação da revisão (TAVARES et al, 2017).

Etapa 1: Elaboração da pergunta norteadora

Segundo Souza (2010), “a definição da pergunta norteadora é a fase mais importante da revisão, pois determina quais serão os estudos incluídos, os meios adotados para a identificação e as informações coletadas de cada estudo selecionado”. Essa etapa é essencial para a condução de uma revisão integrativa bem produzida. O assunto deve ser escolhido de forma clara e específica, para que assim a questão da pesquisa seja bem delimitada pelo pesquisador e os descritores possam ser mais facilmente identificados durante a busca dos artigos (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Através da busca de um tema que trouxesse alguma repercussão na prática clínica, na melhora da qualidade de vida dos portadores de Síndrome de Down e em um manejo mais

adequado das problemáticas que essa síndrome envolve, foi formulada a seguinte pergunta: Quais as principais disfunções imunológicas em portadores de Síndrome de Down?

Etapa 2: Busca ou amostragem na literatura

A pesquisa foi realizada nos seguintes bancos de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Internacional Medical Published – servisse of the U.S National Library of Medicine (PubMed) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Os descritores utilizados foram: immunological dysfunction, Down syndrome e immune.

Os critérios de inclusão foram: publicações no período de 2008 a 2018, com resumos e textos completos disponíveis nas bases de dados utilizadas, com referência as alterações imunológicas em pessoas com Síndrome de Down.

Na base internacional PubMed foram realizadas duas buscas. Na primeira, foram aplicados filtros como: free full text, text published in the last 10 years, humans e utilizou-se os seguintes descritores: immunological dysfunction, obtendo-se 888 artigos, mas nenhum foi selecionado, já que abordavam apenas disfunções imunológicas que não tinham associação com a síndrome de Down. Na segunda busca, com os mesmos filtros, as palavras utilizadas foram: Down syndrome and immune. Obteve-se 169 artigos, destes apenas 7 foram selecionados, pois o restante abordava a síndrome de Down em outros aspectos que não fosse o imunológico.

No LILACS, foram usados os descritores Down syndrome and immune sendo encontrados 57 artigos, destes 4 foram selecionados; os demais envolviam assuntos, como: enfermidades periodontais na SD, doenças autoimunes, HIV, doença celíaca, rastreamento bioquímico da SD, hidropsia fetal, rastreamento de SD durante pré-natal e vários outros que não eram necessários para essa revisão integrativa.

Na base de dados da SciELO foram realizadas duas buscas. Na primeira, foi aplicado filtro para os últimos dez anos e utilizados os descritores Down syndrome, sendo encontrados 454 artigos, destes nenhum foi selecionado porque discursavam sobre a SD de uma forma bastante ampla, não abordando em nenhum momento os aspectos imunológicos da síndrome. Na segunda pesquisa, com o mesmo filtro, as palavras utilizadas foram: Down syndrome AND immune, sendo encontrados 11 artigos, destes apenas 1 foi selecionado, pois os outros falavam sobre assuntos aleatórios e não associavam síndrome de Down e disfunções imunes.

Etapa 3: Identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados

Após avaliação dos títulos e resumos dos artigos encontrados, foram obtidos 7 artigos no PubMed, 4 artigos no LILACS e 1 artigo no SciELO. Nesta fase, foi realizada a leitura detalhada desses artigos, para avaliar se estavam compatíveis com o perfil do trabalho proposto. Assim, apenas 9 artigos foram selecionados, sendo 5 provenientes do PubMed e 4 do LILACS. Dois artigos do PubMed foram excluídos da revisão por abordar mais a questão da autoimunidade na síndrome de Down e um do SciELO foi excluído por falar sobre o zinco sem associa-lo às disfunções imunes da SD.

Etapa 4: Categorização dos estudos

Nessa etapa, o objetivo é categorizar e estruturar todas as informações de todos os artigos que foram selecionados na etapa anterior. Para extrair esses dados, faz-se necessária a utilização de ferramentas apropriadas e previamente elaboradas que sejam capazes de garantir que os dados mais importantes sejam removidos. Além disso, visa-se também reduzir o risco de erros durante a avaliação dos artigos, promover exatidão na análise das informações e ser uma forma de registro (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010). Para isso, é necessário que seja utilizada uma forma que proporcione a análise de cada um dos artigos que serão utilizados no trabalho (ANEXO 1), levando em consideração os níveis metodológicos e os resultados das pesquisas (URSI, 2005).

Nesse estudo, foi utilizado uma matriz de síntese para os artigos incluídos na revisão, de forma que fosse possível obter um estudo completo, levando em conta o título do artigo, os autores, o tipo da publicação, o ano da publicação, o periódico em que foi publicado, os detalhes metodológicos e amostrais, a intervenção estudada, os resultados e as conclusões obtidas (Apêndice 1 e 2).

Etapa 5: Análise e interpretação dos resultados

Nessa etapa, foi realizada uma análise minuciosa e crítica das informações contidas em cada um dos artigos incluídos no trabalho. Depois disso, foram observadas as informações concordantes e discordantes para que fosse feita uma confrontação das informações e, assim, chegar o mais próximo possível da resposta à pergunta norteadora da pesquisa.

Etapa 6: Apresentação da síntese do conhecimento

Esta etapa consiste na produção do documento que deve abordar toda a descrição das etapas percorridas pelo autor da revisão e os principais resultados encontrados durante a análise dos artigos incluídos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 CARACTERIZAÇÃO DOS ARTIGOS SELECIONADOS

Foram analisados nove artigos originais nessa revisão, após terem atendidos aos critérios de inclusão previamente estabelecidos. O quadro a seguir disponibiliza a caracterização dos estudos selecionados.

Quadro 5: Caracterização dos estudos incluídos na revisão. João Pessoa, PB, Brasil, 2018.

Estudo	Autor/ano	Título	Tipo de estudo	Nível de evidência	Revista
01	ROJAS et al/ 2016	<i>Inmunodeficiencias y síndrome de Down</i>	Revisão sistemática	I	Ciências Médicas de Pinar del Río
02	FILHO et al/ 2015	<i>Avaliação da migração de neutrófilos e da frequência relativa de linfócitos CD4+/CD8+ em crianças com síndrome de Down e controles</i>	Caso-controle	III	Scientia Medica
03	MUÑOZ-LOPEZ et al/ 2015	<i>Síndrome de Down: valoración de la inmunidad</i>	Caso-controle	III	Médica Internacional sobre el Síndrome de Down
04	NISIHARA et al/ 2014	<i>Aspectos imunológicos da Síndrome de Down</i>	Revisão sistemática	I	Sociedade Brasileira de Clínica Médica
05	VALENTINI et al/ 2015	<i>Generation of switched memory B cells in response to vaccination in Down syndrome children and their siblings</i>	Caso-controle	III	Vaccine
06	JOSHI et al/ 2011	<i>Immune evaluation and vaccine responses in Down syndrome: Evidence of immunodeficiency?</i>	Caso-controle	III	Vaccine
07	KUSTERS et al/ 2009	<i>Intrinsic defect of the immune system in</i>	Revisão sistemática	I	The Journal of

		<i>children with Down syndrome: a review</i>			Translational Immunology
08	RAM et al/ 2011	<i>Infections and immunodeficiency in Down syndrome</i>	Revisão sistemática	I	The Journal of Translational Immunology
09	CARSETTI et al/ 2015	<i>Reduced numbers of switched memory B cells with high terminal differentiation potential in Down syndrome</i>	Caso-controle	III	European Journal of Immunology

Periódicos relacionados à área da imunologia se destacaram na temática do trabalho em questão, sendo eles: European Journal of Immunology, The Journal of Translational Immunology e Vaccine. Quanto as datas das publicações, um artigo foi publicado em 2009, dois em 2011, um em 2014, quatro em 2015 e um em 2016. Quanto ao idioma encontrado, dois foram publicados em espanhol, dois em português e cinco em inglês.

Em se tratando do delineamento metodológico dos estudos incluídos na revisão, cinco (55,6%) correspondiam à estudo caso-controle e quatro (44,4%) revisão sistemática. Em relação ao nível de evidência, 4 estudos apresentavam nível de evidência I e cinco apresentavam nível de evidência III, conforme a classificação proposta pela Oxford Centre for Evidence-based Medicine.

4.2 AVALIAÇÃO E SÍNTESE DOS RESULTADOS DOS ARTIGOS SELECIONADOS

Quadro 6: Distribuição dos artigos quanto aos objetivos, o delineamento metodológico, o tamanho da amostra e os principais desfechos. João Pessoa, PB, Brasil, 2018.

Nº do estudo	Objetivos	Coleta de dados	Desfecho
01	Descrever as imunodeficiências mais frequentes associadas à síndrome de Down e equipar especialistas com uma ferramenta importante para o tratamento e	- Coleta foi realizada através da pesquisa bibliográfica em bases de dados médicas.	- SD relaciona-se a imunodeficiência primária não monogênica com disfunção tímica e tendência à autoimunidade, associada a múltiplos defeitos anatômicos e uma ampla variedade de condições imunológicas, comparável às imunodeficiências combinadas. - As anormalidades imunológicas descritas são a linfopenia, diminuição das células T <i>naive</i> , possivelmente

	acompanhamento desses pacientes.		secundária à involução prematura do timo. Também possuem um déficit na resposta de anticorpos com deficiências de IgG. - As células fagocíticas reduziram a quimiotaxia, a fagocitose e a capacidade de matar bactérias. - Deficiência dos níveis plasmáticos de Zn.
02	Avaliar a migração de neutrófilos e a frequência relativa de linfócitos CD4+/CD8+ em crianças com síndrome de Down e controles saudáveis.	- N= 19 pacientes (13 com SD e 6 controles) com idades entre três e treze anos. - Foram realizadas coletas de sangue dos pacientes, separação de monócitos e neutrófilos e depois avaliada a quimiotaxia desses neutrófilos.	- Em relação à capacidade de migração dos neutrófilos dos pacientes com SD em comparação com o grupo controle, não foram observadas alterações significativas. - Crianças portadoras de SD demonstraram valores reduzidos de linfócitos CD4+ e um percentual aumentado de CD8+ quando comparadas com as crianças controles.
03	Avaliar os níveis sanguíneos de imunoglobulinas IgG, IgA e IgM, de linfócitos T4 e T8 (também denominados CD4 e CD8) e de zinco, que estão relacionados com a resposta imunitária e determinar as porcentagens que estão fora dos valores normais.	- N= 433 pacientes entre 8 meses e 18 anos com SD e 211 pacientes da mesma faixa etária sem SD. Dos pacientes com SD foi avaliado IgG total, IgG2 e IgG4, e também IgG1 e IgG3. Em 30 casos, os linfócitos CD4 e CD8 e a proporção entre eles foram avaliados e em 85 casos os níveis séricos de zinco. - Os valores de IgG total, IgA e IgM foram comparados com as outras 211 crianças sem SD.	- A diferença é significativa para a IgG ($p < 0,01$), não é para IgA ($p \geq 0,05$) e é muito significativa para a IgM ($p < 0,001$). Mesmo assim, a IgG mostra uma porcentagem menor de casos com números aumentados em pacientes, enquanto há um número maior de diminuições. - Para IgA não há diferenças importantes. No entanto, para IgM há uma diferença marcante da diminuição de valores com um pequeno número de casos com valores aumentados. - As subclasses de IgG mostram uma diminuição notável no valor normal, em IgG4 (44,7%) e, em menor grau, IgG2 (29,7%), enquanto os aumentos mais notáveis correspondem a IgG1 (30,9%) e IgG3 (29%). - Quanto as subpopulações de linfócitos TCD4 e TCD8, a maior parte delas são com valores dentro dos limites normais (43,3 e 56,6, respectivamente), enquanto os valores aumentados são semelhantes (33,3 e 36,6) e a diminuição de T4 é maior (23,3 versus 66,6). - Os níveis séricos de zinco são normais em 89,5% dos casos,

			aumentados em 4,7% e diminuídos em 5,8%.
04	Rever os principais problemas de saúde relacionados ao sistema imunológico do paciente com síndrome de Down, bem como atualizar os profissionais de saúde sobre os novos conhecimentos da SD.	- Foram consultadas bases de dados para a busca de artigos sobre a resposta imunológica do paciente com síndrome de Down.	- Evidenciou-se anatomia tímica anormal e baixa contagem de linfócitos Trec em pessoas com SD. - Diminuição do número de células B e T <i>naive</i> a partir do nascimento, menor expansão e proliferação das células de memória que, em conjunto, levam a um déficit da função linfocitária. - Encontrou-se casos de deficiência de IgG2, com número diminuídos de linfócitos CD4+ e com redução de atividade das células NK. - Resposta imune adaptativa a antígenos das vacinas é dificultada em pessoas com SD.
05	Investigar a capacidade de crianças com síndrome de Down de gerar células B de memória específica em resposta a vacinação.	- N= 30 crianças (15 com SD e 15 controles) pareados por idade e sexo. - Para minimizar as variáveis causadas pela exposição ambiental a patógenos e fatores genéticos diferentes da trissomia 21, os irmãos de crianças com SD foram recrutados como controles. - Todos os pacientes foram submetidos a punção venosa (5mL de sangue) para avaliação imunológica basal (contagem de células, concentração de IgA, IgG e IgM, IgA salivar, subpopulações de linfócitos T e B) e títulos basais de influenza e anticorpos pneumocócicos.	- As crianças com SD têm números normais de todas as populações de células T, exceto as células T CD4+ naive que são significativamente reduzidas, para aproximadamente 70% dos números controles. - Crianças com SD têm uma grande redução das células B totais, virgens de maturidade e transitórias. - O pool de memória é o mais drasticamente afetado, já que as crianças com SD têm 1/4 das células B de memória de seus irmãos. - A imunoglobulina sérica é normal, com exceção da IgM que é cerca de 40% menor do que nos controles. - A IgA na saliva está presente em quantidades normais.
06	Realizar uma avaliação imunológica abrangente em	- N= 24 indivíduos (12 com SD e 12 sem SD) entre 2 e 18 anos.	- Crianças com SD tiveram menor potência tímica e função quando comparada com os controles.

	pacientes com síndrome de Down e em um grupo de indivíduos de referência e avaliar a resposta imune a duas vacinas nesses pacientes.		<ul style="list-style-type: none"> - Os níveis séricos de IgG foram maiores nos casos do que nos controles (P= 0,02), mas ambos estavam dentro da faixa de normalidade para a idade. - A porcentagem de células TCD3 foi menor nos casos do que nos controles (P= 0,023). - A contagem de células CD19 e a porcentagem de células B foram menores nos controles (P< 0,001 e 0,006, respectivamente). - A contagem absoluta de células T CD4 foi menor nos casos (P= 0,019) e CD8 foi maior nos casos (P= 0,002). - As contagens de Trec também foram significativamente menores em pacientes com SD, embora os resultados de ambos os grupos estivessem dentro do intervalo de referência (P< 0,006).
07	Verificar através de revisão defeitos intrínsecos presentes no sistema imunológico de crianças com síndrome de Down.	- Coleta foi realizada através da pesquisa bibliográfica em bases de dados médicas.	<ul style="list-style-type: none"> - O timo é menor em indivíduos com SD e tem uma estrutura anormal. - Notou-se redução das células TCD4+ e um número de células Trec significativamente menor em crianças com SD em comparação com crianças saudáveis. - Linfocitopenia B profunda na SD. - Verificou-se uma considerável hipergamaglobulinemia de IgG e IgA após os 5 anos, com altos níveis de IgG1 e IgG3 e baixos níveis de IgG2 e IgG4; os valores de IgM são decrescentes na adolescência. - Em relação a imunidade inata, notou-se uma redução das células NK.
08	Avaliar a carga de doenças infecciosas em crianças com síndrome de Down e os mecanismos de imunidade inata e adaptativa defeituosos nessa condição.	- Coleta foi realizada através da pesquisa bibliográfica em bases de dados médicas.	- Contagem de células T leve a moderadamente reduzidas; contagem de células B moderadamente reduzidas; ausência de expansão linfocitária na infância; tamanho do timo é menor que nos controles pareados pela idade; percentuais de células T imaturas de leve a moderadamente reduzidas, com redução correspondente de círculos de excisão de células T (Trecs); diminuição da IgA total e específica

			na saliva e quimiotaxia de neutrófilos diminuídas são alguns dos defeitos imunológicos na SD citados nesse estudo. - Relato de deficiência dos níveis plasmáticos de Zn.
09	Verificar se um defeito de célula B pode ser associado com síndrome de Down através do estudo detalhado do compartimento de células B em crianças com e sem SD.	- N= 19 crianças com SD e 19 sujeitos saudáveis sem SD pareados por idade (entre 6 e 12 anos). Um adicional de 14 foram inscritas para o estudo de células B de memória específica; foram recrutadas em pares, sendo que cada par era composto por dois irmãos (um sem SD e outro com SD).	- Crianças com SD o número absoluto de linfócitos circulantes é significativamente menor que nas crianças controle. - No compartimento de células T, apenas o número de células TCD4+ naive mostrou-se reduzido. - Todas as populações de células B (células <i>naive</i> , transicionais, de memória específica e de memória B) foram significativamente reduzidas em crianças com SD. - Quanto as células B de memória específica, notou-se que quase todos os avaliados apresentaram números reduzidos de células B produtoras de IgG, após vacina conjugada contra pneumococo (P= 0,04).

Conforme afirmado por ROJAS et al (2016), há algum tempo são pesquisadas e estudadas alterações nos parâmetros imunológicos que possam explicar o aumento da frequência e gravidade de infecções em crianças com Down. Essas infecções acometem principalmente as vias respiratórias, isso sugere anormalidades na imunidade adaptativa, mais especificadamente na imunidade humoral.

No entanto, algumas alterações também foram descritas na imunidade inata. KUSTERS et al (2009), RAM et al (2011), NISIHARA et al (2014) e ROJAS et al (2016) referem que o número absoluto de células NK encontra-se diminuído em pacientes com SD; entretanto alguns estudos mais antigos falam sobre um possível aumento dessas células NK no sangue periférico. De acordo com KUSTERS et al (2009), esses estudos que falam sobre haver um aumento das células NK se apoiam na teoria do envelhecimento precoce em pacientes com SD, já que altas porcentagens dessas células são vistas normalmente com o envelhecimento. Em relação a quimiotaxia dos neutrófilos três artigos abordaram essa temática, sendo que FILHO et al (2015) afirmam que a capacidade de migração de neutrófilos de responder a estímulos inflamatórios manteve-se preservada quando comparada a indivíduos sem SD, enquanto RAM et al (2011) e ROJAS et al (2016) relatam existir uma redução significativa na atividade de quimiotaxia dessas células.

Ainda segundo ROJAS et al (2016) crianças com SD possuem um timo menor que as demais crianças, diminuindo assim a porcentagem de células T que expressam receptores de células T e de células T *naive*. Além disso, essas crianças também apresentam uma diminuição dos círculos de excisão de células T (Trecs) que são pequenas moléculas de DNA no núcleo do LT que caracterizam os linfócitos recém-saídos do timo fornecendo uma noção sobre a dinâmica de produção desse órgão linfoide.

Essa informação também foi evidenciada por NISIHARA et al (2014), RAM et al (2011), JOSHI et al (2011) e KUSTERS et al (2009) quando afirmam que a deficiência do sistema imunológico já está presente desde a sua própria formação, ao contrário do que se pensava antigamente, que essa deficiência seria devido ao envelhecimento precoce do organismo de pacientes com SD. Esses autores afirmam que o timo de crianças com SD são menores e com anatomia atípica sugerindo que os linfócitos T sejam o núcleo do problema imunológico na SD. Os quatro estudos citados também concordam com o de ROJAS et al (2016) quando ressaltam que crianças com SD tem diminuição da quantidade de células T que expressam receptores de células T, de células T *naive* e dos círculos de excisão de células T (Trecs) levando a linfopenia leve a moderada. Segundo NISIHARA et al (2014) é provável que tudo isso ocorra devido alguns genes que controlam a divisão e proliferação dos timócitos estarem localizados no cromossomo 21.

No que diz respeito as células TCD4+ todos os artigos dessa presente revisão demonstraram redução significativa em seus níveis. Já em relação as células TCD8+, os estudos de FILHO et al (2015) e JOSHI et al (2011) descreveram um aumento do percentual dessas células, enquanto CARSETTI et al (2015) relatou que os níveis de TCD8+ estariam normais, assim como o de células T de memória.

Outro parâmetro avaliado foi a relação CD4+/CD8+. MUÑOZ-LÓPEZ et al (2015) concluíram que essa taxa foi normal na metade dos casos analisados e com semelhança nas porcentagens de aumento e diminuição nos demais. Já FILHO et al (2015) concluíram que essa taxa foi menor do que 1 em 66,7% dos casos de SD estudados ($p= 0,035$), enquanto nenhuma das crianças do grupo controle apresentaram relação CD4+/CD8+ menor que 1. A causa dessa taxa reduzida pode ser devido ao aumento dos linfócitos CD8+ e redução dos linfócitos CD4+ que já foram citadas anteriormente. Essa diferença foi estatisticamente significativa e pode colaborar para as infecções recorrentes e mais graves nessas crianças com SD. Ainda segundo FILHO et al (2015), essa relação é bastante importante devido ao fato de que uma taxa de CD4+/CD8+ menor que 1 é um dos fatores de risco para imunodeficiências.

Quanto aos linfócitos B, sete dos artigos concordam quanto a sua diminuição em crianças com SD: KUSTERS et al (2009), JOSHI et al (2011), RAM et al (2011), NISHIHARA et al (2014), VALENTINI et al (2015), CARSETTI et al (2015) e ROJAS et al (2016). Os outros dois artigos dessa revisão não abordaram as células B em suas pesquisas. Os artigos citados relatam que a diminuição de células B está presente em todas as suas populações: células *naive*, transicionais, de memória específica e de memória B. Os estudos de RAM et al (2011) e ROJAS et al (2016) ainda relatam que a maior diminuição notada foi no estágio de células B *naive*, enquanto VALENTINI et al (2015) afirma que em seus estudos a população mais drasticamente afetada foi a de células B de memória representando $\frac{1}{4}$ das dos controles.

Também foram avaliadas as imunoglobulinas em oito dos nove artigos revisados. NISHIHARA et al (2014), MUÑOZ-LOPEZ et al (2015), KUSTERS et al (2009) e JOSHI et al (2011) em seus estudos referem que a quantidade de IgG sérica encontra-se aumentada na SD, principalmente, após os 2 anos de idade. KUSTERS et al (2009) e MUÑOZ-LOPEZ et al (2015) avaliaram ainda a quantidade de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4; em ambos os estudos foi notado altos níveis de IgG1 e IgG3 e baixos níveis de IgG2 e IgG4 nos pacientes com SD. Segundo Muñoz-Lopez (2015), esse aumento de IgG pode ser explicado como uma boa resposta frente aos patógenos; IgG1 e IgG3 atuam contra antígenos proteicos (por exemplo, do tétano), enquanto IgG2 e IgG4 tem uma atuação maior contra antígenos polissacarídeos (por exemplo pneumococo). Os déficits dessas classes de IgG que foram citados têm sido relacionados com a maior frequência de infecções recorrentes em pacientes com SD. Em contrapartida, VALENTINI et al (2015), RAM et al (2011), CARSETTI et al (2015) e ROJAS et al (2016) encontraram valores de IgG normais.

Já em relação a IgM os estudos tiveram uma maior divergência. VALENTINI et al (2015), NISHIHARA et al (2014), KUSTERS et al (2009) e MUÑOZ-LOPEZ et al (2015) encontraram valores reduzidos de IgM; no estudo de VALENTINI et al (2015) a IgM foi 40% menor que nos controles. JOSHI et al (2011) relatou níveis de IgM normais em comparação com os controles. Por fim, CARSETTI et al (2015) descreveu um valor de IgM aumentado. Nenhum dos estudos referiu o motivo dessas divergências entre os estudos existentes.

Ainda sobre as imunoglobulinas, avaliou-se também os níveis de IgA. CARSETTI et al (2015), MUÑOZ-LOPEZ et al (2015), NISHIHARA et al (2014), VALENTINI et al (2015), JOSHI et al (2011) detectaram níveis de IgA com valores dentro da normalidade. Já no artigo de KUSTERS et al (2009) foi evidenciado um valor de IgA inicialmente normal e que após os 6 anos começou a reduzir. RAM et al (2011) e ROJAS et al (2016) discordam dos artigos anteriores quanto a IgA, já que referem uma redução drástica da concentração total de IgA na

saliva e de IgA específica para patógenos orais comuns; ambos os artigos colocam em pauta a possibilidade da alta frequência de doenças periodontais na SD ser devido a essa redução da IgA na saliva desses pacientes.

Três dos artigos avaliaram a quantidade de zinco presente no organismo. Como já foi explicado ao longo dessa revisão, o Zn está na composição da enzima CuZnSOD-1 que atua na conversão de superóxidos em peróxidos de hidrogênio. Como em pacientes com SD essa enzima encontra-se bastante elevada, há uma redução dos superóxidos e outros radicais que são responsáveis pela capacidade lítica dos polimorfonucleares. RAM et al (2011), MUÑOZ-LOPEZ et al (2015) e ROJAS et al (2016) descreveram em seus estudos uma deficiência dos níveis plasmáticos de Zn e consequentemente anormalidades imunológicas.

MUÑOZ-LOPEZ et al (2015) afirmam ainda que o zinco também age na regulação de linfócitos T, através de mecanismos que ainda não foram totalmente esclarecidos, mas que sem dúvida o deficit desse elemento promove um desequilíbrio na relação dos linfócitos Th1 e Th2 devido uma diminuição da atividade hormonal do timo. No entanto, já foi evidenciado que a ação do Zn é juntamente com a timulina/fator tímico (um nonapeptídeo com função hormonal produzida pelo timo), sendo que esse hormônio só tem atividade reguladora sobre o timo quando encontra-se ligado ao Zn; assim, níveis reduzidos de timulina ativa estão associados à degeneração do timo e distúrbios na maturação dos timócitos.

Alguns dos artigos abordavam a questão da deficiência imunológica vista na síndrome de Down corresponder ou não à alguma imunodeficiência. ROJAS et al (2016) descreveram a SD como uma imunodeficiência primária não monogênica com disfunção tímica e com tendência a autoimunidade, associada a vários defeitos anatômicos e uma grande diversidade de acometimentos imunológicos podendo ser comparada a imunodeficiências combinadas. Já MUÑOZ-LOPEZ et al (2015) afirmaram que não se considera a SD como uma imunodeficiência primária, mas sim uma deficiência sindrômica podendo também participar da classificação de doenças com disfunção tímica. KUSTERS et al (2009) citaram em seu estudo que a diminuição do número e da função dos linfócitos T pode causar um desequilíbrio tolerogênico, promovendo uma combinação de imunodeficiência e desregulação imunológica; assim, as crianças com SD poderiam se encaixar no quadro de imunodeficiência primária, mas com certas diferenças.

Ainda em relação as imunodeficiências, CARSETTI et al (2015) relataram que os resultados obtidos confirmavam que os pacientes com SD são afetados por imunodeficiência primária sendo o defeito mais prevalente o número reduzido de células B de memória específica; esses autores ainda afirmam que essa IDP na SD lembra uma imunodeficiência

comum variável (ICV) devido as anomalias de células B, já que as crianças apresentam infecções recorrentes do trato respiratório e têm um risco aumentado de sepse grave. No entanto, na ICV essas características são bem mais graves que em crianças com SD que, ao contrário dos pacientes com ICV, apresentam níveis de IgG e IgA dentro da normalidade e respondem a vacinações.

RAM et al (2011) e ROJAS et al (2016) associaram também a SD com a imunodeficiência secundária. As causas seriam o envelhecimento precoce e a deficiência de zinco. Alguns estudos mais antigos sugerem que na SD ocorre uma senescência precoce de todas as áreas do organismo, incluindo o sistema imunológico que apresentaria mecanismos de aumento das apoptoses, que poderia ser responsável pela linfopenia e disfunção imune. Quanto ao zinco se tem proposto que a diminuição dos níveis plasmáticos que é observada em alguns indivíduos com SD afeta a atividade da SOD1 contribuindo para a anomalia imunitária nessa síndrome.

Assim, é possível afirmar que os estudos sobre o sistema imunológico dos pacientes com síndrome de Down ainda apresentam bastante divergências, mas pelo que foi exposto nessa revisão já pode-se notar que essa é a síndrome genética mais comumente associada a disfunções imunológicas.

5 CONCLUSÃO

Tendo em vista o que foi evidenciado nessa revisão, é possível afirmar que os estudos acerca das principais disfunções imunes em pacientes com síndrome de Down (SD) ainda apresentam muitas divergências. No entanto, houve mais achados conclusivos quanto a existência de alterações da resposta imune adaptativa envolvendo tanto a resposta humoral quanto a celular. Em relação a imunidade humoral, é possível afirmar que a diminuição de células B está presente em todas as suas populações: células B *naive*, transitórias, de memória específica e de memória B. A imunidade celular também apresentou significativas alterações, principalmente, nos linfócitos T com diminuição da quantidade de células T que expressam receptores de células T, de células T *naive* e dos círculos de excisão de células T levando a uma linfopenia leve a moderada nos pacientes com síndrome de Down. Os linfócitos TCD4+ apresentaram-se reduzidos, enquanto os TCD8+ levemente aumentados; conseqüentemente, a relação CD4+/CD8+ foi menor que 1.

Dessa forma, tais disfunções da resposta humoral e celular aumentam a susceptibilidade e frequência de infecções nos portadores de SD e então esses indivíduos acabam sofrendo um período prolongado de doença e necessitando de tratamentos adicionais.

Pode-se notar que as disfunções imunológicas na SD são múltiplas, mas ainda pouco abordadas e estudadas; devido a isso, muitas vezes esses pacientes acabam sendo mal conduzidos quando apresentam alguma manifestação clínica proveniente dessas disfunções imunes. No entanto, algumas medidas têm contribuído para o declínio de infecções e, conseqüentemente, da mortalidade desses pacientes; entre elas estão o desenvolvimento de vacinas apropriadas, a criação de novos antibióticos para melhor manejo dos casos e uma maior vigilância médica.

Depois de todo o assunto explanado, conclui-se que ainda são necessários estudos com outras metodologias, mais extensos e abrangentes sobre o tema em questão, para que assim sejam compreendidos todos os mecanismos imunológicos envolvidos nessa síndrome e então sejam avaliadas as implicações para o cuidado clínico desses pacientes.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. 7^a Edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
- BERTHOLD, T. B. et al. Síndrome de Down: aspectos gerais e odontológicos. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, Salvador, vol. 3, n. 2, p. 252-260, 2004. Disponível em: <<https://portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/4430/3288>>. Acessado em: 22 de outubro de 2018, 08:50:40.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes de atenção à pessoa com síndrome de Down**. 1^a Edição. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas, Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_pessoa_sindrome_down.pdf>. Acessado em: 3 de setembro de 2018, 20:52:41.
- BURNS, D. A.; ESTERL, S. I. As alterações imunológicas na síndrome de Down. In: MUSTACCHI, Z.; PERES, S. (Org.). **Genética baseada em evidências - síndromes e heranças**. São Paulo: CID editora, 2000. p. 897-904.
- CARSETTI, R. et al. Reduced numbers of switched memory B cells with high terminal differentiation potential in Down syndrome. **European Journal of Immunology**, Roma, v. 45, p. 903-914, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4674966/>>. Acessado em: 31 de agosto de 2018, 21:46:31.
- CRUVINEL, W. M. et al. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, vol. 50, n. 4, p. 434-461, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042010000400008>. Acessado em: 14 de setembro de 2018, 16:04:50.
- FILHO, A.K. et al. Avaliação da migração de neutrófilos e da frequência relativa de linfócitos CD4⁺/CD8⁺ em crianças com síndrome de Down e controles. **Scientia Medica**, Rio Grande do Sul, v. 25, n. 1, p. 1-6, 2015. Disponível em: <<http://revistaseletronicas.pucrs.br/fo/ojs/index.php/scientiamedica/article/view/19235/13504>>. Acessado em: 2 de setembro de 2018, 19:49:22
- GORLA, J. I. et al. Crescimento de crianças e adolescentes com Síndrome de Down: Uma breve revisão de literatura. **Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano**, Campinas, v. 13, n.3 p. 230-237, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbcdh/v13n3/11.pdf>>. Acessado em: 1 de setembro de 2018, 20:39:08.
- HIGINO, K. S. **Perfil Imunológico de Portadores da síndrome de Down e Alopecia Areata**. Rio de Janeiro: UFRJ/IPPMG, 2006. Disponível em: <https://docgo.net/philosophy-of-money.html?utm_source=perfil-imunologico-de-portadores-da-sindrome-de-down-e-alopecia-areata>. Acessado em: 31 de agosto de 2018, 22:03:54.

JOBIM, M.; JOBIM, L. F. J. Células natural killer e vigilância imunológica. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, vol. 84, n. 4, p. 58-67, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572008000500009>. Acessado em: 15 de agosto de 2018, 20:10:50.

JOSHI, A. Y. et al. Immune evaluation and vaccine responses in Down syndrome: Evidence of immunodeficiency? **Vaccine**, Rochester, v. 29, p. 5040-5046, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3909669/>>. Acessado em: 31 de agosto de 2018, 21:34:13.

JUNIOR, D. M. et al. Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, vol. 50, n. 4, p. 552-580, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v50n5/v50n5a08.pdf>>. Acessado em: 14 de setembro de 2018, 16:04:53.

KUSTERS, M. A. A. et al. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review. **The Journal of Translational Immunology**, v.156, p.189-193, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2759463/>>. Acessado em: 31 de agosto de 2018, 21:53:20.

LONGO, D. L. et al. **Medicina Interna de Harrison**. 18ª Edição. Porto Alegre: AMGH, 2013.

MARQUES, R. C.; MARREIRO, D. N. Aspectos metabólicos e funcionais do zinco na síndrome de Down. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 19, n. 4, p. 501-510, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732006000400009>. Acessado em: 1 de setembro de 2018, 19:48:11.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão Integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto e Contexto Enfermagem**, Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758-64, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072008000400018>. Acessado em: 31 de agosto de 2018, 21:11:11.

MUÑOZ-LÓPEZ, F.; CORRETGER, J.M. Síndrome de Down: valoración de la inmunidad. **Revista Médica Internacional sobre el Síndrome de Down**, Barcelona, v. 19, n. 1, p. 3-8, 2014. Disponível em: <https://www.fcsd.org/original-síndrome-de-down-valoración-de-la-inmunidad_1558133.pdf>. Acessado em: 2 de setembro de 2018, 20:06:49.

MURPHY, K. **Imunologia de Janeway**. 8ª Edição. Porto Alegre: Artmed, 2014.

NISIHARA, R. M.; MASSUDA, P. H.; LUPIAÑES, P. M. P. Aspectos imunológicos da Síndrome de Down. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, Curitiba, v. 12, n. 3, p. 246-251, 2014. Disponível em: <<http://www.sbcm.org.br/revistas/RBCM/RBCM-2014-03.pdf#page=59>>. Acessado em: 2 de setembro de 2018, 19:56:12.

PATAH, P. A. **Análise do perfil imunofenotípico das células NK e sua correlação com a expressão de PD-1 e PD-2 em indivíduos infectados pelo HIV**. São Paulo, 2016. Disponível em:

<file:///C:/Users/Samsung/Downloads/PolianaAlvesPatahVersaoCorrigida%20(3).pdf>.
Acessado em: 22 de outubro de 2018, 13:52:21.

PECONICK, A. P.; KALKS, K. H. M. Sistema imune inato. **Tecnologias de Informação e Comunicação na Educação**, Lavras/Minas Gerais, 2011. Disponível em:
<<http://projetotics.cead.ufla.br/arquivos/dmv/imunologia/01-guias/Guia%20de%20Estudo%20Sistema%20Imune%20Inato.pdf>>. Acessado em: 14 de setembro de 2018, 18:02:01.

RAM, G.; CHINEN, J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. **The Journal of Translational Immunology**, Houston, v. 164, p. 9-16, 2011. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3074212/>>. Acessado em: 31 de agosto de 2018, 21:10:56.

ROJAS, M. B. I. et al. Inmunodeficiencias y síndrome de Down. **Revista de Ciências Médicas de Pinar del Río**, v. 20, n. 3, 2016. Disponível em:
<<http://scielo.sld.cu/pdf/rpr/v20n3/rpr21316.pdf>>. Acessado em: 2 de setembro de 2018, 19:45:41.

SILVA, I. C. Neutrófilos: aspectos clássicos, plasticidade e novas funções imunorregulatórias. **Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais**, Juiz de Fora, v. 7, p. 35-46, 2015. Disponível em: <<https://riee.ufjf.emnuvens.com.br/riee/article/view/2872/1070>>. Acessado em: 22 de outubro de 2018, 13:03:15.

SOARES, J. A. et al. Distúrbios respiratórios em crianças com síndrome de Down. **Arquivo de Ciências da Saúde**, São José do Rio Preto, v. 11, n. 4, p. 230-233, 2004. Disponível em:
<http://repositorio-racs.famerp.br/racs_ol/Vol-11-4/07%20-%20id%2078.pdf>. Acessado em: 3 de setembro de 2018, 21:00:04.

SOUZA, M. T. S.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, São Paulo, v. 8, p. 102-106, 2010. Disponível em:
<http://www.scielo.br/pdf/eins/v8n1/pt_1679-4508-eins-8-1-0102.pdf>. Acessado em: 22 de setembro de 2018, 18:18:38.

TAVARES, R. E. et al. Knowledge produced on the health of low-income older women: an integrative review. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 70, n. 4, p. 875-884, 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672017000400875&lng=en&nrm=iso>. Acessado em: 09 de novembro de 2018.

TRENTIN, F. E.; SANTOS, V. L. P. Aspectos gerais da síndrome de Down: uma visão biológica. **Cadernos da Escola de Saúde**, Curitiba, v. 1, p. 15-31, 2009. Disponível em:
<<http://portaldeperiodicos.unibrasil.com.br/index.php/cadernossaude/article/view/2371/1943>>. Acessado em: 3 de setembro de 2018, 21:05:38.

VALENTINI, D. et al. Generation of switched memory B cells in response to vaccination in Down syndrome children and their siblings. **Vaccine**, Roma, v. 33, p. 6689-6696, 2015. Disponível em:
<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X15015261?via%3Dihub>>. Acessado em: 31 de agosto de 2018, 21:16:09.

ANEXO 1

INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS (URSI, 2005)

IDENTIFICAÇÃO	
Título do artigo	
Título do periódico	
Autores	Nome
	Local de trabalho
	Graduação
País	
Idioma	
Ano de publicação	
INSTITUIÇÃO SEDE DO ESTUDO	
<input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Universidade <input type="checkbox"/> Centro de pesquisa <input type="checkbox"/> Instituição única <input type="checkbox"/> Pesquisa multicêntrica <input type="checkbox"/> Outras instituições <input type="checkbox"/> Não identifica o local	
TIPO DE PUBLICAÇÃO	
<input type="checkbox"/> Publicação de enfermagem <input type="checkbox"/> Publicação médica <input type="checkbox"/> Publicação de outra área da saúde Qual?	
CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS DO ESTUDO	
1. Tipo de publicação	1.1 Pesquisa clínica <input type="checkbox"/> Abordagem quantitativa <input type="checkbox"/> Delineamento experimental <input type="checkbox"/> Delineamento quase experimental <input type="checkbox"/> Delineamento não-experimental <input type="checkbox"/> Abordagem qualitativa 1.2 Pesquisa não clínica <input type="checkbox"/> Revisão de literatura <input type="checkbox"/> Relato de experiência <input type="checkbox"/> Outras
2. Objetivo ou questão da investigação	
3. Amostra	3.1 Seleção <input type="checkbox"/> Randômica <input type="checkbox"/> Conveniência 3.2 Tamanho (n) <input type="checkbox"/> Inicial _____ <input type="checkbox"/> Final _____ 3.3 Características Idade _____ 3.4 Critérios de inclusão/exclusão _____

4. Tratamento dos dados	
5. Intervenções realizadas	5.1 Variável independente _____ 5.2 Variável dependente _____ 5.3 Grupo controle: () sim () não 5.4 Instrumento de medida: () sim () não 5.5 Duração do estudo _____ 5.6 Métodos empregados para mensuração da intervenção _____
6. Resultados	
7. Análise	7.1 Tratamento estatístico _____ 7.2 Nível de significância _____
8. Implicações	8.1 As conclusões são justificadas com base nos resultados 8.2 Quais são as recomendações dos autores
9. Nível de evidência	
AValiação do Rigor Metodológico	
Clareza na identificação metodológica no texto (método empregado, sujeitos participantes), critérios de inclusão/exclusão, intervenção, resultados	
Identificação de limitações ou vieses	

APÊNDICE 1**SÍNTESE DO ARTIGO DA REVISÃO INTEGRATIVA**

Nome do artigo	Autores	Tipo de publicação/Ano/Periódico	Detalhamento metodológico	Detalhamento amostral
Intervenção estudada	Resultados		Recomendações/Conclusões	

APÊNDICE 2

MATRIZ DE SÍNTESE DOS 9 ARTIGOS SELECIONADOS

Quadro 7- Apresentação da síntese do artigo 1 da revisão integrativa

Nome do artigo	Autores	Tipo de publicação/ Ano/ Periódico	Detalhamento metodológico	Detalhamento amostral
Imunodeficiências y síndrome de Down.	Maria Beatriz Iglesias Rojas; Lourdes María Moreno Placencia; Dalila del Valle Calzadilla; Dalily Valdivia Felipe; Laisi Sainz Padrón.	Publicação Médica/ 2016/ Revista de Ciências Médicas de Pinar del Río.	Revisão sistemática	Esse trabalho foi realizado através da pesquisa bibliográfica em bases de dados médicas. Sendo utilizados 25 artigos como referências em sua revisão.
Intervenção estudada	Resultados		Recomendações/Conclusões	
Descrever as imunodeficiências mais frequentemente associadas à síndrome de Down e equipar especialistas com uma ferramenta importante para o tratamento e acompanhamento desses pacientes.	Observou-se redução leve a moderada de células T e células B, ausência da expansão linfocitária normal da infância, redução da quimiotaxia de neutrófilos e da imunoglobulina A na saliva. Também conclui-se que o tamanho do timo é menor em crianças com SD.		A SD associa-se a uma imunodeficiência primária não monogênica com disfunção tímica e tendência à autoimunidade, associada a múltiplos defeitos anatômicos e uma ampla variedade de condições imunológicas, comparável às imunodeficiências combinadas. As anormalidades imunológicas descritas nesse estudo são a linfopenia, diminuição das células T <i>naive</i> , possivelmente secundária à involução prematura do timo. Além disso, também possuem um déficit na resposta de anticorpos com deficiências de IgG. As células fagocíticas reduziram a quimiotaxia, a fagocitose e a capacidade de matar bactérias. Observou-se também uma deficiência dos níveis plasmáticos de Zn.	

Quadro 8- Apresentação da síntese do artigo 2 da revisão integrativa

Nome do artigo	Autores	Tipo de publicação/Ano/Periódico	Detalhamento metodológico	Detalhamento amostral
Avaliação da migração de neutrófilos e da frequência relativa de linfócitos CD4+/CD8+ em crianças com síndrome de Down e controles.	Artur Kautzmann Filho; Patrícia Dias de Araújo; Fernanda Kliemann; Amanda Tavares Mello; Paula Colling Klein; Stéfanie Muraro; Virgínia Tronco; Liana Antunes; Bárbara Nery Porto; Ana Paula Duarte de Souza; Leonardo A. Pinto.	Publicação Médica/ 2015/ Revista de Scientia Medica.	Estudo caso-controle desenvolvido no Laboratório de Imunologia Clínica e Experimental, localizado no Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.	Foram incluídos nesse estudo 13 pacientes com SD e 6 controles com média de idade entre 8,13 e 9,83 anos, respectivamente, não havendo diferença significativa. Também não houve diferença significativa nas variáveis sexo e etnia.
Intervenção estudada	Resultados		Recomendações/Conclusões	
Avaliar a migração de neutrófilos e a frequência relativa de linfócitos CD4+/CD8+ em crianças com síndrome de Down e controles saudáveis.	Em relação à capacidade de migração dos neutrófilos dos pacientes com SD em comparação com o grupo controle, não foram observadas alterações significativas. No entanto, crianças portadoras de SD demonstraram valores reduzidos de linfócitos CD4+ e um percentual aumentado de CD8+ quando comparadas com as crianças controles. Observou-se também que a relação CD4+/CD8+ era menor que 1 em mais da metade das crianças avaliadas enquanto nenhum dos controles apresentou essa alteração que é um dos fatores de risco para imunodeficiências.		Todos os achados já descritos sugerem que os paciente com SD apresentam uma taxa de linfócitos TCD4+/CD8+ reduzida em relação aos controles normais. Assim, é possível concluir que essa taxa reduzida poderia contribuir para as infecções recorrentes tão presentes nessas crianças.	

Quadro 9- Apresentação da síntese do artigo 3 da revisão integrativa

Nome do artigo	Autores	Tipo de publicação/Ano/Periódico	Detalhamento metodológico	Detalhamento amostral
Síndrome de Down: valoración de la inmunidad.	F. Muñoz-López; J. M. Corretger.	Publicação Médica/ 2015/ Revista Médica Internacional sobre el Síndrome de Down.	Caso-controle	Foram avaliados 433 pacientes entre 8 meses e 18 anos com SD e 211 pacientes da mesma faixa etária sem SD. Dos pacientes com SD foi avaliado IgG total, IgA e IgM e foram comparados com as outras 211 crianças sem SD. Em 30 casos também analisados os linfócitos CD4 e CD8 e a proporção entre eles e em 85 casos os níveis séricos de zinco.
Intervenção estudada	Resultados		Recomendações/Conclusões	
Avaliar os níveis sanguíneos de imunoglobulinas IgG, IgA e IgM, de linfócitos T4 e T8 (também denominados CD4 e CD8) e de zinco, que estão relacionados com a resposta imunitária e determinar as porcentagens que estão fora dos valores normais.	<p>A diferença foi significativa para a IgG ($p < 0,01$), não foi para IgA ($p \geq 0,05$) e foi muito significativa para a IgM ($p < 0,001$).</p> <p>Os valores da IgG sérica encontram-se aumentados na SD, reduzidos na IgM e sem diferenças importantes na IgA. Quanto as subclasses de IgG notou-se uma diminuição notável no valor normal, em IgG4 e em IgG2, enquanto os aumentos mais notáveis correspondem a IgG1 e IgG3.</p> <p>Em relação as subpopulações de linfócitos TCD4 e TCD8, a maior parte delas são com valores dentro dos limites normais (43,3 e 56,6, respectivamente), enquanto os valores aumentados são semelhantes (33,3 e 36,6) e a diminuição de T4 é maior (23,3 versus 66,6).</p> <p>Os níveis séricos de zinco são normais em 89,5% dos casos, aumentados em 4,7% e diminuídos em 5,8%.</p>		Em pacientes com SD sugere-se que seja feita a avaliação dos diferentes elementos que intervêm na defesa do organismo, principalmente, quando os processos infecciosos são recorrentes e graves. Se em uma primeira avaliação os déficits forem importantes, então o estudo imunológico deve ser concluído para avaliar a existência de uma imunodeficiência associada às alterações da imunidade já descritas em indivíduos com SD.	

Quadro 10- Apresentação da síntese do artigo 4 da revisão integrativa

Nome do artigo	Autores	Tipo de publicação/Ano/Periódico	Detalhamento metodológico	Detalhamento amostral
Aspectos imunológicos da Síndrome de Down.	Renato Mitsunori Nisihara; Pietro Henrique Massuda; Paloma Matiazzo Peña Lupiañes.	Publicação Médica/ 2014/ Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica.	Revisão sistemática	Foram consultadas bases de dados para a busca de artigos relevantes e recentes sobre a resposta imunológica de pacientes com síndrome de Down. Assim, 49 artigos foram utilizados como referência para realizar essa revisão.
Intervenção estudada	Resultados		Recomendações/Conclusões	
Rever os principais problemas de saúde relacionados ao sistema imunológico do paciente com síndrome de Down, bem como atualizar os profissionais de saúde sobre os novos conhecimentos da SD.	Evidenciou-se uma anatomia tímica anormal e uma baixa contagem de linfócitos Trec em pessoas com SD. Também se observou uma diminuição do número de células B e T naive a partir do nascimento, menor expansão e proliferação das células de memória que, em conjunto, levam a um déficit da função linfocitária. Em relação as imunoglobulinas, IgG estava aumentado, IgM reduzido e IgA dentro da normalidade. Em alguns casos foram relatados a deficiência de IgG2, com número diminuídos de linfócitos CD4+ e com redução de atividade das células NK. Outro ponto evidenciado nessa revisão foi a resposta imune adaptativa a antígenos das vacinas dificultada em pessoas com SD.		Pacientes com síndrome de Down apresentam complicações imunológicas que estarão sempre presentes e podem causar graves consequências na qualidade de vida desses pacientes. Assim, recomenda-se uma atenção maior para infecções e doenças autoimunes nesses indivíduos. Também deve-se indicar as vacinas seguindo o calendário específico para SD e verificar se obtiveram uma resposta adequada à vacina.	

Quadro 11- Apresentação da síntese do artigo 5 da revisão integrativa

Nome do artigo	Autores	Tipo de publicação/Ano/Periódico	Detalhamento metodológico	Detalhamento amostral
Generation of switched memory B cells in response to vaccination in Down syndrome children and their siblings.	Diletta Valentini; Valentina Marcellini; Simona Bianchi; Alberto Villani; Marzia Facchini; Isabella Donatelli; Maria Rita Castrucci; Emiliano Marasco; Chiara Farroni; Rita Carsetti.	Publicação Médica/ 2015/ Journal Vaccine.	Caso-controle	Foram incluídos no estudo 30 crianças (15 com SD e 15 controles) pareados por idade e sexo. Para minimizar as variáveis causadas pela exposição ambiental a patógenos e fatores genéticos diferentes da trissomia 21, os irmãos de crianças com SD foram recrutados como controles. Todos os pacientes foram submetidos a punção venosa para avaliação imunológica basal (contagem de células, concentração de IgA, IgG e IgM, IgA salivar, subpopulações de linfócitos T e B) e títulos basais de influenza e anticorpos pneumocócicos.
Intervenção estudada	Resultados		Recomendações/Conclusões	
Investigar a capacidade de crianças com síndrome de Down de gerar células B de memória específica em resposta a vacinação.	Evidenciou-se que crianças com SD têm números normais de todas as populações de células T, exceto as células T CD4+ naive que são significativamente reduzidas, para aproximadamente 70% dos números controles. Além disso, crianças com SD têm uma grande redução das células B totais, virgens de maturidade e transicionais. As células de memória são as mais drasticamente afetadas, já que as crianças com SD têm ¼ das células B de memória de seus irmãos. A imunoglobulina sérica é normal, com exceção da IgM que é cerca de 40% menor do que nos controles. Já a IgA na saliva está presente em quantidades normais.		Concluiu-se que os indivíduos com SD têm um grande defeito na quantidade e na geração de células B específicas. Devido a isso, devem ser considerados com um grupo com alto risco para infecções graves e recorrentes.	

Quadro 12- Apresentação da síntese do artigo 6 da revisão integrativa

Nome do artigo	Autores	Tipo de publicação/Ano/Periódico	Detalhamento metodológico	Detalhamento amostral
Immune evaluation and vaccine responses in Down syndrome: Evidence of immunodeficiency?	Avni Y. Joshi; Roshini S. Abraham; Melissa R. Snyder; Thomas G. Boyce.	Publicação Médica/ 2011/ Journal Vaccine.	Caso-controle	Participaram do estudo 24 indivíduos (12 com SD e 12 sem SD) com idade entre 2 e 18 anos.
Intervenção estudada	Resultados		Recomendações/Conclusões	
Realizar uma avaliação imunológica abrangente em pacientes com síndrome de Down e em um grupo de indivíduos de referência e avaliar a resposta imune a duas vacinas nesses pacientes.	<p>Nesse estudo observou-se que crianças com SD tiveram menor potência tímica e função quando comparada com os controles. Em relação aos níveis séricos de IgG, foram maiores nos casos do que nos controles, mas ambos estavam dentro da faixa de normalidade para a idade; nos de IgM e IgA não foram notadas diferenças significativas entre casos e controles.</p> <p>A contagem absoluta de células T CD4 foi menor nos casos e CD8 foi maior nos casos. Já a porcentagem de células TCD3 foi menor nos casos do que nos controles e a contagem de células CD19 e a porcentagem de células B foram menores nos controles.</p> <p>As contagens de Trec também foram significativamente menores em pacientes com SD, embora os resultados de ambos os grupos estivessem dentro do intervalo de referência.</p>		<p>Os resultados sugerem que um componente da imunodeficiência e suscetibilidade avaliado em pacientes com SD está envolvido com os defeitos da função tímica. Além disso, também indicam que existe um possível defeito de maturação das células B, mas afirmam que o tamanho da amostra foi pequeno sendo necessário mais estudos para conclusões mais firmes.</p> <p>Por fim, concluem que existem anormalidades sutis tanto na imunidade humoral como celular do sistema imunológico em crianças com SD quando comparadas com as crianças controles.</p>	

Quadro 13- Apresentação da síntese do artigo 7 da revisão integrativa

Nome do artigo	Autores	Tipo de publicação/Ano/Periódico	Detalhamento metodológico	Detalhamento amostral
Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review.	M. A. A. Kusters; R. H. J. Verstegen; E. F. A. Gemen; E. de Vries.	Publicação Médica/ 2009/ The Journal of Translational Immunology.	Revisão sistemática	Foram consultadas bases de dados para a busca de artigos relevantes sobre os defeitos do sistema imunológico em pacientes com síndrome de Down. Assim, 74 artigos foram utilizados como referência para realizar essa revisão.
Intervenção estudada	Resultados		Recomendações/Conclusões	
Verificar através de revisão defeitos intrínsecos presentes no sistema imunológico de crianças com síndrome de Down.	<p>Observou-se que o timo é menor em indivíduos com SD e tem uma estrutura anormal sugerindo que os linfócitos T seriam a base para os problemas imunológicos nesses indivíduos. Também foi possível constatar uma redução das células TCD4+ nesses pacientes. O número de células Trec foi significativamente menor em crianças com SD em comparação com crianças saudáveis.</p> <p>Já em relação as células B foi evidenciada uma linfocitopenia profunda na SD, com ausência da expansão normal no primeiro ano de vida. Verificou-se uma considerável hipergamaglobulinemia de IgG e IgA após os 5 anos, com altos níveis de IgG1 e IgG3 e baixos níveis de IgG2 e IgG4; os valores de IgM são decrescentes na adolescência.</p> <p>Em relação a imunidade inata, notou-se uma redução das células NK.</p>		<p>Conclui-se que é mais provável que o sistema imunológico na síndrome de Down já seja deficiente desde o início e não devido a um processo generalizado de envelhecimento precoce como é proposto em algumas teorias. Sugere-se também que além das anormalidades previstas no timo e nos linfócitos B, os linfócitos B também apresentam alterações que implicam em déficit da resposta imune. No entanto, afirmam que mais estudos são necessários para definir mecanismos ainda obscuros do sistema imunológico na SD.</p>	

Quadro 14- Apresentação da síntese do artigo 8 da revisão integrativa

Nome do artigo	Autores	Tipo de publicação/Ano/Periódico	Detalhamento metodológico	Detalhamento amostral
Infections and immunodeficiency in Down syndrome.	G. Ram; J. Chinen.	Publicação Médica/ 2011/ The Journal of Translational Immunology.	Revisão sistemática	Foram consultadas bases de dados para a busca de artigos relevantes sobre infecções e imunodeficiência em pacientes com síndrome de Down. Dessa forma, 84 artigos foram utilizados como referência para realizar essa revisão.
Intervenção estudada	Resultados		Recomendações/Conclusões	
Avaliar a carga de doenças infecciosas em crianças com síndrome de Down e os mecanismos de imunidade inata e adaptativa defeituosos nessa condição.	<p>Nesse estudo observou-se que tamanho do timo é menor que nos controles pareados pela idade, a contagem de células T é leve a moderadamente reduzidas; os percentuais de células T imaturas também estão leve a moderadamente reduzidos, com redução correspondente de círculos de excisão de células T (Trecs).</p> <p>Em relação a contagem de células B encontra-se moderadamente reduzida com ausência de expansão linfocitária na infância.</p> <p>No que diz respeito às imunoglobulinas, evidenciou-se que a maioria dos indivíduos com Down apresentam níveis de IgG normais, sendo que alguns indivíduos revelaram níveis abaixo da normalidade, principalmente, IgG2; outro ponto observado foi a diminuição da IgA total e específica na saliva.</p> <p>Nesse estudo também foi relatada uma redução significativa na quimiotaxia dos neutrófilos, diminuição das células NK e deficiência dos níveis plasmáticos de Zn.</p>		Crianças com SD apresentam infecções, principalmente respiratórias, recorrentes e de curso prolongado. No entanto, afirmam que é necessária uma melhor investigação para avaliar se isso é ou não devido a um defeito intrínseco do sistema imunológico ou devido as várias características fenotípicas associadas aos indivíduos com SD. Assim, recomendam a investigação mais profunda dessas crianças com SD que apresentem uma maior frequência de infecções.	

Quadro 15- Apresentação da síntese do artigo 9 da revisão integrativa

Nome do artigo	Autores	Tipo de publicação/Ano/Periódico	Detalhamento metodológico	Detalhamento amostral
Reduced numbers of switched memory B cells with high terminal differentiation potential in Down syndrome.	Rita Carsetti; Diletta Valentini; Valentina Marcellini; Marco Scarsella; Emiliano Marasco; Ferruccio Giustini; Andrea Bartuli; Alberto Villani; Alberto G. Ugazio.	Publicação Médica/ 2015/ European Journal of Immunology.	Caso-controle	Foram incluídas nesse estudo 19 crianças com SD e 19 saudáveis sem SD com idades entre 6 e 12 anos. A distribuição por sexo foi de 9 meninos e 10 meninas com SD e 11 meninos e 8 meninas sem SD. Um adicional de 14 crianças foram inscritas para o estudo de células B de memória específica sendo recrutadas em pares, sendo que cada par era composto por dois irmãos (um sem SD e outro com SD).
Intervenção estudada	Resultados		Recomendações/Conclusões	
Verificar se um defeito de célula B pode ser associado com síndrome de Down através do estudo detalhado do compartimento de células B em crianças com e sem SD.	<p>Evidenciou-se que em crianças com SD o número absoluto de linfócitos circulantes é significativamente menor que nas crianças controle.</p> <p>Em relação ao compartimento de células T, apenas o número de células TCD4+ <i>naive</i> mostrou-se reduzido. Já as células B todas as populações (células <i>naive</i>, transicionais, de memória específica e de memória B) mostraram ser significativamente reduzidas em crianças com SD.</p> <p>Quanto as células B de memória específica, notou-se que quase todos os avaliados apresentaram números reduzidos de células B produtoras de IgG, após vacina conjugada contra polissacarídeos pneumocócicos.</p>		<p>Os resultados desse estudo sugerem que crianças com SD sofrem de um defeito intrínseco de diferenciação de células B, resultando na redução das células de memória comutada que são essenciais na resposta secundária a patógenos.</p> <p>Por fim, recomendam que a resposta imunológica primária e de memória das crianças com SD sejam avaliadas objetivando a projeção de esquemas de imunização adequados para uma real proteção dessas crianças contra infecções.</p>	