



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

FABIO BERTAPELLI

CURVAS DE REFERÊNCIA DE CRESCIMENTO PARA CRIANÇAS E  
ADOLESCENTES COM SÍNDROME DE DOWN COM IDADE  
ENTRE 0 E 20 ANOS

*REFERENCE GROWTH CHARTS FOR CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH DOWN  
SYNDROME AGED 0 TO 20 YEARS*

CAMPINAS

2016

FABIO BERTAPELLI

CURVAS DE REFERÊNCIA DE CRESCIMENTO PARA CRIANÇAS E  
ADOLESCENTES COM SÍNDROME DE DOWN COM IDADE  
ENTRE 0 E 20 ANOS

*REFERENCE GROWTH CHARTS FOR CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH DOWN  
SYNDROME AGED 0 TO 20 YEARS*

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutor em Ciências na área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente.

Thesis submitted to the School of Medical Sciences of the University of Campinas in partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy in Sciences in the major area Child and Adolescent Health.

ORIENTADOR: PROF. DR. GIL GUERRA JÚNIOR

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA  
TESE DEFENDIDA PELO ALUNO FABIO BERTAPELLI E  
ORIENTADA PELO PROF. DR. GIL GUERRA JÚNIOR.

CAMPINAS

2016

## FICHA CATALOGRÁFICA

**Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s):** CAPES, 01P-1732/2016; CAPES, 99999.003546/2015-02

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

B461c Bertapelli, Fabio, 1982-  
Curvas de referência de crescimento para crianças e adolescentes com síndrome de Down com idade entre 0 e 20 anos / Fabio Bertapelli. – Campinas, SP : [s.n.], 2016.

Orientador: Gil Guerra Júnior.  
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Síndrome de Down. 2. Criança. 3. Adolescente. 4. Gráficos de crescimento. I. Guerra Júnior, Gil, 1960-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

### Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Reference growth charts for children and adolescents with Down syndrome aged 0 to 20 years

**Palavras-chave em inglês:**

Down syndrome

Children

Adolescents

Growth charts

**Área de concentração:** Saúde da Criança e do Adolescente

**Titulação:** Doutor em Ciências

**Banca examinadora:**

Gil Guerra Júnior [Orientador]

André Moreno Morcillo

Vera Lúcia Gil da Silva Lopes

Ângela Maria Spínola e Castro

Adriana Aparecida Siviero Miachon

**Data de defesa:** 01-07-2016

**Programa de Pós-Graduação:** Saúde da Criança e do Adolescente

---

# **BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO**

**FABIO BERTAPELLI**

---

---

**ORIENTADOR: Prof. Dr. Gil Guerra Júnior**

---

---

## **MEMBROS:**

- 1. Prof. Dr. Gil Guerra Júnior**
  - 2. Prof. Dr. André Moreno Morcillo**
  - 3. Profa. Dra. Vera Lúcia Gil da Silva Lopes**
  - 4. Profa. Dra. Ângela Maria Spínola e Castro**
  - 5. Profa. Dra. Adriana Aparecida Siviero Miachon**
- 

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

---

**Data: 1º de julho de 2016**

---

## DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho à minha esposa Lisi, minha mãe Shirley, meu pai Valdeci e meu irmão Fernando pelo amor incondicional. Sem vocês, nada teria se concretizado. Amo vocês!*

## AGRADECIMENTOS

Às centenas de pessoas que contribuíram direta e decisivamente para a realização deste trabalho, meu muito obrigado!

Ao meu orientador de doutorado Gil pelas oportunidades, dedicação, ensinamentos e suporte técnico-científico.

Aos professores e funcionários da Universidade Estadual de Campinas e *Mississippi State University* pelo suporte técnico-científico no presente estudo.

Aos co-autores do presente trabalho Maira Rossmann Machado, Raísa do Val Roso, Juan Eduardo Samur-San Martin, Ezequiel Moreira Gonçalves, Vinícius Justino de Oliveira Barbeta, Stamatias Agiovlasitis e Gil Guerra Júnior.

Aos colaboradores Roberto A. Soares, João F. Cosmo, Alessandra Costa, Eliane T. Nogueira Fabio Crozara, Célia de Oliveira e Maria A. C. Pacheco pela excelente assistência técnica.

Aos professores e funcionários do Ambulatório de Integração das Especialidades pediátricas, Departamento de Genética Médica e Centro de Investigação em Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

À Federação das Apaes do Estado de São Paulo, Centro de Educação Especial Síndrome de Down e Fundação Síndrome de Down pela colaboração no presente estudo.

Aos Professores e funcionários das Associações de Pais e Amigos dos Excepcionais do Estado de São Paulo pela participação na coleta de dados: Américo Brasiliense, Araçatuba, Araraquara, Arujá, Assis, Cabreúva, Campinas, Candido Motta, Caraguatatuba, Catanduva, Cordeirópolis, Cravinhos, Diadema, Dracena, Ferraz de Vasconcelos, General Salgado, Guaiara, Guaratinguetá, Ibitinga, Itapevi, Itápolis, Jaguariúna, José Bonifácio, Marília, Matão, Mogi das Cruzes, Monte Alto, Nhandeara, Nova Odessa, Novo Horizonte, Ourinhos, Palmital, Piedade, Pirassununga, Poá, Pompeia, Porto Feliz, São José do Rio Preto, Salto, Salto Grande, São Caetano do Sul, Santo André, Santa Bárbara d'Oeste, Sumaré, Taquaritinga, Taquarituba, Votuporanga e Xavantes.

Às crianças e famílias pela participação no estudo.

À Profa. Vera Lúcia Gil da Silva Lopes, Prof. André Moreno Morcillo, Profa. Ângela Maria Spínola e Castro, e Profa. Adriana Aparecida Siviero Miachon pelas contribuições mediante banca de qualificação e defesa.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico pelas concessões de bolsas e auxílios para estudos no país e no exterior.

Aos meus amigos Tati, Rafa, Adriana, Neto, Camila, Juliano, Miguel, Natasha, Chico, Roberto, Rogério, Ezequiel e Juan pelo carinho e suporte.

Agradeço, em especial, minha família, minha esposa Lisi, minha mãe Shirley, meu pai Valdeci e meu irmão Fernando por fazerem parte da minha vida. Amo vocês!

## RESUMO

**Estrutura da tese:** No presente estudo optou-se pelo “Modelo Escandinavo”, o qual é chamado de “Modelo Alternativo” no Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. A tese foi composta por introdução, objetivos, metodologia, resultados (três artigos na íntegra), discussão geral e conclusão. **Introdução:** A tese apresenta uma introdução geral sobre a síndrome de Down (SD), fatores de risco relacionados ao crescimento e peso corporal, e curvas de crescimento na referida população. **Objetivos:** O estudo teve como objetivos (1) desenvolver curvas de peso, estatura, perímetro cefálico e Índice de Massa Corporal (IMC) para a população brasileira com SD na faixa etária entre 0 e 20 anos e (2) comparar os dados de crescimento com as referências estabelecidas na literatura. **Metodologia:** A amostra foi constituída de 938 indivíduos com SD na faixa etária entre 0 e 20 anos (53,7%, masculino), recrutados de um estudo retrospectivo e prospectivo entre 2012 e 2015 na Universidade Estadual de Campinas e 50 centros para pessoas com SD no estado de São Paulo. Para a construção das curvas, foram utilizadas 10.516 medidas de peso, estatura, e perímetro cefálico. Modelos Aditivos Generalizados para Posição, Escala e Forma foram utilizados para a construção das curvas, utilizando-se do *software* R (versão 3.2.2). O método LMS foi utilizado para modelar as curvas e gráficos *worm plots* foram examinados para o diagnóstico da modelagem. Escores Z médios foram calculados para comparar os dados de crescimento do presente estudo com as referências estabelecidas pela Organização Mundial da Saúde (G1), Centro para o controle de Doenças dos Estados Unidos (G2), e população com SD de outros estudos (G3). **Resultados:** Curvas de peso-para-idade, estatura-para-idade, perímetro cefálico-para-idade, e IMC-para-idade foram desenvolvidas para indivíduos com SD de ambos os sexos na faixa etária entre 0 e 20 anos. Quando comparados à população sem SD, brasileiros com SD apresentaram menor estatura (todas as idades), menor perímetro cefálico (0-24 meses), menor peso corporal (0-15 meses) e maior IMC (3-18 anos). Os dados também mostraram diferenças em crescimento entre as crianças e adolescentes do presente estudo e a população com SD estabelecida na literatura. Variações entre escores z médios foram: escores z estatura (G1: -1,1 a -3,2 cm; G3: -1,7 a +1,3 cm); escores z peso (G1: -0,8 a -1,4 Kg; G3: -0,8 a +1,0 kg); escores z perímetro cefálico (G1: -1,0 a -1,9 cm; G3: -1,0 a +1,2 cm); escores z IMC (G2: -0,2 a +1,3 kg/m<sup>2</sup>). **Conclusão:** Indivíduos com SD apresentaram diferentes padrões de crescimento quando comparados à população com e sem SD de outros estudos.

Curvas de peso, estatura, perímetro cefálico e IMC para idade e sexo devem guiar pais e profissionais da saúde no monitoramento do crescimento da população brasileira com SD.

**Palavras-chave:** Síndrome de Down, crianças, adolescentes, curvas de crescimento, peso, estatura, perímetro cefálico, índice de massa corporal.

## ABSTRACT

**Thesis structure:** In this study we choose the "Scandinavian Model", which is called "Alternative Model" in the Graduate Program in Child and Adolescent Health of the School of Medical Sciences at the University of Campinas. The thesis consisted of introduction, objectives, methods, results (three full-text articles), overall discussion, and conclusions.

**Introduction:** The thesis presents a brief introduction about Down syndrome (DS), growth risk factors, and growth charts for children and adolescents with DS. **Objectives:** The objectives of this study were (1) to develop growth charts for weight, height, head circumference, and body mass index (BMI) for Brazilian individuals with DS aged 0 to 20 years, and (2) to compare the growth data with previous studies. **Methods:** The sample consisted of 938 individuals with DS aged 0 to 20 years (53,7% boys). Mixed retrospective and prospective study was performed at University of Campinas and 50 specialized centers for people with DS in São Paulo State between 2012 and 2015. Weight, height, and head circumference charts were developed from 10,516 data points. The LMS method was used to construct the curves using generalized additive models for location, scale, and shape in R software (version 3.2.2). Goodness of fit was checked using worm plots. Mean Z-scores were calculated to compare the growth data with the Child Growth Standards by the World Health Organization (G1), Centers for Disease Control and Prevention (G2), and individuals with DS of other studies (G3). **Results:** Weight-for-age, height-for-age, head circumference-for-age, BMI-for-age charts were developed for boys and girls with DS from birth to 20 years of age. The Brazilians individuals with DS had lower height (in all ages), lower head circumference (0-24 months), lower body weight (0-15 months), and higher BMI (3-18 years) when compared to individuals without DS. This study also found differences in growth compared to youth with DS of other studies. The mean z-scores were: mean height z-scores (G1: -1.1 to -3.2 cm; G3: -1.7 to +1.3 cm); mean weight z-scores (G1: -0.8 to -1.4 Kg; G3: -0.8 to +1.0 kg); mean head circumference z-scores (G1: -1.0 to -1.9 cm; G3: -1.0 to +1.2 cm); mean BMI z-scores (G2: -0.2 to +1.3 kg/m<sup>2</sup>). **Conclusion:** Brazilian individuals with DS had different growth patterns when compared to individuals with and without DS of previous studies. Growth charts for weight, height, head circumference, and BMI should guide health professionals and parents in the evaluation and management of the growth of Brazilian children and adolescents with DS.

**Keywords:** Down syndrome, children, adolescents, growth charts, weight, height, head circumference, body mass index.

# LISTA DE ILUSTRAÇÕES

## Introdução

<b>Figura 1.</b> Estrutura hierárquica de sobrepeso em crianças e adolescentes com síndrome de Down. ....	26
---	----

## Artigo 1

<b>FIG. 1.</b> Flowchart of systematic review evolution.....	38
--	----

## Artigo 2

<b>Figura 1.</b> Curvas de peso-para-idade para meninos com síndrome de Down com idade entre 0 e 36 meses.....	56
<b>Figura 2.</b> Curvas de peso-para-idade para meninas com síndrome de Down com idade entre 0 e 36 meses.....	57
<b>Figura 3.</b> Curvas de comprimento-para-idade para meninos com síndrome de Down com idade entre 0 e 36 meses .....	578
<b>Figura 4.</b> Curvas de comprimento-para-idade para meninas com síndrome de Down com idade entre 0 e 36 meses .....	59
<b>Figura 5.</b> Curvas de perímetro cefálico-para-idade para meninos com síndrome de Down com idade entre 0 e 24 meses .....	60
<b>Figura 6.</b> Curvas de perímetro cefálico-para-idade para meninas com síndrome de Down com idade entre 0 e 24 meses .....	601
<b>Figura 7.</b> Curvas de peso-para-idade para meninos com síndrome de Down com idade entre 3 e 20 anos .....	612
<b>Figura 8.</b> Curvas de peso-para-idade para meninas com síndrome de Down com idade entre 3 e 20 anos .....	623
<b>Figura 9.</b> Curvas de estatura-para-idade para meninos com síndrome de Down com idade entre 3 e 20 anos .....	64
<b>Figura 10.</b> Curvas de estatura-para-idade para meninas com síndrome de Down com idade entre 3 e 20 anos .....	65

**Figura 11.** Escore z médio de estatura de meninos e meninas com síndrome de Down, em comparação aos padrões da OMS e dados de crescimento publicados para crianças e adolescentes com síndrome de Down de Portugal (PT), Holanda (HL), Estados Unidos (EUA), Emirados Árabes (EAU) e Brasil (BR). ..... 656

**Figura 12.** Escore z médio do peso de meninos e meninas com síndrome de Down com idade entre 0-15 meses, em comparação aos padrões da OMS e curvas de crescimento publicados para crianças com síndrome de Down de Portugal (PT), Holanda (HL), Estados Unidos (EUA) e Brasil (BR). ..... 67

**Figura 13.** Escore z médio de perímetro cefálico de meninos e meninas com síndrome de Down com idade entre 0-24 meses, em comparação aos padrões da OMS e curvas de crescimento publicados para crianças com síndrome de Down de Portugal (PT), Estados Unidos (EUA) e Brasil (BR). ..... 68

### **Artigo 3**

**Figura 1.** Curvas de Índice de Massa Corporal (IMC) para crianças e adolescentes com síndrome de Down do sexo masculino na faixa etária entre 2 e 18 anos. .... 82

**Figura 2.** Curvas de Índice de Massa Corporal (IMC) para crianças e adolescentes com síndrome de Down do sexo feminino na faixa etária entre 2 e 18 anos. .... 83

## LISTA DE TABELAS

### Introdução

<b>Tabela 1.</b> Características das 20 curvas de crescimento desenvolvidas para crianças e adolescentes com síndrome de Down na faixa etária entre 0 e 20 anos.....	27
--	----

### Artigo 1

<b>Table 1.</b> Growth Curve Characteristics in Down Syndrome .....	39
---	----

### Artigo 2

<b>Tabela 1.</b> Características dos indivíduos com síndrome de Down na faixa etária entre 0 e 20 anos (n = 938).....	54
---	----

### Artigo 3

<b>Tabela 1.</b> Valores de Índice de Massa Corporal de crianças e adolescentes com síndrome de Down do sexo masculino na faixa etária entre 2-18 anos. ....	80
--	----

<b>Tabela 2.</b> Valores de Índice de Massa Corporal de crianças e adolescentes com síndrome de Down do sexo feminino na faixa etária entre 2-18 anos. ....	81
---	----

### Apêndices

<b>Tabela 1.</b> Valores de estatura de crianças com síndrome de Down do sexo masculino na faixa etária entre 0 e 36 meses.....	94
---	----

<b>Tabela 2.</b> Valores de estatura de crianças com síndrome de Down do sexo feminino na faixa etária entre 0 e 36 meses.....	96
--	----

<b>Tabela 3.</b> Valores de peso de crianças com síndrome de Down do sexo masculino na faixa etária entre 0 e 36 meses.....	98
---	----

<b>Tabela 4.</b> Valores de peso de crianças com síndrome de Down do sexo feminino na faixa etária entre 0 e 36 meses.....	100
<b>Tabela 5.</b> Valores de perímetro cefálico de crianças com síndrome de Down do sexo masculino na faixa etária entre 0 e 24 meses.....	102
<b>Tabela 6.</b> Valores de perímetro cefálico de crianças com síndrome de Down do sexo feminino na faixa etária entre 0 e 24 meses. ....	103
<b>Tabela 7.</b> Valores de estatura de crianças com síndrome de Down do sexo masculino na faixa etária entre 3 e 20 anos. ....	104
<b>Tabela 8.</b> Valores de estatura de jovens com síndrome de Down do sexo feminino na faixa etária entre 3 e 20 anos. ....	105
<b>Tabela 9.</b> Valores de peso de jovens com síndrome de Down do sexo masculino na faixa etária entre 3 e 20 anos. ....	106
<b>Tabela 10.</b> Valores de peso de jovens com síndrome de Down do sexo feminino na faixa etária entre 3 e 20 anos. ....	107
<b>Tabela 11.</b> Valores de Índice de Massa Corporal de crianças com síndrome de Down do sexo masculino na faixa etária entre 2-18 anos. ....	108
<b>Tabela 12.</b> Valores de Índice de Massa Corporal de crianças com síndrome de Down do sexo feminino na faixa etária entre 2-18 anos. ....	109

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>BIREME</b>	Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde
<b>BMI</b>	<i>Body Mass Index</i>
<b>BR</b>	Brasil
<b>CDC</b>	Centers for Disease Control and Prevention
<b>cm</b>	Centímetro
<b>CNPq</b>	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
<b>Comb.</b>	<i>Combined</i>
<b>Cross.</b>	<i>Cross-Sectional</i>
<b>DGM</b>	Departamento de Genética Médica
<b>DP</b>	Desvio-Padrão
<b>DS</b>	<i>Down Syndrome</i>
<b>FCM</b>	Faculdade de Ciências Médicas
<b>Fig.</b>	<i>Figure</i>
<b>FSD</b>	Fundação Síndrome de Down
<b>GAMLSS</b>	Modelos Aditivos Generalizados para Posição, Escala e Forma
<b>IC</b>	Intervalo de Confiança
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corporal
<b>kcal</b>	Quilocaloria
<b>Kg</b>	Quilograma
<b>Kg/m<sup>2</sup></b>	Peso em quilogramas dividido pela estatura em metros ao quadrado
<b>LMS</b>	<i>Lambda-Mu-Sigma</i>
<b>Long.</b>	Longitudinal
<b>M</b>	Mediana
<b>MEDLINE</b>	<i>National Library of Medicine</i>
<b>MeSH</b>	<i>Medical Subject Headings</i>
<b>n<sup>1</sup></b>	Número de sujeitos
<b>n<sup>2</sup></b>	Número de medidas
<b>ng/mL</b>	Nanograma por Mililitro
<b>NL</b>	<i>Netherlands</i>
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde

<b>P</b>	<i>Percentile</i>
<b>PRISMA</b>	<i>Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis</i>
<b>PT</b>	<i>Portugal</i>
<b>SD</b>	Síndrome de Down
<b>SD</b>	<i>Standard Deviation</i>
<b>SP</b>	São Paulo
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>UK</b>	<i>United Kingdon</i>
<b>UNICAMP</b>	Universidade Estadual de Campinas
<b>U.S.</b>	<i>United States</i>
<b>USA</b>	<i>United States of America</i>
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i>
<b>X</b>	Medida observada
<b>Z</b>	Escore de Desvio-Padrão

## LISTA DE SÍMBOLOS

-	Menos
+	Mais
±	Mais ou menos
/	Divisão
*	Multiplicação
%	Percentual
<	Menor
>	Maior
=	Igual
≤	Menor ou igual

## Sumário

1. INTRODUÇÃO .....	21
1.1. Síndrome de Down.....	21
1.2. Fatores de risco relacionados ao crescimento .....	22
1.2.1. Aspectos genéticos .....	22
1.2.2. Comorbidades.....	22
1.3. Fatores de risco relacionados ao peso corporal .....	23
1.3.1. Baixo peso.....	23
1.3.2. Sobrepeso .....	23
1.4. Curvas de crescimento .....	25
2. OBJETIVOS .....	32
2.1. Objetivo geral.....	32
2.2. Objetivos específicos.....	32
3. METODOLOGIA .....	33
3.1. Revisão sistemática .....	33
3.1.1. Estratégias de busca .....	33
3.1.2. Processo de seleção .....	33
3.1.3. Abstração dos dados.....	33
3.2. Estudos originais .....	33
3.2.1. Participantes .....	33
3.2.2. Aspectos éticos .....	34
3.2.3. Estudo retrospectivo.....	34
3.2.4. Estudo prospectivo .....	34
3.2.5. Tratamento dos dados.....	35
4. RESULTADOS .....	37
Artigo 1 - Growth curves in Down syndrome: implications for clinical practice .....	37
Artigo 2 - Curvas de crescimento para crianças brasileiras com síndrome de Down: 0 a 20 anos de idade .....	41
Artigo 3 - Curvas de referência de Índice de Massa Corporal para população brasileira com síndrome de Down entre 2 e 18 anos de idade .....	69
5. DISCUSSÃO GERAL .....	84
6. CONCLUSÃO .....	87
7. REFERÊNCIAS .....	88
8. APÊNDICES .....	94
Apêndice 1 - Tabelas de referência de crescimento de crianças e adolescentes com síndrome de Down .....	94
Apêndice 2 - Termo de consentimento livre e esclarecido.....	110

Apêndice 3 - Carta de autorização .....	112
Apêndice 4 - Carta ao médico .....	1123
Apêndice 5 - Ficha de avaliação .....	114
9. ANEXOS .....	115
Anexo 1 - Aprovação do comitê de ética .....	115
Anexo 2 - Autorização da editora .....	118
Anexo 3 - Declaração de artigo.....	119

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Síndrome de Down

Síndrome de Down (SD) é uma desordem cromossômica com prevalência estimada entre 3,05 e 14 em 10.000 nascidos vivos em países como Estados Unidos e China<sup>1</sup>. Em relação à prevalência populacional atual, estudos mostram variação entre 6,1 e 13,1 por 10.000 pessoas<sup>3, 4</sup>. No Brasil, a prevalência populacional permanece desconhecida. A etiologia da SD foi identificada em 1959 pela presença de um cromossomo extra 21<sup>5</sup>. Estima-se que 95% dos indivíduos com SD apresentam cromossomo 21 extra resultante da não disjunção meiótica, 1% devido ao mosaicismosomático e 4% à translocações<sup>6</sup>. A idade materna tem sido sugerida como principal fator de ocorrência da SD<sup>6</sup>.

A expectativa de vida entre pessoas com SD tem aumentado nas últimas décadas. Estudo sugere que 94,4% das crianças com SD nascidas em 2000 devem sobreviver em 2020, 90,8% em 2030 e 76,3% em 2050<sup>4</sup>. O aumento na expectativa de vida relaciona-se ao desenvolvimento de pesquisas e ofertas de serviços<sup>7</sup>. Apesar dos avanços, crianças com SD apresentam condições de saúde que limitam sua qualidade de vida, incluindo cardiopatias congênitas, hipotireoidismo, distúrbios gastrointestinais e apneia obstrutiva do sono<sup>8</sup>. Segundo as diretrizes da Academia Americana de Pediatria e Ministério da Saúde, pessoas com SD também apresentam restrição no crescimento e sobrepeso<sup>9, 10</sup>.

Crianças com SD apresentam diferentes padrões de peso, estatura, perímetro cefálico e Índice de Massa Corporal (IMC) quando comparadas às crianças sem SD<sup>11</sup>. Baixa estatura na infância e adolescência, baixo peso nos primeiros anos de vida, e sobrepeso após os dois anos são as características mais comuns<sup>11, 12</sup>. Estudo recente mostrou que o escore z médio da estatura, peso, e perímetro cefálico de 162 crianças com SD na faixa etária entre 0 e 36 meses foi menor em comparação aos valores normativos estabelecidos pelo Centro para o Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC) e a Organização Mundial da Saúde (OMS); na idade entre 2 e 20 anos, o escore z médio da estatura foi 2,1 menor comparado ao CDC e OMS; em contraste, após os dois anos, os valores médios de IMC apresentaram-se maiores em comparação ao CDC<sup>11</sup>.

O crescimento físico é determinado pela interação entre diversos componentes durante a vida fetal, infância e adolescência. Restrição no crescimento durante o período gestacional, infância e adolescência tem sido relacionada a condições genéticas e ocorrência

de comorbidades<sup>13, 14</sup>. Fatores de risco relacionados ao baixo peso nos primeiros anos de vida incluíram restrições no crescimento e mecanismos envolvidos na ingestão de alimentos<sup>15, 16</sup>. A transição entre baixo peso em idades precoces e sobrepeso em idades subsequentes tem sido associada a desordens do hormônio leptina, taxa metabólica basal, dieta, atividade física e comorbidades<sup>17-21</sup>.

## 1.2. Fatores de risco relacionados ao crescimento

### 1.2.1. Aspectos genéticos

Indivíduos com SD apresentam alterações na estrutura óssea da cintura escapular (escápulas e clavículas), cintura pélvica (osso íliacos) e membros (superiores e inferiores)<sup>22</sup>. Restrição do crescimento do úmero e fêmur foi observado durante período gestacional<sup>15, 23, 24</sup>. Indivíduos com SD também exibiram redução na densidade mineral da coluna vertebral, quadril e corpo inteiro<sup>25</sup>. Estudos conduzidos em ratos com SD (modelo Ts65Dn) mostraram que alterações na densidade mineral óssea e microarquitetura trabecular em 6 e 16 semanas de idade originaram-se na fase embrionária<sup>26</sup>. Os achados sugerem, portanto, que alterações em crescimento de indivíduos com SD relacionam-se a mecanismos genéticos.

### 1.2.2. Comorbidades

Um estudo realizado em 1.596 indivíduos com SD mostrou que crianças com SD com cardiopatia grave, necessitando de intervenção cirúrgica, medicação, ou apresentando doença vascular pulmonar apresentaram retardo de crescimento durante o primeiro ano de vida; após este período, as crianças apresentaram velocidades de crescimento similar às crianças saudáveis com SD<sup>13</sup>. Cronk et al. também reportaram retardo de crescimento em crianças com SD com cardiopatias congênitas quando comparados às crianças sem cardiopatia<sup>27</sup>. O estudo mostra também que crianças com cardiopatia moderada ou grave foram 1,5 a 2,0 centímetros menores em comparação às crianças com cardiopatia leve. Em contraste, Tuysuz et al. não reportaram diferenças no crescimento entre crianças com e sem cardiopatia na faixa etária entre 0 e 5 anos<sup>28</sup>. Em sumário, efeitos de diferentes cardiopatias sobre o crescimento de crianças com SD são conflitantes.

### 1.3. Fatores de risco relacionados ao peso corporal

#### 1.3.1. Baixo peso

Estudos mostraram que crianças com SD nos primeiros anos de vida apresentaram baixo peso quando comparados às crianças sem SD<sup>11, 12</sup>. Restrição no crescimento e dificuldades alimentares podem explicar o baixo peso nesta fase do desenvolvimento<sup>15, 16</sup>. Em estudo de coorte retrospectivo, fetos com SD com restrição no crescimento do fêmur foram mais propensos a terem baixo peso ao nascer<sup>15</sup>. Examinando o peso ao nascer de 8.825 crianças com SD nascidos na Inglaterra e País de Gales entre 1989 e 2010, Morris et al. relataram que crianças com SD apresentaram baixo peso em comparação às crianças sem SD<sup>29</sup>. Risco de baixo peso ao nascer pode ser mediado por condições envolvendo a placenta devido à idade materna acima de 35 anos<sup>30</sup>. Além disso, peso médio de recém-nascidos com SD pode ser afetado por dificuldades na ingestão de alimentos devido à hipotonia e desordens no sistema oral-motor<sup>31</sup>. Em geral, crianças com SD apresentaram baixo peso em comparação às crianças sem SD devido à restrição no crescimento e dificuldades relacionadas à alimentação.

#### 1.3.2. Sobrepeso

Estudos de base populacional têm mostrado que taxas elevadas de sobrepeso tendem a ocorrer em jovens com SD a partir de 2 anos de idade<sup>27, 32, 33</sup>. Progresso tem sido observado na identificação de fatores que aumentam o risco de sobrepeso. As seções abaixo fornecem uma visão geral dos potenciais fatores de risco.

##### 1.3.2.1. Leptina

Leptina é um hormônio produzido pelo tecido adiposo, regula o equilíbrio energético e inibe a fome. Magge et al. mostraram elevados níveis de leptina em crianças com SD em comparação às crianças sem SD após ajustes para idade, sexo, raça e etnia (diferença, 5,8 ng/mL; 95% IC, 2,4-9,3); diferenças persistiram após ajuste adicional para % gordura (diferença: 2,7 ng/mL; 95% IC: 0,08-5,40)<sup>17</sup>. Yahia et al. observaram que os níveis de leptina não foram significativamente diferentes entre crianças obesas com SD e crianças obesas sem SD (mediana: 18 ng/mL vs. 18,25 ng/mL); no entanto, crianças obesas com SD apresentaram maiores níveis de leptina do que crianças não obesas com SD<sup>34</sup>. El Gebali et al. encontraram

maiores níveis de leptina em crianças com do que sem SD ( $20,3 \pm 8,1$  ng / mL vs.  $5,2 \pm 2,05$  ng / mL)<sup>35</sup>. A partir dos achados acima apresentados, sugere-se a associação entre leptina e sobrepeso em crianças com SD.

#### 1.3.2.2. Taxa metabólica basal

Estudos tem investigado a relação entre a redução na taxa metabólica basal e o aumento de sobrepeso em crianças com SD. Hill et al. encontraram que crianças com SD com idade entre 3 e 10 anos apresentaram menor taxa metabólica basal ajustado para a massa livre de gordura (diferença: -78 kcal/dia; 95% IC: -133 a -27) em comparação às crianças sem SD<sup>18</sup>; diferenças persistiram após ajuste adicional para massa gorda, sexo e raça (diferença: -49 kcal/dia; 95% IC: -94 a -4). No entanto, a taxa metabólica basal não apresentou associação com massa gorda ao final de três anos. Luke et al. encontraram resultados similares, mas a duração do acompanhamento foi de 1 ano<sup>36</sup>. Em contraste, um estudo transversal mostrou uma correlação moderada entre % gordura e taxa metabólica basal em jovens com SD na idade entre 10-14 anos<sup>37</sup>. Em resumo, os dados sugerem que crianças com SD apresentam menor taxa metabólica basal em comparação às crianças sem SD. No entanto, baixa taxa metabólica basal não explicou o sobrepeso na referida população.

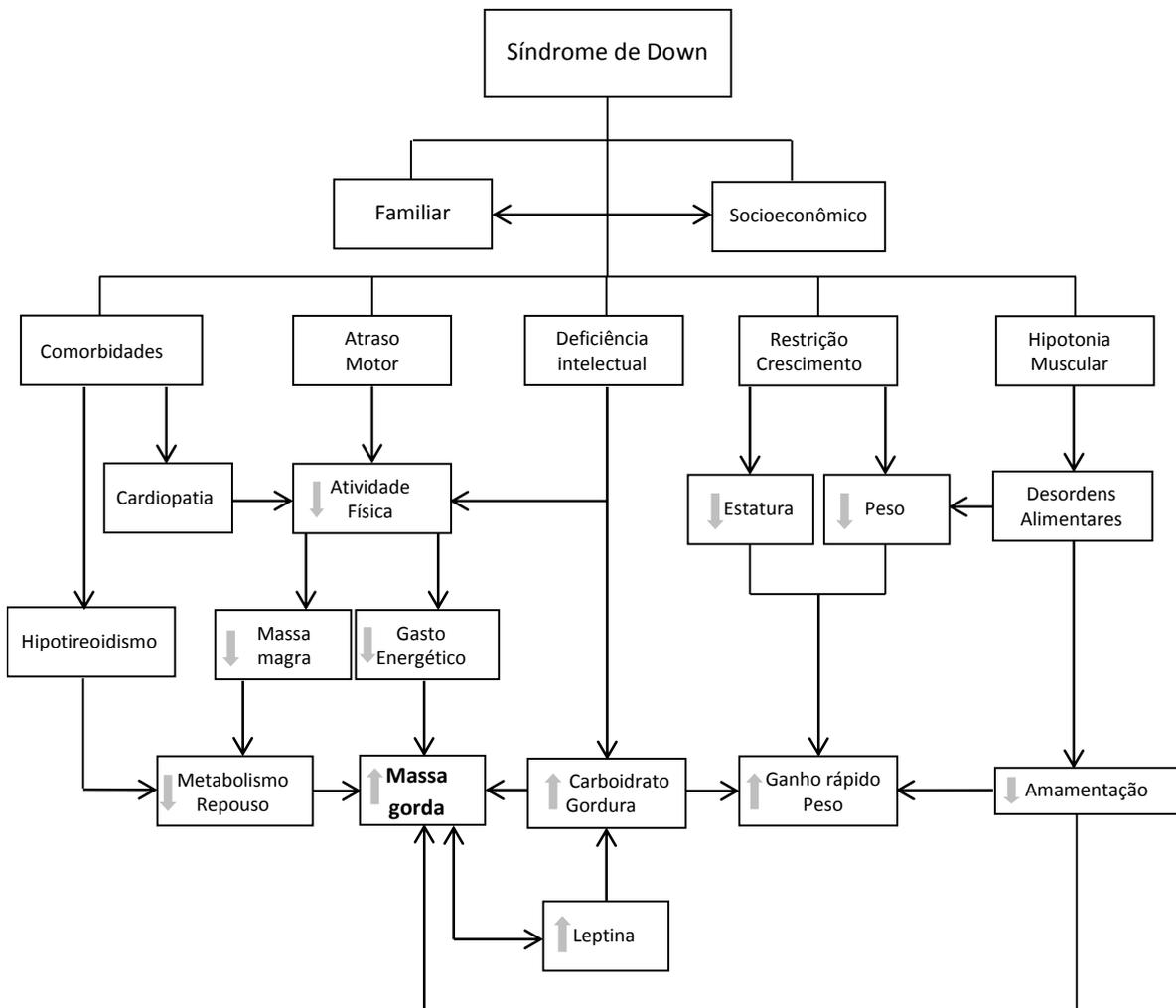
#### 1.3.2.3. Outros fatores

Em adição ao aumento da leptina e diminuição na taxa metabólica basal, alguns estudos têm mostrado que comorbidades incluindo cardiopatias e hipotireoidismo, baixos níveis de atividade física e padrões alimentares desfavoráveis podem resultar no sobrepeso de crianças com SD<sup>19-21</sup>. Outros fatores podem afetar o peso em crianças com SD, incluindo baixo peso ao nascer, baixa estatura, amamentação desfavorável, e deficiência intelectual<sup>6, 11, 29, 38</sup>. Estudos têm mostrado a relação entre estes fatores e o desenvolvimento de sobrepeso em crianças sem SD<sup>39-41</sup>. É importante também salientar que fatores familiares e socioeconômicos devem ser considerados em análises sobre sobrepeso infantil<sup>42</sup>. A Figura 1 apresenta um esquema hipotético de sobrepeso em crianças com SD.

#### 1.4. Curvas de crescimento

Curvas de crescimento têm sido desenvolvidas para avaliar o peso, estatura, perímetro cefálico e IMC em crianças e adolescentes com SD<sup>11-13, 27, 28, 32, 33, 43-55</sup>. A Tabela 1 apresenta os tipos de curvas, amostras, análises estatísticas, critérios de inclusão e exclusão, e principais desfechos de estudos publicados entre 1978 e 2015. Curvas de crescimento são fundamentais para monitorar desvios do crescimento normal assim como acompanhar o estado de bem-estar geral<sup>56</sup>.

O Ministério da Saúde recomenda o uso das curvas de crescimento desenvolvidas por Mustacchi<sup>55</sup> para monitorar crianças brasileiras com SD na faixa etária entre 0 e 24 meses. Para crianças e adolescentes na faixa etária entre 2 e 18 anos, o Ministério da Saúde recomenda as curvas de crescimento de Cronk et al.<sup>27</sup>, desenvolvidas para crianças com SD dos Estados Unidos. No entanto, estas curvas datam de 1980 e sua aplicabilidade tem sido questionada<sup>10</sup>. Diante destes achados, novas curvas de crescimento são necessárias, pois as curvas previamente publicadas podem não ser representativas dos atuais padrões de crescimento de crianças e adolescentes com SD na faixa etária entre 0 e 20 anos no Brasil.



**Figura 1.** Estrutura hierárquica do sobrepeso em crianças e adolescentes com síndrome de Down.

**Tabela 1.** Características das 20 curvas de crescimento desenvolvidas para crianças e adolescentes com síndrome de Down na faixa etária entre 0 e 20 anos.

<b>Estudo</b>	<b>Análise de dados</b>	<b>Participantes</b>	<b>Inclusão/Exclusão</b>	<b>Principais resultados</b>
Cronk <sup>43</sup> 1978 Estados Unidos	- Curvas: Peso e estatura (1.525 observações).  - Percentil.	N= 90 Idade: 0 a 3 anos. - Intervalos etários: 0-1 ano (a cada 3 meses), 1-3 anos (a cada 6 meses). - Local: hospitais.	-Inclusão: Comorbidades (63,1%)	-Estatura e peso inferior em crianças com SD. -Estatura (nascimento): 48,87±3,19. -Velocidade de crescimento inferior (24%) entre 6 e 24 meses, comparados ao grupo controle. -Cardiopatia moderada e grave: estatura e peso inferior.
Cronk et al. <sup>27</sup> 1988 Estados Unidos	- Curvas: Peso e estatura (4.650 observações).  - Percentil.	N=730 Idade: 1 mês a 18 anos. - Intervalos etários (Grupo1: 1-2 anos), (Grupo2: 2-3 anos), (Grupo3: 3-18 anos). - Local: Hospitais; Centro de desenvolvimento infantil.	-Inclusão: Comorbidades.  -Exclusão: Mosaicismo, Outliers (acima de 4 desvios-padrão).	-Estatura e peso inferior em crianças com SD (versus sem SD). -Estatura superior (versus SD de outros estudos); -Até 8 anos (cardiopatia moderada e grave: 1,5 a 2,0 cm inferior).
Piro et al. <sup>44</sup> 1990 Itália	- Curvas: Peso, estatura e perímetro cefálico (1.464 observações).  - Percentil.	N=382 Idade: 0 – 14 anos. - Grupos etários (Grupo1: 1-2 anos), (Grupo2: 2-14 anos).	-Exclusão: Mosaicismo; Comorbidades (cardiopatia; Doença celíaca; Malformação do trato alimentar; Diabetes; Talassemia; Leucemia; Hipotireoidismo).	-Até 5 anos, estatura superior (meninos). -Até 12 anos, peso superior (meninos).
Palmer et al. <sup>45</sup> 1992 Estados Unidos	- Curvas: Perímetro cefálico (540 observações).  - Desvio-padrão.	N= 421 Idade: 0 a 3 anos. - Intervalo etário: 0-3 anos (a cada 2 meses). - Local: Centro de genética clínica; Centro especializado; Hospitais; Instituto de pesquisa.	-Inclusão: Trissomia simples, Mosaicismo e Translocação; Patologias diversas. -Exclusão: Outliers (acima de ±2Desvio-padrão); (SD com desvio de 0,5 cm dos valores preditos e esperados); Excesso de medidas em 1 único sujeito.	-Nenhuma diferença entre regiões geográficas. -Perímetro cefálico maior (meninos). -Não houve diferenças entre crianças com SD e sem SD (5 a 6 meses de idade).
Cremers et al. <sup>46</sup> 1996 Holanda	- Curvas: Peso e estatura (2.045 observações).  - Percentil.	N=284 Idade: 0 a 20 anos. - Grupos etários (Grupo1: 0-1 ano), (Grupo2: 1-3 anos), (Grupo3: 3-16 anos), (Grupo4: 16-18 anos), (Grupo5: 18-20 anos). Local: Centro especializado.	Exclusão: Cardiopatia	- Acima de 14 anos: Estatura superior (meninos); Estatura menor (versus sem SD). -Idade entre 11,5 e 9,5 anos, ganho de 29,8 e 30,4 cm versus 34,7 e 29,7 (meninos e meninas com SD versus sem SD, respectivamente).

Tabela 1. *Continuada*

<b>Estudo</b>	<b>Análise de dados</b>	<b>Participantes</b>	<b>Inclusão/Exclusão</b>	<b>Principais resultados</b>
Toledo et al. <sup>47</sup> 1999 França	-Curvas: Peso, estatura e perímetro cefálico.  -Percentil.	-N=105 -Idade: 0 a 15 anos. -Intervalos etários: 0-3 anos (a cada 3 meses), 3-17 anos (a cada 6 meses). -Local: Hospital universitário.	-Exclusão: Mosaicismo e Translocação; Cardiopatia.	-Estatura final: 154 (meninos) e 140 cm (meninas). -Estatura e perímetro cefálico inferior em sujeitos com SD (versus sem SD). -Velocidade de crescimento reduzida.
Fernandes et al. <sup>48</sup> 2001 Portugal	-Curvas: Peso, estatura e perímetro cefálico (4.499 observações).  -Percentil.	-N=196 -Idade: 0 a 4 anos. -Local: Hospital.	-Exclusão: Outliers (acima de 4 desvios-padrão); Comorbidades.	-Estatura, peso e perímetro cefálico inferior em todos os grupos etários em sujeitos com SD (versus sem SD). -Estatura (nascimento): 47,71 e 47,13 cm versus 49,46 e 49,36 cm (meninos e meninas com SD versus sem SD, respectivamente). > 2 meses: Estatura superior em SD (versus SD de outros estudos).
Styles et al. <sup>49</sup> 2002 Reino Unido e Irlanda	-Curvas: Peso, estatura e perímetro cefálico (5.913 observações).  - Percentil.	-N=1.089 -Idade: 0 a 18 anos -Branco (94%).	-Exclusão: Comorbidades; Idade Gestacional < 37 semanas (até 2 anos de idade).	-Estatura inferior em crianças com SD (versus sem SD); -Diferenças de estatura e peso (versus SD de outros estudos).
Mustacchi <sup>55</sup> 2002 Brasil	-Curvas: Peso, estatura e perímetro cefálico (4.005 observações).  -Percentil.	-N=174 -Idade: 0 a 8 anos. -Intervalos etários: 0-2 anos (a cada mês), 2-6 anos (a cada 6 meses); 7-8 anos (a cada ano). -Local: Hospital e centro de pesquisa.	-Inclusão: Trissomia 21; Índices hematológicos normais; Glicose entre 80 e 110 mg/dL; Idade até 8 anos e 11 meses e 29 dias. -Exclusão: Insuficiência cardíaca descompensada.	-Estatura inferior em crianças com SD (versus sem SD).
Kimura et al. <sup>50</sup> 2003 (Japão)	-Curvas: Estatura.  -Percentil.	-N=85 -Idade: 0 a 20 anos. -Intervalos etários: 0-1 ano (a cada 3 meses), 1,6 anos (a cada 6 meses); 6-20 anos (a cada 1 ano). -Local: Centro médico.	-Exclusão: Mosaicismo; Outras síndromes; Comorbidades (cardiopatia, gastrointestinais hipotireoidismo, leucemia e epilepsia).	-Estatura inferior (versus sem SD). -Estatura (final): (meninos: 153,2±5,6; meninas: 141,9±4,2) versus sem SD (meninos: 169,1±5,9; meninas: 157,7±4,9). Pico de velocidade: (meninos: 8,9 cm/ano; meninas: 7,5 cm/ano).

Tabela 1. *Continuada*

<b>Estudo</b>	<b>Análise de dados</b>	<b>Participantes</b>	<b>Inclusão/Exclusão</b>	<b>Principais resultados</b>
Al Hussain <sup>51</sup> 2003 (Arábia Saudita)	-Curvas: Peso, estatura, perímetro cefálico e peso-para-estatura (785 observações).  -Percentil.	-N=785 -Idade: 0 a 5 anos -Intervalos etários (estatura): 0-2 anos (a cada 2 meses), 2-5 anos (a cada 4 meses). -Intervalos etários (peso): 0-5 anos (a cada 2 meses). -Local: Hospital.	-Exclusão: Mosaicismo; Patologias diversas (cardiopatias, doença celíaca, malformações gastrointestinais, hipotireoidismo, leucemia e diabetes).	-Estatura maior (meninos). -Perímetro cefálico e peso inferior (versus sem SD). -Estatura e peso similar (versus SD de outros estudos).
Meguid et al. <sup>52</sup> 2004 (Egito)	-Curvas: Peso, estatura e perímetro cefálico (1.700 observações).  -Percentil.	-N=350 -Idade: 0 a 3 anos -Intervalos etários: 0-3 anos (a cada 3 meses). Grupo1: SD saudáveis; Grupo2: SD com cardiopatia. -Local: Centro de pesquisa.	-Exclusão: Comorbidades (cardiopatia grave, hipotireoidismo e gastrointestinais).	-Estatura, peso e perímetro cefálico inferior (versus SD de outros estudos). -Peso inferior no Grupo1 (versus Grupo2).
Pastor et al. <sup>53</sup> 2004 (Espanha)	-Curvas: Peso, estatura e perímetro cefálico (1.718 observações).  -Percentil.	-N=Não informado. -Intervalos etários: 0-3 anos (a cada 6 meses), 3-15 anos (a cada 1 ano). -Local: Fundação catalã síndrome de Down.	-Exclusão: Comorbidades (hipotireoidismo, cardiopatias e doença celíaca).	-Estatura mediana: (Meninos: 149,85; Meninas: 144,0).
Van Gameren -Oosterom et al. <sup>13</sup> 2012 (Holanda)	-Curvas: Estatura e perímetro cefálico (12.336 observações).  -Média, desvio padrão e LMS (L, assimetria; M, Mediana; S, Coeficiente de variação).	-N=1.596 -Idade: 0 a 18 anos -Grupo1: SD saudáveis; Grupo2: cardiopatia leve; Grupo3: Cardiopatia grave; Grupo4: Outras comorbidades. -Local: 25 a 30 clínicas.	-Inclusão: nascidos a partir de 1982; Comorbidades. -Exclusão: Mosaicismo e Translocação; Casos duplicados; Outliers.	-Estatura (final): (meninos: 163,4±6,2; meninas: 151,8±7,3). -Estatura - 4 desvios-padrão (Grupo3 versus Grupos1 e 2).

Tabela 1. *Continuada*

<b>Estudo</b>	<b>Análise de dados</b>	<b>Participantes</b>	<b>Inclusão/Exclusão</b>	<b>Principais resultados</b>
Tüysüz et al. <sup>28</sup> 2012 (Turquia)	-Curvas: Peso, estatura e perímetro cefálico (24.113 observações).  -Percentil.	-N=1.726 -Intervalos etários: 0-3 anos (a cada 3 meses); 3-18 anos (a cada 1 ano). -Local: Departamento de Genética e Faculdade de Medicina.	-Inclusão: Cardiopatias; Hipotireoidismo tratado.	-Estatura (final): (Meninos: 160±7,3 cm; Meninas: 144±6,01 cm). -Estatura inferior (SD versus sem SD). -Velocidade de crescimento: Meninos (8,15±4,13 cm/ano, 11-16 anos) e Meninas (5,9±1,64cm/ano, 9-12 anos). -Nenhuma diferença em estatura (cardiopatia leve versus grave). Hipotireoidismo tratado não afetou o crescimento.
Afifi et al. <sup>12</sup> 2012 (Egito)	-Curvas: Peso, estatura e perímetro cefálico (1.955 observações).  -Desvio-padrão.	-N=434 -Idade: 0 a 3 anos. -Intervalos etários: 0-3 anos (a cada 2 meses). -Local: Departamento de genética clínica e centro de pesquisa.	-Exclusão: Mosaicismo e Translocação; Cardiopatias; Disfunção da tireoide; Idade gestacional < 38 semanas.	-Estatura, peso e perímetro cefálico inferior (versus sem SD). -Nenhuma diferença (versus SD de outros estudos).
Van Gameren -Oosterom et al. <sup>33</sup> 2012 (Holanda)	-Curvas: Peso (1.720 observações).  -LMS.	-N=355 -Idade: 0 a 15 meses. -Intervalos etários: 0 a 12 semanas (a cada 2 semanas); 12 a 60 semanas (a cada 4 semanas). -Local: Hospital.	-Exclusão: Outliers (>4 ou ≤6 desvios-padrão para peso, >5 ou ≤7 para peso ao nascer, >2 ou ≤6 para estatura comparados à população sem SD holandesa).	Ausência de comparações na faixa etária entre 0 e 15 meses.
Su et al. <sup>54</sup> 2014 China	-Curvas: Peso, estatura, perímetro cefálico e IMC (4.987 observações).  -Percentil.	-N=425 -Idade: 0 a 14 anos. -Intervalos etários: 0 a 18 anos (a cada 3 meses); 0 a 36 meses (a cada 6 meses); 2 a 4 anos (a cada 6 meses); 4 a 14 anos (a cada ano).	-Inclusão: Cardiopatia e hipotireoidismo.	-Comprimento ao nascer: 49,8 cm (meninos), e 49,5 (meninas). -Estatura aos 14 anos: 146,7 cm (meninos) e 142,1 (meninas). -Peso ao nascer: 3,0 kg (meninos) e 2,9 kg (meninas). -Perímetro cefálico: 32,8 cm (meninos) e 32,0 cm (meninas).
Aburawi et al. <sup>32</sup> 2015 Emirados Árabes Unidos	-Curvas: Peso, estatura e perímetro cefálico (1.263 observações).  -Percentil.	-N=182 -Idade: 0 a 13 anos. -Intervalos etários: 0 a 13 anos (a cada ano). -Local: Hospital, associações e centros especializados.	-Inclusão: Nascidos a termo; Ausência de comorbidades; Idade até 18 anos. -Exclusão: Comorbidades (anemia, diabetes, cardiopatia, asma e doença celíaca); Prematuros; Mães diabéticas.	-Estatura inferior em crianças com SD (versus sem SD).

**Tabela 1. Continuada**

<b>Estudo</b>	<b>Análise de dados</b>	<b>Participantes</b>	<b>Inclusão/Exclusão</b>	<b>Principais resultados</b>
Zemel et al. <sup>11</sup> 2015 Estados Unidos	-Curvas: Peso, estatura, perímetro cefálico, IMC e Peso-para-estatura (1.520 observações).  -Percentil.	-N=637 -Idade: 0 a 20 anos. -Intervalo etário: 0 a 36 meses (a cada mês); 2 a 20 anos (a cada 6 meses). -Local: Hospital, escolas e eventos comunitários.	-Inclusão: Comorbidades comuns. -Exclusão: Câncer.	-Meninos apresentaram maior estatura em comparação aos meninos com SD nas idades 2-20 anos (curva anterior dos Estados Unidos).

Abreviações: SD - Síndrome de Down; LMS (L, assimetria; M, Mediana; S, Coeficiente de variação).

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Objetivo geral

- Desenvolvimento de curvas de crescimento para população brasileira com SD na faixa etária entre zero e vinte anos.

### 2.2. Objetivos específicos

- Desenvolver revisão sistemática de estudos internacionais sobre curvas de crescimento em indivíduos com SD na faixa etária entre 0 e 20 anos.
- Desenvolvimento de curvas de peso-para-idade, estatura-para-idade, perímetro cefálico-para-idade e IMC-para-idade em indivíduos com SD de ambos os sexos na faixa etária entre zero e vinte anos.
- Comparar o crescimento dos indivíduos com SD do presente estudo com as referências normativas estabelecidas pelo CDC 2000 e OMS 2006.
- Comparar o crescimento dos indivíduos com SD do presente estudo com as referências normativas estabelecidas para população com SD de outros estudos.

### 3. METODOLOGIA

#### 3.1. Revisão sistemática

##### 3.1.1. Estratégias de busca

O processo de pesquisa foi desenvolvido de acordo com o método PRISMA<sup>57</sup>. A estratégia de busca foi desenvolvida juntamente com uma bibliotecária da Faculdade de Ciências Médicas. A busca na literatura foi realizada entre Julho de 2012 e Junho 2013 na base de dados MEDLINE e no portal BIREME. Os termos foram restringidos em Inglês de acordo com o *Medical Subject Headings (MeSH): Down syndrome, growth charts, e growth curves*.

##### 3.1.2. Processo de seleção

Dois revisores selecionaram os estudos relevantes. Os critérios de inclusão foram: artigo original e construção de curvas de crescimento. Os critérios de exclusão foram: estudos de prevalência, tratamento hormonal, crescimento de indivíduos sem SD, e estudos não relacionados ao crescimento.

##### 3.1.3. Abstração dos dados

Os aspectos gerais analisados nos artigos foram: tamanho da amostra, número de observações, variáveis antropométricas, escore z, tipo de estudo, procedimento de coleta e análise de dados, características da amostra, critérios de inclusão e exclusão, e principais resultados.

#### 3.2. Estudos originais

##### 3.2.1. Participantes

Indivíduos com SD de ambos os sexos na faixa etária entre 0 e 20 anos foram recrutados da combinação de estudos transversais e longitudinais desenvolvidos no período entre

2012 e 2015 no Estado de São Paulo. O estudo foi realizado no Centro de Investigação em Pediatria, Ambulatório de Integração das Especialidades pediátricas e Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, 48 Associações de Pais e Amigos dos Excepcionais do Estado de São Paulo, Centro de Educação Especial Síndrome de Down, e Fundação Síndrome de Down.

### 3.2.2. Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (CAAE: 05601712.0.0000.5404; Número do Parecer: 140.186/2012 – Anexo 1); o termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado pelos pais e responsáveis (TCLE – Apêndice 2). O TCLE continha informações sobre objetivos e métodos da pesquisa e direito dos indivíduos de desistir do estudo em qualquer momento. Os procedimentos não implicaram em quaisquer riscos ou prejuízos aos participantes. O estudo cumpriu, portanto, as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos, editadas pela Comissão Nacional de Saúde.

### 3.2.3. Estudo retrospectivo

Dados de registros clínicos foram obtidos por meio de entrevista com a família e prontuários médicos. Um questionário foi aplicado aos pais e responsáveis, incluindo informações de idade, sexo, idade gestacional, comorbidades, medicamentos, peso, estatura e perímetro cefálico (Apêndice 5). Na entrevista, também foram obtidas informações do cartão da criança e de formulários fornecidos aos pais, por unidades de saúde, clínicas médicas e hospitais da região de Campinas/SP.

### 3.2.4. Estudo prospectivo

Para execução das medidas de peso e estatura, avaliadores receberam treinamento e foram responsáveis pelas medições durante toda a coleta de dados. Os participantes foram medidos descalços e vestindo roupas leves. A estatura foi obtida utilizando estadiômetro portátil

(E210, Wiso®, Santa Catarina, Brasil) e o peso foi aferido utilizando balança digital (W801, Wiso®, Santa Catarina, Brasil).

#### 3.2.4.1. Peso

- Os indivíduos mantiveram-se descalços e foram solicitados para posicionarem no centro da balança, com pés unidos, postura ereta e olhar fixo no horizonte.
- Em seguida, solicitou-se ao indivíduo para descer da balança, sendo efetuada a leitura do peso em quilogramas.

#### 3.2.4.2. Estatura

- O indivíduo posicionou-se em pé, de forma ereta, com os membros superiores ao longo do corpo, calcanhares unidos e cabeça orientada no plano “*Frankfurt*”.
- Para definição da medida, as superfícies posteriores dos calcanhares, da cintura pélvica, da cintura escapular e da região occipital estiveram em contato com a escala de medida.
- O avaliador posicionou-se em pé, ao lado do avaliado, para posicionar a cabeça do avaliado na posição correta.
- Em seguida, o avaliador fixou o cursor móvel do estadiômetro sobre a cabeça do avaliado e efetuou a leitura da estatura em centímetros.

#### 3.2.5. Tratamento dos dados

##### 3.2.5.1. Idade cronológica

A determinação da idade cronológica foi realizada considerando a data de coleta de dados e a data de nascimento do indivíduo. A fração da idade cronológica inferior foi considerada em 0,00 enquanto que a fração superior foi considerada em 0,99. Por exemplo, o indivíduo que apresentou idade de 9 anos, a fração posicionou-se entre 9,00 e 9,99 anos.

### 3.2.5.2. Filtragem dos dados

O tratamento dos dados foi realizado em diversos estágios. Dados foram excluídos nas seguintes condições: a) dados duplicados verificados pelo código de identificação, data de nascimento e data da avaliação; b) dados discrepantes (cinco desvios-padrão acima ou abaixo da média); c) identificação de perda de estatura em amostras longitudinais. No caso de inconsistência dos dados, questionários e registros clínicos foram reexaminados.

### 3.2.5.3. Construção das curvas

Dados de peso e estatura foram convertidos em IMC mediante a fórmula:  $IMC = \text{Peso em quilogramas} / \text{estatura em metros ao quadrado (Kg/m}^2\text{)}$ . Modelos Aditivos Generalizados para Posição, Escala e Forma (GAMLSS)<sup>58</sup> foram utilizados para a construção das curvas de peso-para-idade, estatura-para-idade, perímetro cefálico-para-idade, IMC-para-idade, utilizando-se do *software* R (versão 3.2.2). O método LMS foi utilizado para modelar as curvas e gráficos *worm plots* foram examinados para o diagnóstico da modelagem<sup>59, 60</sup>. Os percentis gerados para peso, estatura e perímetro cefálico foram: 3, 10, 25, 50, 75, 90, e 97. Os percentis gerados para IMC foram: 5, 10, 25, 50, 75, 85, 90, e 95.

### 3.2.5.4. Análise comparativa

Escores Z médios foram calculados a fim de comparar os dados de crescimento entre os participantes com SD do presente estudo e referências normativas estabelecidas pelo CDC<sup>61</sup>, OMS<sup>62, 63</sup> e populações com SD de outros estudos<sup>48, 55, 64</sup>. A seguinte equação foi utilizada para calcular o escore Z:  $Z = [ ( X / M ) L - 1 ] / L * S$ , onde X foi a medida observada (peso, estatura, perímetro cefálico ou IMC) de cada participante, M a mediana, L o valor de assimetria, -1 a constante, e S o valor do coeficiente de variação. Os valores de L, M e S foram obtidos das tabelas normativas dos referidos estudos. Na ausência de L, M, S, utilizou-se a seguinte equação:  $Z = (X - M) / DP$ , onde X foi a medida observada, M a média e DP o desvio padrão; M e DP foram obtidos a partir das tabelas normativas de crescimento específicas por idade e sexo dos referidos estudos.

## 4. RESULTADOS

### Artigo 1 - Growth curves in Down syndrome: implications for clinical practice

#### RESEARCH REVIEW

AMERICAN JOURNAL OF **medical genetics** PART A

## Growth Curves in Down Syndrome: Implications for Clinical Practice

Fabio Bertapelli, Juan Eduardo Samur-San Martin, Ezequiel Moreira Gonçalves, Vinicius Justino de Oliveira Barbata, and Gil Guerra-Júnior\*

Growth and Body Composition Laboratory, Center for Investigation in Pediatrics (CIPEP), Department of Pediatrics, Faculty of Medical Sciences (FCM), University of Campinas (UNICAMP), Campinas, São Paulo, Brazil

Manuscript Received: 18 March 2013; Manuscript Accepted: 6 October 2013

Growth curves have been developed for individuals with Down syndrome (DS) in several countries. However, in order to facilitate the preparation of clinical guidelines it is necessary to verify the eligibility of these curves. The search was conducted according to the PRISMA method (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*). It was conducted between July 2012 and June 2013 in MEDLINE/PubMed and BIREME. The inclusion and exclusion criteria were applied to identify the studies and a total of 16 relevant articles were selected. The aspects analyzed in the articles consisted of sample size, number of observations, age group, anthropometric variables, standard deviation scores (SDS), type of study, collection and analysis of data, participants, inclusion/exclusion criteria and outcomes. The mean, standard deviations (SDs) and percentiles for sex and age were used to develop the curve of weight, height, and head circumference. The individuals with DS presented growth between  $-0.4$  and  $-4.0$  SDS in comparison to healthy controls. The variation in these observations can be explained by genetic differences, secular trends in growth and disease status. Regarding the limitations identified, it was observed that most of the studies did not provide data concerning the number of individuals and observations, mean values and respective SDs by sex and age. In addition, most studies did not use LMS methods to evaluate asymmetry, the median and data variability. In conclusion, the results of this review demonstrated that in order to avoid false diagnoses in children and adolescents with DS new growth curves must be developed. © 2013 Wiley Periodicals, Inc.

**Key words:** Down syndrome; growth curves; weight; height; head circumference

#### INTRODUCTION

A growth curve can evaluate physical growth and is useful for the prevention and identification of general problems related to health [Khadilkar and Khadilkar, 2011]. In addition, a growth curve is an indispensable tool for monitoring the nutritional status and health of a general population [Ziegler and Nelson, 2012].

Individuals with Down syndrome (DS) are shorter in height, compared to children without DS, with an approximate mean of  $-2$  standard deviations (SDs) [Tüysüz et al., 2012]. Most of the patients

#### How to Cite this Article:

Bertapelli F, Martin JESS, Gonçalves EM, Barbata VJO, Guerra-Júnior G. 2014. Growth curves in Down syndrome: Implications for clinical practice. *Am J Med Genet Part A* 164A:844–847.

with DS exhibit comorbidities that may aggravate their growth disorder, such as congenital heart disease [Kucik et al., 2013].

Growth curves for children with DS were developed to address the criteria of eligibility for specialized care, especially in regard to the physical, psychosocial, economic, ethnic, nutritional, and national cultural differences. In addition, the need exists to verify the reproducibility of these curves and identify threats to external and internal validity in order to identify differences and similarities between the studies.

The aim of this study was to analyze the growth curves of different studies of patients with DS by a systematic review in order to facilitate the preparation of clinical guidelines, such as research planning.

#### METHODS

##### Search Strategy

The search was conducted according to the PRISMA method (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) [Liberati et al., 2009]. It was conducted between July 2012 and June 2013 in MEDLINE/PubMed, The Latin American and Caribbean Center of Information in Health Sciences (BIREME), and bibliographic references of relevant studies. Data recovery was both electronic and manual, assisted by a librarian who specialized in the

\*Correspondence to:

Gil Guerra-Júnior, Department of Pediatrics, Faculty of Medical Sciences (FCM), University of Campinas (UNICAMP), Cidade Universitária "Zeferino Vaz", 13083-887 Campinas, São Paulo, Brazil.  
E-mail: gilguer@fcm.unicamp.br

Article first published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com): 19 December 2013

DOI 10.1002/ajmg.a.36337

healthcare field. The search terms used to identify articles were: DS; growth curves; and growth charts. The article selection was performed independently by two reviewers. After reading titles and abstracts, the articles that met the criteria were thoroughly reviewed.

### Inclusion and Exclusion Criteria

Articles were eligible if they satisfied the inclusion and exclusion criteria. The inclusion criteria were: original article with specific aims to construct weight, height, and head circumference curves; prospective and retrospective studies; and cross-sectional and/or longitudinal studies. The exclusion criteria were: prevalence studies; growth curves related to nutritional status, mental function and hormonal treatment; growth in fetuses with DS; growth in individuals without DS; and studies not related to growth.

### Data Abstraction

The general aspects analyzed in the articles were: sample size; number of observations; age group; anthropometric variables; SD scores (SDS); type of study; collection and analysis of data; participants; inclusion/exclusion criteria; and outcomes.

## RESULTS

### Selection of Studies

The selection process for the studies is presented in Figure 1. The date of the last search was June 16, 2013. The preliminary search of databases identified 77 articles of which 29 articles duplicates were removed and 33 articles were excluded after the application of inclusion and exclusion criteria. One additional article was added to the final selection from citations of selected articles. At the end of the selection process, 16 articles were included (Fig. 1).

### Variables

The derived variables from the construction of growth curves were: curves of weight/age; curves of height/age; curves of weight/height; curves of BMI/age. Some studies concurrently evaluated the growth velocity through percentages frequencies; thus, they determined weight gain and height in centimeters, verified after birth until the final height. In addition, mathematical formulas have been proposed to estimate the expected final height, based on calculations of values of parental height.

### Data analysis

For the curve construction, means, SDs, and centiles were used for sex and age. The comparative analyses were: (a) age groups; (b) male versus female sex; (c) patients with DS versus healthy controls; and (d) healthy patients with DS versus those with disease.

### Characterization of Studies

The samples were categorized by region, age intervals, associated diseases, and ethnicity. They were also categorized by hospital, medical center, pediatric clinic, child development center, research center, special schools, and all individuals were living with their

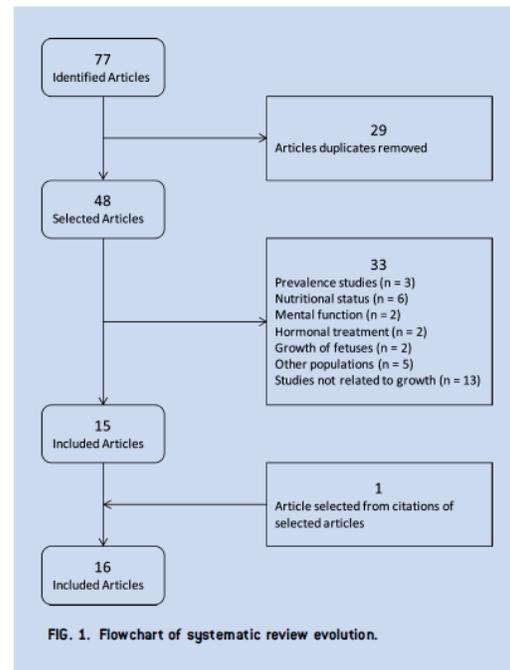


FIG. 1. Flowchart of systematic review evolution.

parents. Patients were included and excluded according to health status, type of syndrome, administration of growth hormone, prematurity, outliers, quantity of measurements on each patient, birth date, and duplicate patients. The studies characteristics are presented in Table I.

## DISCUSSION

In regard to the data verification of studies evaluating growth curves in patients with DS, it was observed that in all studies of individuals with DS presented with low height, as well as reduced growth rate at specific ages. The final height varied between  $-0.4$  and  $-4.0$  SDS from estimated parameters for healthy controls. Regarding to the analyses between patients with DS, differences between the studies were observed in weight, height, and head circumference. In part, the variation in these observations can be explained by genetic differences between several populations and secular trends in growth [Afifi et al., 2012].

Some studies analyzed growth related to different types of cardiac abnormalities; they concluded that DS patients with moderate to severe cardiac abnormalities presented with a lower height than those with mild or no cardiac abnormalities [Cronk, 1978; Cronk et al., 1988; van Gameren-Oosterom et al., 2012]. Tüysüz et al. [2012] evaluated 1,726 patients with DS aged between zero and 18 years; with 8,132 height measurements; it found that height and head circumference did not differ between children with and without severe cardiac abnor-

TABLE I. Growth Curve Characteristics in Down Syndrome

Study	n <sup>1</sup>	n <sup>2</sup>	Age (years)	Analyses	Diseases	Type (study)	Country
Cronk [1978]	90	1,525	0–3	M, SD, and P		Cross	USA
Cronk et al. [1988]	730	4,650	1–18*	M, SD, and P		Comb	USA
Piro et al. [1990]	382	1,464	0–14	M and SD	X	Comb	Italy
Palmer et al. [1992]	421	540	0–3	M and SD		Comb	USA
Cremers et al. [1996]	284	2,045	0–20	M and SD	X	Comb	Netherlands
Toledo et al. [1999]	105	?	0–15	M, SD, and P	X	Long	France
Fernandes et al. [2001]	196	4,499	0–4	M, SD, and P	X	Cross	Portugal
Styles et al. [2002]	1,089	5,913	0–18	M, SD, and P	X	Cross	UK/Ireland
Myreid et al. [2002]	354	4,832	0–18	M and SD		Comb	Sweden
Kimura et al. [2003]	85	?	0–20	M and SD	X	Comb	Japan
Al Husain [2003]	785	785	0–5	M, SD, and P	X	Cross	Saudi Arabia
Meguid et al. [2004]	350	1,700	0–3	P		Comb	Egypt
Pastor et al. [2004]	?	1,718	0–15	M and SD	X	Long	Spain
Van Gameren-Oosterom et al. [2012]	1,596	12,336	0–18	M and SD		Long	Netherlands
Tüysüz et al. [2012]	1,726	24,113	0–18	M, SD, and P		Long	Turkey
Affifi et al. [2012]	434	1,955	0–3	M and SD	X	Cross	Egypt

Comb = combination of cross-sectional and longitudinal data; Long = longitudinal data; M = mean; SD = standard-deviation; P = percentile; n<sup>1</sup> = number of patients; n<sup>2</sup> = number of observation/measures; cross = cross-sectional data; = disease inclusion; X = disease exclusion; ? = non-informed data; \* = 1 month to 18 years old.

malities until age of 5 years, corroborating with the findings of another study [Meguid et al., 2004]. Regarding the influence of organic alterations, it was observed that hypothyroidism may also affect growth; however, if the condition is treated, it does not impact the height of patients with DS [Myreid et al., 2002; Tüysüz et al., 2012]. However, in most studies [Piro et al., 1990; Cremers et al., 1996; Toledo et al., 1999; Fernandes et al., 2001; Styles et al., 2002; Kimura et al., 2003; Al Husain, 2003; Meguid et al., 2004; Pastor et al., 2004; Afifi et al., 2012], patients with celiac disease, gastrointestinal malformations, hypothyroidism, leukemia, cardiac abnormalities, epilepsy, diabetes, and thalassemia were excluded from the samples, precluding comparative analyses between healthy patients and with associated diseases.

Regarding the comparative analysis done with available data in the literature that addressed growth in patients with DS versus healthy controls, it was found that the SDS may be linked to the use of different reference curves for comparison and also to population heterogeneity between the different studies. Most of the comparisons were done by superimposition of centile distribution curves; they did not provide data regarding the SDS. In addition, they did not provide data regarding the number of individuals/observations, mean values and respective SD by sex and age. These limitations can decrease the accuracy of comparisons of patients with or without DS. The statistical analysis had some limitations, especially in regard to smoothing reference centile curves. A few studies [Styles et al., 2002; Tüysüz et al., 2012; van Gameren-Oosterom et al., 2012] used the LMS method [Cole and Green, 1992] to evaluate asymmetry, the median, and data variability.

For the curve construction, all studies measured the height, with the exception of Palmer et al. [1992] who only aimed to the development of head circumference curves. The curves of Cronk et al. [1988] are the ones most commonly used for monitoring of weight and height of children and adolescents from ages 1 month to 18 years with DS [Fernandes et al., 2001; Myreid et al., 2002; Tüysüz

et al., 2012]. A few studies [Toledo et al., 1999; Al Husain, 2003] observed similar results in height as those of Cronk et al. [1988]. Some studies, all conducted in Europe, presented significant differences in height measurements [Cremers et al., 1996; Fernandes et al., 2001; Myreid et al., 2002; Tüysüz et al., 2012; van Gameren-Oosterom et al., 2012], compared with the findings of Cronk et al. [1988].

The information presented in this study, the World Health Organization Guidelines for the curve constructions [WHO, 2006], and the increasing understanding of genetic growth factors underscore the need for clarification and development of updated growth references. According to de Onis et al. [2004], it is necessary to verify: maternal and patient health status; breastfeeding; lactation support; gestational age; socioeconomic level; and other pertinent environment factors. Furthermore, the World health Organization notes the following essential factors: the sampling specifics (geographic location, ethnicity, representativeness of the population, and health status); a rigorous collection process and data selection; and appropriate statistics methods for the curve development [WHO, 2006].

## CONCLUSION

Overall, this review identified differences and similarities between the studies, and demonstrated that new specific curves must be developed, capable of being reproduced nationally and internationally; this will avoid false diagnoses and will aid parents, health-care professionals, and researchers in improving the life quality in children and adolescents with DS.

## ACKNOWLEDGMENT

The authors like to thank to Coordination for the Improvement of Higher Level Personnel (CAPES).

## REFERENCES

- Afifi HH, Aglan MS, Zaki ME, Thomas MM, Tosson AM. 2012. Growth charts of Down syndrome in Egypt: A study of 434 children 0–36 months of age. *Am J Med Genet Part A* 158A:2647–2655.
- Al Husain M. 2003. Growth charts for children with Down's syndrome in Saudi Arabia: Birth to 5 years. *Int J Clin Pract* 57:170–174.
- Cole TJ, Green PJ. 1992. Smoothing reference centile curves: The LMS method and penalized likelihood. *Stat Med* 11:1305–1309.
- Cremers MJ, Van Der Tweel I, Boersma B, Wit JM, Zonderland M. 1996. Growth curves of Dutch children with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res* 40:412–420.
- Cronk CE. 1978. Growth of children with Down's syndrome: Birth to age 3 years. *Pediatrics* 61:564–568.
- Cronk C, Crocker AC, Pueschel SM, Shea AM, Zackai E, Pickens G, Reed RB. 1988. Growth charts for children with Down syndrome: 1 month to 18 years of age. *Pediatrics* 81:102–110.
- de Onis M, Garza C, Victora CG, Onyango AW, Frongillo EA, Martines. 2004. The WHO Multicentre Growth Reference Study: Planning, study design, and methodology. *J Food Nutr Bull* 25:S15–S26.
- Fernandes A, Mourato AP, Xavier MJ, Andrade D, Fernandes C, Palha M. 2001. Characterization of the somatic evolution of Portuguese children with Trisomy 21 preliminary results. *Down Syndr Res Pract* 6:134–138.
- Khadilkar V, Khadilkar A. 2011. Growth charts: A diagnostic tool. *Indian J Endocrinol Metab* 15:S166–S171.
- Kimura J, Tachibana K, Imaizumi K, Kurosawa K, Kuroki Y. 2003. Longitudinal growth and height velocity of Japanese children with Down's syndrome. *Acta Paediatr* 92:1039–1042.
- Kucik JE, Shin M, Siffel C, Marengo L, Correa A, Congenital Anomaly Multistate Prevalence and Survival Collaborative. 2013. Trends in survival among children with Down syndrome in 10 regions of the United States. *Pediatrics* 131:e27–e36.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. 2009. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *PLoS Med* 6:e1000097.
- Meguid NA, El-Kotoury AI, Abdel-Salam GM, El-Ruby MO, Afifi HH. 2004. Growth charts of Egyptian children with Down syndrome (0–36 months). *East Mediterr Health J* 10:106–115.
- Myreliid A, Gustafsson J, Ollars B, Annerén G. 2002. Growth charts for Down's syndrome from birth to 18 years of age. *Arch Dis Child* 87:97–103.
- Palmer CG, Cronk C, Pueschel SM, Wisniewski KE, Laxova R, Crocker AC, Pauli RM., 1992. Head circumference of children with Down syndrome (0–36 mo). *Am J Med Genet* 42:61–67.
- Pastor Durán X, Quintó Domech L, Corretger MC, Gassió RS, Hernández Martínez M, Seres Santamaria A. 2004. Tablas de crecimiento actualizadas de los niños españoles con síndrome de Down. *Rev Med Int Sindr Down* 8:34–46.
- Piro E, Pennino C, Cammarata M, Corsello G, Greci A, Lo Giudice C, Morabito M, Piccione M, Giuffrè L. 1990. Growth charts of Down syndrome in Sicily: Evaluation of 382 children 0–14 years of age. *Am J Med Genet Suppl* 7:66–70.
- Styles ME, Cole TJ, Dennis J, Preece MA. 2002. New cross sectional stature, weight, and head circumference references for Down's syndrome in the UK and Republic of Ireland. *Arch Dis Child* 87:104–108.
- Toledo C, Alembik Y, Aguirre JA, Stoll C. 1999. Growth curves of children with Down syndrome. *Ann Genet* 42:81–90.
- Tüysüz B, Gökner NT, Öztürk B. 2012. Growth charts of Turkish children with Down syndrome. *Am J Med Genet Part A* 158A:2656–2664.
- van Gameren-Oosterom HB, van Dommelen P, Oudesluys-Murphy AM, Buitendijk SE, van Buuren S, van Wouwe JP. 2012. Healthy growth in children with Down syndrome. *PLoS ONE* 7:e31079.
2006. Multicentre growth reference study group. Child growth standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr* 450:76–85.
- Ziegler EE, Nelson SE. 2012. The WHO growth standards: Strengths and limitations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 15:298–302.

## **Artigo 2 - Curvas de crescimento para crianças brasileiras com síndrome de Down: 0 a 20 anos de idade**

### **Resumo**

**Introdução:** O crescimento de jovens com Síndrome de Down (SD) apresenta-se diferente em relação aos jovens sem SD e curvas de crescimento têm sido desenvolvidas especificamente para jovens com a SD. No entanto, pouco se sabe sobre os padrões de crescimento na referida população. O objetivo deste estudo foi desenvolver curvas de crescimento para jovens brasileiros com SD e comparar os dados de crescimento com as referências estabelecidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e de jovens com SD de outros estudos.

**Métodos:** Dados longitudinais e transversais foram coletados na Universidade Estadual de Campinas, 48 centros especializados para pessoas com deficiência intelectual, e dois centros para pessoas com SD entre 2012 e 2015. Um total de 10.516 medidas de crescimento foi obtido de 938 jovens com SD (53,7%, masculino) na faixa etária entre 0 e 20 anos nascidos entre 1980 e 2013. O método LMS foi utilizado para construir as curvas usando Modelos Aditivos Generalizados para Posição, Escala e Forma.

**Resultados:** Curvas de estatura-para-idade, peso-para-idade e perímetro cefálico-para-idade foram desenvolvidas para brasileiros com SD de ambos os sexos na faixa etária entre 0 e 20 anos. Diferenças em crescimento dos indivíduos do presente estudo variaram entre -0,8 e -3,2 escores z em comparação aos padrões da OMS e -1,9 a +1,3 em comparação às crianças com SD de outros estudos.

**Conclusões:** As curvas de crescimento podem guiar profissionais e famílias no acompanhamento do crescimento de crianças e adolescentes com SD no Brasil.

**Palavras-chave:** Trissomia 21; peso; estatura; desenvolvimento.

## **Abstract**

**Background:** The growth of youth with Down syndrome (DS) differs from that of youth without DS and growth charts specific to DS have been developed. However, little is known about the growth of Brazilian youth with DS. The objective of this study was to construct growth charts for Brazilian youth with DS and compare the growth data with the Child Growth Standards by the World Health Organization (WHO) and charts for children with DS of other studies.

**Methods:** Mixed longitudinal and cross-sectional data were collected at University of Campinas, 48 specialized centers for people with intellectual disabilities, and two foundations for people with DS between 2012 and 2015. A total of 10,516 growth measurements from birth to 20 years of age were available from 938 youth with DS (53.7% boys) born between 1980 and 2013. The LMS method was applied to construct the curves using generalized additive models for location, scale, and shape.

**Results:** Length/height-for-age, weight-for-age, and head circumference-for age percentile curves were generated for Brazilian boys and girls from birth to 20 years of age. Differences in growth of Brazilian youth ranged from -0.8 to -3.2 z-scores compared to WHO standards, and -1.9 to +1.3 compared to children with DS in other studies.

**Conclusions:** These specific growth charts may guide health professionals and families in monitoring the growth of Brazilian children and adolescents with DS.

**Key words:** Trisomy 21; weight; height; development

## Introdução

A síndrome de Down (SD) é uma desordem cromossômica com estimativas de prevalência variando de 6,1 a 13,1 por 10.000 pessoas<sup>1,2</sup>. Crianças com SD apresentam diferentes padrões de crescimento em comparação às crianças sem SD<sup>3,4</sup>. Déficit de crescimento é a característica mais comum e é regulada por fatores genéticos<sup>5</sup>. Uma revisão mostrou que a estatura de crianças com SD variou entre 0,4 e 4,0 desvios padrão inferior a de crianças sem SD<sup>6</sup>. Esta restrição de crescimento tem levado ao desenvolvimento de curvas de crescimento específicas para crianças com SD<sup>6-9</sup>. Curvas de crescimento são essenciais para guiar profissionais e famílias no acompanhamento do crescimento de crianças e adolescentes com SD.

O Ministério da Saúde recomenda o uso das curvas de crescimento de Mustacchi<sup>10</sup> para crianças brasileiras com SD na faixa etária entre 0 e 24 meses<sup>11</sup>. Estas curvas de crescimento foram desenvolvidas em amostra de crianças com SD nascidas antes de 2000. Estudos mostram tendência secular de crescimento, especialmente para o sobrepeso<sup>12,13</sup>; portanto, curvas de crescimento atualizadas podem ser necessárias. Além disso, as curvas anteriores para crianças brasileiras com SD foram desenvolvidas a partir de uma amostra relativamente pequena usando dados exclusivamente retrospectivos a partir de uma única comunidade. Para jovens brasileiros com SD com idade entre 2 e 18 anos, o Ministério da Saúde<sup>11</sup> recomenda usar as curvas de crescimento de Cronk et al.<sup>14</sup> que foram desenvolvidas para jovens com SD dos Estados Unidos; No entanto, estas curvas podem não representar os padrões de crescimento da juventude brasileira com SD. Além disso, as curvas datam de 1980 e sua aplicabilidade global tem sido questionada<sup>15</sup>. Ressalta-se a importância da atualização de curvas de crescimento para jovens com SD empregando métodos estatísticos sofisticados. Diante destes achados, curvas de crescimento são necessárias pois as referências previamente desenvolvidas podem não representar os atuais padrões de crescimento de crianças e adolescentes com SD no Brasil.

Curvas de crescimento existentes para crianças da população em geral desenvolvidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e curvas para crianças com SD de outros países podem não ser representativos dos padrões de crescimento da juventude brasileira com SD. Pesquisas anteriores demonstraram que os padrões de crescimento da OMS podem subestimar o crescimento de crianças com SD<sup>9</sup>. No entanto, a magnitude das diferenças na população brasileira com SD permanece inexplorada. O Brasil é um país em desenvolvimento, com diferenças raciais,

étnicas e econômicas. Crianças de países de renda baixa e média são mais propensos a apresentarem maior prevalência de restrição de crescimento<sup>16</sup>. Portanto, os padrões de crescimento de crianças brasileiras com SD podem ser diferentes daquelas com SD de outros países. Assim, pesquisas são necessárias a fim de verificar se as normas previamente desenvolvidas refletem os atuais padrões de crescimento de jovens brasileiros com SD.

O objetivo deste estudo foi construir curvas de peso-para-idade, estatura-para-idade e perímetro cefálico-para-idade especificamente para crianças e adolescentes com SD na faixa etária entre 0 e 20 anos. Além disso, os dados de crescimento foram comparados com os padrões de crescimento infantil da OMS, e curvas de crescimento específicas para jovens com SD de outros estudos.

## **Materiais e Métodos**

### *Participantes*

Dados retrospectivos e prospectivos de crescimento foram coletados em crianças e adolescentes com SD. O estudo retrospectivo ocorreu em várias cidades do Estado de São Paulo, Brasil. A coleta de dados foi realizada na Universidade de Campinas, 48 centros especializados para pessoas com deficiência intelectual, e duas fundações para pessoas com SD. O Estado de São Paulo tem uma população estimada em 44.035.304 pessoas, 21,7% da população total do Brasil. Os locais foram selecionados para representar regiões geográficas distintas do Estado de São Paulo, cuja composição populacional é similar ao total da população brasileira em termos de origens raciais e étnicas. Participantes com dados completos de peso, estatura, perímetro cefálico, data de nascimento, e cariótipo trissomia 21 foram incluídos. Crianças muito prematuras foram excluídas (nascidas antes de 32 semanas de gestação).

### *Aspectos éticos*

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas. Todos os pais e responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

### *Coleta de Dados*

O estudo foi realizado entre 2012 e 2015. Dados retrospectivos foram coletados nos locais mencionados acima. Entrevistas com pais e responsáveis foram conduzidas para obtenção das seguintes informações: dados de nascimento, idade, sexo, cor da pele, idade gestacional, comorbidades, peso, estatura e perímetro cefálico. No estudo prospectivo, dados foram coletados entre 2012 e 2014. As medidas foram realizadas por avaliadores treinados usando procedimentos padronizados<sup>17</sup>. Equipamentos padronizados foram usados em apenas quatro instituições. Os participantes foram medidos descalços e vestindo roupas leves. A estatura foi medida com um estadiômetro (E210, Wiso®, Santa Catarina, Brasil). O peso foi aferido com uma balança digital (W801, Wiso®, Santa Catarina, Brasil). O perímetro cefálico foi medido com uma fita não elástica.

### *Tratamento dos dados*

Os seguintes intervalos etários foram utilizados para a construção das curvas: 0-36 meses (1 medida a cada mês); 3 a 20 anos (1 medida a cada ano). A análise dos dados foi realizada em diversos estágios, sendo os dados excluídos nas seguintes situações: 1) dados duplicados com base no código de identificação, data de nascimento e data de mensuração; 2) dados com cinco desvios padrão acima ou abaixo da média; 3) identificação de perda de estatura em amostras longitudinais. No caso de inconsistência dos dados, questionários e registros clínicos foram reexaminados. Após o tratamento dos dados, 137 medidas foram excluídas (1.3%).

As curvas de crescimento foram desenvolvidas usando Modelos Aditivos Generalizados para Posição, Escala e Forma (GAMLSS) mediante o *software* R<sup>17</sup>. Percentis 3 a 97 foram gerados para a construção das curvas de peso-para-idade, estatura-para-idade, e perímetro cefálico-para-idade. *Worm plots* foram checados para examinar o ajuste das curvas. O método Lambda Mu Sigma (LMS) foi selecionado como o mais apropriado para desenvolver as curvas<sup>18</sup>. LMS é uma transformação de assimetria (L), média (M) e coeficiente de variação (S).

Escore z foram calculados para comparar os dados de crescimento com os padrões da OMS<sup>19,20</sup> e curvas específicas para jovens com SD de outros estudos, incluindo Holanda, Portugal, Estados Unidos, e Emirados Árabes<sup>7,9,22,23</sup>. Os dados de crescimento dos jovens com SD do presente estudo também foram comparados com os dados de crescimento de jovens

brasileiros com SD publicados previamente por Mustacchi (2002)<sup>10</sup>. Quando os valores de L, M e S estavam disponíveis, utilizou-se a seguinte equação para o cálculo do escore z:

$$Z = [ ( X / M )^L - 1 ] / L * S,$$

onde X é a medida observada (peso, estatura ou perímetro cefálico). Quando os valores de L, M, S não estavam disponíveis, utilizou-se a seguinte equação:

$$Z = ( X - M ) / DP,$$

onde X é a medida observada, M a média e DP o desvio padrão; M e DP foram obtidos a partir de padrões de crescimento específicos por idade. Modelos de regressão multinível foram conduzidos para examinar os efeitos de comorbidades, ano de nascimento, idade gestacional, e fonte de dados (prospectivo vs. dados retrospectivos) sobre o crescimento dos indivíduos com DS.

## Resultados

### *Descrição da amostra*

A amostra foi composta por indivíduos com SD na faixa etária entre 0 e 20 anos nascidos entre 1980 e 2013. Todas as crianças residiam com suas famílias. Um total de quatro crianças nascidas muito prematuramente foram excluídas (<32 semanas de gestação). Após as exclusões, a amostra foi constituída por um total de 938 participantes com SD (53,7%, masculino). Estes participantes forneceram um total de 4.723 dados de peso, 4.440 dados de estatura e 1.353 dados de perímetro cefálico. As características da amostra estão apresentadas na Tabela 1.

### *Curvas de crescimento*

Curvas de crescimento para meninos e meninas com SD com idade entre 0 e 20 anos foram construídas para o peso-para-idade, estatura-para-idade, e perímetro cefálico-para-idade (Figuras 1-10). O crescimento de crianças saudáveis com SD e aquelas crianças com defeitos cardíacos congênitos e hipotireoidismo não apresentaram diferenças entre z-escores médios referentes à estatura, peso e perímetro cefálico ( $p > 0,05$ ). Z-escores de peso provenientes de registros médicos retrospectivamente foi significativamente maior em comparação aos dados coletados prospectivamente ( $p = 0,01$ ); No entanto, não houve diferença em z-escores de estatura ( $p = 0,73$ ). Observou-se um efeito não significativo do ano de nascimento sobre o crescimento de

crianças com SD ( $p > 0,05$ ). Os padrões de crescimento de crianças com SD nascidos entre 33-36 semanas de gestação não foram significativamente diferentes das crianças nascidas  $\geq 37$  semanas ( $p > 0,05$ ). A Figura 11 mostra as diferenças na estatura dos participantes do presente estudo que variaram de -1,1 para -3,2 escores z em comparação aos padrões da OMS e -1,7 a +1,3 em comparação às crianças com SD de outros estudos. As diferenças médias entre nossa amostra e os padrões da OMS foram 3 cm para o nascimento e 20 cm para a estatura final. A Figura 12 mostra as diferenças do peso médio que variaram de -0,8 para -1,4 escores z em comparação aos padrões da OMS, e de -0,8 a +1,0 em comparação às crianças com SD de outros estudos. Escores z do perímetro cefálico variaram de -1,0 para -1,9 em comparação aos padrões da OMS, e -1,0 a +1,2 em comparação às crianças com SD de outros estudos (Figura 13).

## Discussão

Neste estudo, curvas de estatura, peso e perímetro cefálico foram desenvolvidas para indivíduos com SD na faixa etária entre 0 e 20 anos. Também foram encontradas diferenças na estatura, peso e perímetro cefálico entre nossa amostra, padrões da OMS, e dados de crescimento de indivíduos com SD de outros estudos. Estes resultados têm implicações para o acompanhamento do crescimento de crianças e adolescentes com SD no Brasil.

Os padrões de crescimento dos jovens com SD do presente estudo apresentaram-se bem abaixo dos descritos pelos padrões da OMS em todas as fases de desenvolvimento: fetal, infância e adolescência. Diferentes resultados eram esperados, mas a extensão das diferenças era desconhecida. A restrição do crescimento é possivelmente ligada a fatores genéticos. Esta hipótese é apoiada por medidas ósseas de ultrassom, mostrando restrição do fêmur de fetos com SD entre 11 e 14 semanas de gestação<sup>23</sup>. Déficit de crescimento na trissomia 21 origina-se a partir da interação genótipo-fenótipo durante desenvolvimento embrionário<sup>5</sup>. As diferenças entre a presente amostra e os padrões da OMS variaram por idade, com acentuado desvio padrão durante os primeiros meses de vida. A divergência na estatura média aumentou nas idades 12-15 anos e atingiu seu maior nível em 17-19 anos, resultando em 20 cm abaixo da média da população geral. Estes achados são apoiados por pesquisas anteriores mostrando que indivíduos com SD crescem mais lentamente do que indivíduos sem SD<sup>7,9</sup>. Além disso, sugere-se que a restrição do crescimento em adolescentes com SD pode resultar de diferenças na idade óssea<sup>25</sup>; no entanto, o

crescimento puberal, um importante estágio do desenvolvimento humano<sup>26</sup>, é desconhecido em jovens com SD. Em resumo, jovens brasileiros com SD que compuseram a presente amostra foram mais baixos em comparação aos padrões da OMS. Embora a interação genótipo-fenótipo tem sido sugerida para influenciar o crescimento de crianças com SD, seus mecanismos permanecem desconhecidos.

Crianças com SD com idade entre 0 e 15 meses apresentaram menores valores de peso em comparação aos padrões da OMS. Restrição do crescimento e dificuldades alimentares podem explicar os resultados nesta fase do desenvolvimento. Em um estudo de coorte retrospectivo, fetos com SD com restrição do crescimento do fêmur foram mais propensos a terem baixo peso ao nascer<sup>27</sup>. Examinando o peso ao nascer de 8.825 crianças com SD nascidos na Inglaterra e País de Gales entre 1989 e 2010, Morris et al.<sup>28</sup> mostraram que bebês com SD apresentaram baixo peso em comparação às crianças sem SD. Aumento no risco de baixo peso ao nascer é conhecido por ser mediado por problemas na placenta devido à idade materna maior de 35 anos<sup>29</sup>. O peso médio dos recém-nascidos com SD também pode ser afetado por dificuldades de alimentação devido à hipotonia, e disfunções no sistema oral-motor<sup>30,31</sup>. No geral, crianças com SD apresentaram baixo peso em comparação às crianças sem SD, e essas diferenças podem ser explicadas por restrição do crescimento e dificuldades alimentares.

Os indivíduos com SD do presente estudo apresentaram diferenças na estatura, peso e perímetro cefálico em comparação aos indivíduos com DS de outros estudos. Observou-se que z-scores de estatura entre os estudos aproximaram-se ao zero nos primeiros 24 meses. Dois outros estudos também examinaram os padrões de crescimento de crianças com SD de diferentes países nos primeiros meses de vida. Um estudo realizado com 434 crianças egípcias com SD com idade entre 0-36 meses não encontraram diferenças significativas entre crianças egípcias com SD<sup>3</sup>. Outro estudo observou que crianças turcas com SD não apresentaram diferenças na estatura em comparação às crianças portuguesas com SD com idade entre 0-36 meses<sup>4</sup>. Uma ligeira diferença nos z-scores médios da estatura entre nossa amostra e de outros estudos sugere que fatores genéticos podem ter uma pequena influência no crescimento linear dos indivíduos com SD nos primeiros meses de vida. Observou-se também que a estatura de nossas crianças com SD com idade entre 3-13 foi ligeiramente diferente daquelas crianças com SD provenientes de outros estudos. No entanto, nosso estudo mostrou que a estatura média de meninos e meninas brasileiras apresentou-se substancialmente inferior às crianças holandesas nas idades entre 14-19 anos. Style

et al.<sup>32</sup> também observaram um padrão de crescimento semelhante entre crianças com SD de diferentes países em algumas idades. Eles relataram que percentis de estatura entre crianças com SD do Reino Unido e Estados Unidos foram ligeiramente diferentes nas idades 3-12 anos, e crianças com SD dos Estados Unidos com idade acima de 12 anos apresentaram menor estatura do que aquelas crianças com SD do Reino Unido. Em contrapartida, verificou-se que os z-escores médios da estatura em nossa amostra apresentaram-se próximos ao zero quando comparados aos adolescentes norte-americanos com SD nas idades entre 12-19 anos. As diferenças entre nossa amostra e de adolescentes holandeses com SD podem ser atribuídas a variações genéticas. Sugere-se que a estatura de crianças holandesas com SD encontra-se maior em comparação às crianças com SD de outros estudos<sup>22</sup>.

A principal diferença entre nossos dados e aqueles publicados anteriormente por Mustacchi<sup>10</sup> foi que a nossa amostra de meninos apresentaram maior peso durante os primeiros meses de vida. Observou-se também que o perímetro cefálico médio de nossa amostra de meninos foi maior do que aqueles de Mustacchi. A diferença entre nossos dados e os de Mustacchi deve-se provavelmente a questões relacionadas à metodologia entre os estudos. As curvas de Mustacchi foram desenvolvidas com base em uma amostra de crianças com SD exclusivamente nascidos antes <2,000. Embora o ano de nascimento não tenha exercido influência sobre o crescimento, faz-se necessário a realização de novos estudos para a investigação da tendência secular de crescimento entre populações com SD. Estudos ao redor do mundo mostram uma tendência secular de crescimento, especialmente em relação ao peso corporal<sup>12,13</sup>—a probabilidade existe de que jovens com SD que vivem no mesmo ambiente têm seguido esta tendência. Além disso, as curvas anteriores de Mustacchi foram desenvolvidas com uma amostra relativamente pequena usando dados de crescimento exclusivamente retrospectivos a partir de uma única comunidade. Em resumo, as diferenças de crescimento entre nossa amostra e de outros estudos não pode ser diretamente inferida a partir dos resultados apresentados; no entanto, as diferenças podem ser atribuídas, em parte, a problemas relacionados ao desenho entre os estudos, bem como fatores genéticos e ambientais.

Estas curvas de crescimento tem implicações clínicas para o acompanhamento da população brasileira com SD na faixa etária entre 0 e 20 anos. O Ministério da Saúde<sup>11</sup> recomenda o uso das curvas de Mustacchi<sup>10</sup> para crianças brasileiras com SD com idades entre 0 e 24 meses. Para jovens com idade entre 2 e 18 anos, o Ministério recomenda as curvas de

crescimento de Cronk et al.<sup>14</sup>, originalmente desenvolvidas para crianças com SD dos Estados Unidos. No entanto, estas curvas podem não ser representativas dos padrões de crescimento da população brasileira com SD. Por exemplo, as curvas de Mustacchi<sup>10</sup> classificaria uma criança do sexo masculino com idade de 3 meses com estatura de 56 cm no percentil 50, enquanto que a nossa curva classificaria a mesma criança no percentil 25. Além disso, inspeção visual das curvas de estatura de Cronk et al.<sup>14</sup> indica desempenho similar. Por exemplo, um menino de 36 meses de idade, com uma estatura de 86 cm seria classificado no percentil 50 pela curva de Cronk et al.<sup>14</sup>, mas abaixo do percentil 25 com base em nossa curva. Estas discrepâncias poderiam ser evitadas pela utilização das presentes curvas de crescimento, que também permitem a monitorização contínua até 20 anos de idade. Portanto, as novas curvas devem guiar profissionais e famílias no acompanhamento do crescimento de jovens brasileiros com SD.

Este estudo apresenta limitações que devem ser consideradas: 1) os dados de registros médicos não foram obtidos a partir de técnicas padronizadas e isso pode levar a erros de medição; 2) os participantes não foram recrutados em todo o Brasil. Deve-se considerar, no entanto, que o Estado de São Paulo tem uma composição populacional similar à da população total do Brasil em termos de origens raciais e étnicas. Este estudo também apresenta pontos fortes. Em primeiro lugar, o estudo apresenta grande tamanho amostral. Segundo, os dados foram obtidos de crianças e adolescentes na faixa etária entre 0 e 20 anos, cobrindo portanto, todas as etapas do desenvolvimento. Por fim, foi realizado um processo rigoroso no tratamento dos dados.

## **Conclusões**

Em conclusão, o crescimento de jovens com SD do presente estudo apresenta-se diferente em relação às referências estabelecidas pelo OMS e referências específicas para SD de outros estudos. Estas novas curvas de crescimento devem guiar profissionais e pais na avaliação e monitoramento do crescimento de crianças e adolescentes com SD no Brasil.

## **Referências**

1. Presson AP, Partyka G, Jensen KM, Devine OJ, Rasmussen SA, McCabe LL, *et al.* Current estimate of Down Syndrome population prevalence in the United States. *J Pediatr.* 2013; 163: 1163-68.

2. de Graaf G, Vis JC, Haveman M, van Hove G, de Graaf EAB, Tijssen JGP, *et al.* Assessment of prevalence of persons with Down syndrome: A theory-based demographic model. *J Appl Res Intellect Disabil.* 2011; 24: 247-62.
3. Afifi HH, Aglan MS, Zaki ME, Thomas MM, Tosson AM. Growth charts of Down syndrome in Egypt: a study of 434 children 0-36 months of age. *Am J Med Genet Part A.* 2012; 158A: 2647-55.
4. Tuysuz B, Goknar NT, Ozturk B. Growth charts of Turkish children with Down syndrome. *Am J Med Genet Part A.* 2012; 58A: 2656-64.
5. Blazek JD, Malik AM, Tischbein M, Arbones ML, Moore CS, Roper RJ. Abnormal mineralization of the Ts65Dn Down syndrome mouse appendicular skeleton begins during embryonic development in a Dyrk1a-independent manner. *Mech Dev.* 2015; 136: 133-42.
6. Bertapelli F, Martin JE, Goncalves EM, de Oliveira Barbeta VJ, Guerra-Junior G. Growth curves in Down syndrome: implications for clinical practice. *Am J Med Genet Part A.* 2014; 164A: 844-7.
7. Aburawi EH, Nagelkerke N, Deeb A, Abdulla S, Abdulrazzaq YM. National growth charts for United Arab Emirates children with Down syndrome from birth to 15 years of age. *J Epidemiol.* 2015; 25: 20-9.
8. Su X, Lau JT, Yu CM, Chow CB, Lee LP, But BW, *et al.* Growth charts for Chinese Down syndrome children from birth to 14 years. *Arch Dis Child.* 2014; 99: 824-9.
9. Zemel BS, Pipan M, Stallings VA, Hall W, Schadt K, Freedman DS, *et al.* Growth Charts for Children With Down Syndrome in the United States. *Pediatrics.* 2015; 136: e1204-11.
10. Mustacchi Z. Curvas padrão pôndero-estatural de portadores de síndrome de Down procedentes da região urbana da cidade de São Paulo. Universidade de São Paulo: São Paulo 2002; 192.
11. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. v. 1. 60p. (Série F. Comunicação e Educação em Saúde).
12. de Onis M, Blossner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92: 1257-64.

13. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, *et al.* Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014; 384: 766-81.
14. Cronk C, Crocker AC, Poeschel SM, Shea AM, Zackai E, Pickens G, *et al.* Growth charts for children with Down syndrome: 1 month to 18 years of age. *Pediatrics*. 1988; 81: 102-10.
15. Bull MJ, American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics*. 2011; 128: 393-406.
16. Victora CG, Rivera JA. Optimal child growth and the double burden of malnutrition: research and programmatic implications. *Am J Clin Nutr*. 2014; 100: 1611S-12S.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Vigilância alimentar e nutricional- Sisvan: antropometria: como pesar e medir. Brasília: Ministério da Saúde. 2004; p.62.
18. Stasinopoulos DM, Rigby RA. Generalized Additive Models for Location Scale and Shape (GAMLSS) in R. *J Stat Softw*. 2007; 23: 1-46.
19. Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat Med*. 1992; 11: 1305-19.
20. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*. 2006; 450: 76-85.
21. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007; 85: 660-7.
22. Van Gameren-Oosterom HB, Van Dommelen P, Oudesluys-Murphy AM, Buitendijk SE, Van Buuren S, Van Wouwe JP. Healthy growth in children with Down syndrome. *PLoS One*. 2012; 7: e31079.
23. Fernandes A, Mourato AP, Xavier MJ, Andrade D, Fernandes C, Palha M. Characterization of the somatic evolution of Portuguese children with Trisomy 21 - Preliminary results. *Down Syndr Res Pract*. 2001; 6: 134-8.

24. Longo D, DeFigueiredo D, Cicero S, Sacchini C, Nicolaidis KH. Femur and humerus length in trisomy 21 fetuses at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 23: 143-7.
25. de Moraes ME, Tanaka JL, de Moraes LC, Filho EM, de Melo Castilho JC. Skeletal age of individuals with Down syndrome. *Spec Care Dentist.* 2008; 28: 101-6.
26. Silventoinen K, Haukka J, Dunkel L, Tynelius P, Rasmussen F. Genetics of pubertal timing and its associations with relative weight in childhood and adult height: the Swedish Young Male Twins Study. *Pediatrics.* 2008; 121: e885-91.
27. Weisz B, David AL, Chitty L, Peebles D, Pandya P, Patel P, *et al.* Association of isolated short femur in the mid-trimester fetus with perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31: 512-16.
28. Morris JK, Cole TJ, Springett AL, Dennis J. Down syndrome birth weight in England and Wales: Implications for clinical practice. *Am J Med Genet Part A.* 2015; 167: 3070-5.
29. Restrepo-Mendez MC, Lawlor DA, Horta BL, Matijasevich A, Santos IS, Menezes AM, *et al.* The association of maternal age with birthweight and gestational age: a cross-cohort comparison. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2015; 29: 31-40.
30. Cooper-Brown L, Copeland S, Dailey S, Downey D, Petersen MC, Stimson C, *et al.* Feeding and swallowing dysfunction in genetic syndromes. *Dev Disabil Res Rev.* 2008; 14: 147-57.
31. Frazier JB, Friedman B. Swallow function in children with Down syndrome: a retrospective study. *Dev Med Child Neurol.* 1996; 38: 695-703.
32. Styles M, Cole T, Dennis J, Preece M. New cross sectional stature, weight, and head circumference references for Down's syndrome in the UK and Republic of Ireland. *Arch Dis Child.* 2002; 87:104-8.

**Tabela 1.** Características dos indivíduos com síndrome de Down na faixa etária entre 0 e 20 anos (n = 938).

	<b>Número de indivíduos (Número de medidas)</b>	
	<b>Meninos</b>	<b>Meninas</b>
<b>Idade (meses)</b>		
Nascimento	192 (490)	173 (445)
1,00 – 6,99	124 (979)	110 (990)
7,00 – 12,99	104 (667)	99 (770)
13,00 – 18,99	94 (441)	81 (411)
19,00 – 24,99	90 (355)	74 (309)
25,00 – 30,99	85 (263)	68 (193)
31,00 - 36.99	72 (205)	56 (171)
<b>Idade (anos)</b>		
3,00 – 4,99	118 (367)	103 (337)
5,00 – 6,99	99 (282)	80 (234)
7,00 – 8,99	103 (302)	78 (227)
9,00 – 10,99	104 (301)	79 (219)
11,00 – 12,99	102 (296)	66 (184)
13,00 – 14,99	100 (268)	75 (194)
15,00 – 16,99	77 (181)	56 (154)
17,00 – 18,99	66 (144)	41 (95)
19,00 – 20,99	39 (83)	26 (62)

**Tabela 1. Continuada**

	<b>Indivíduos, %<sup>e</sup></b>	
<b>Número de medidas</b>	<b>Meninos</b>	<b>Meninas</b>
1	42,2	37,7
2-5	29,9	34,0
6-10	12,3	8,4
11-20	11,6	15,5
21-32	4,0	4,4
<b>Cor da pele<sup>a</sup></b>	<b>Meninos</b>	<b>Meninas</b>
Branca	70,5	69,8
Preta	4,3	7,7
<b>Idade gestacional<sup>b</sup></b>		
33-36 semanas	16,2	13,0
≥37 Semanas	39,6	50,0
<b>Comorbidades</b>		
Cardiopatía <sup>c</sup>	26,0	28,8
Cirurgia cardíaca	7,8	13,9
Hipotireoidismo <sup>d</sup>	19,2	29,2

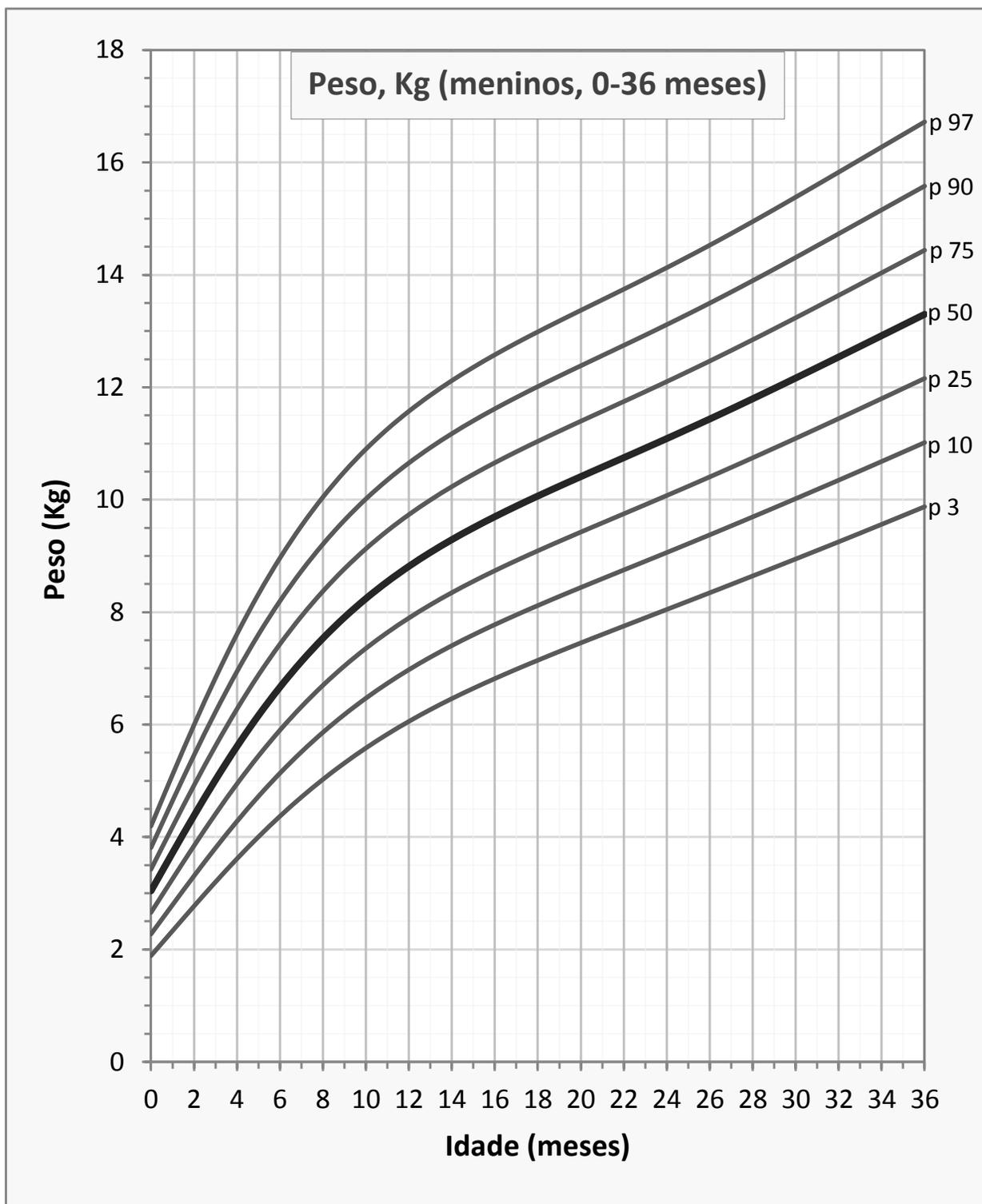
<sup>a</sup> Total de dados faltantes foram 224 indivíduos (23,9%).

<sup>b</sup> Total de dados faltantes foram 383 indivíduos (40,9%).

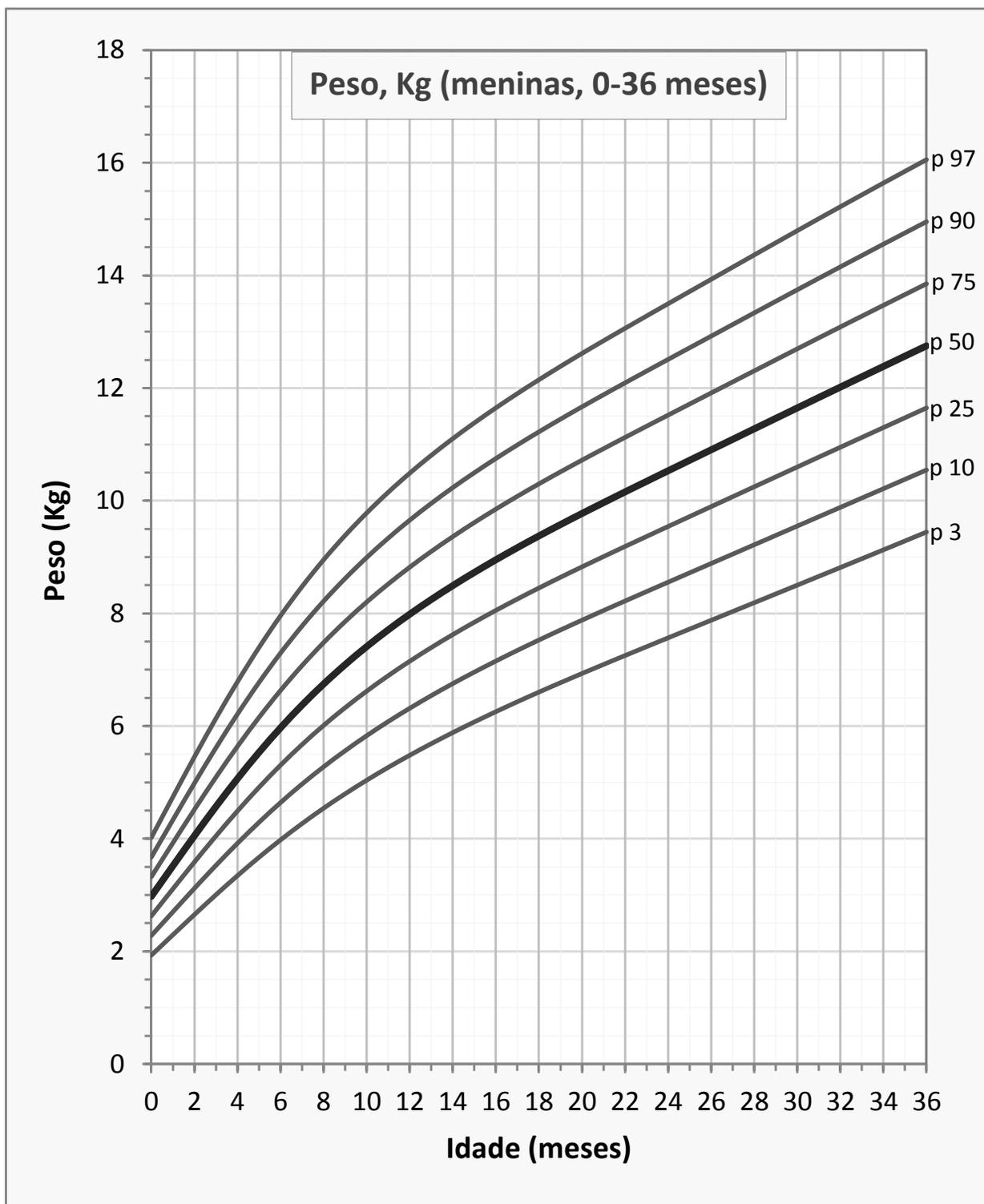
<sup>c</sup> Total de dados faltantes foram 217 indivíduos (23,2%).

<sup>d</sup> Total de dados faltantes foram 175 indivíduos (18,7%).

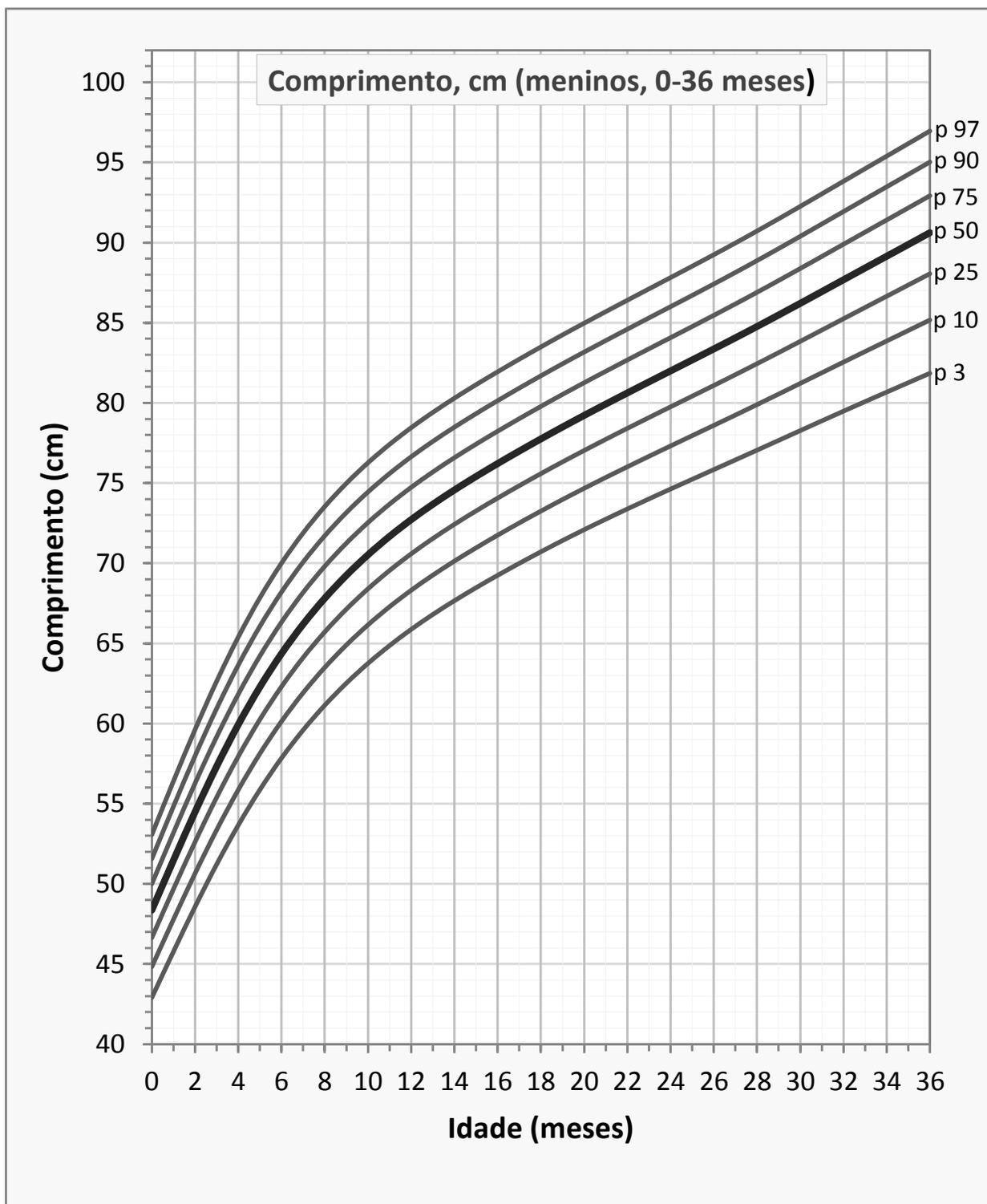
<sup>e</sup> Porcentagem de indivíduos avaliados mais de uma única vez.



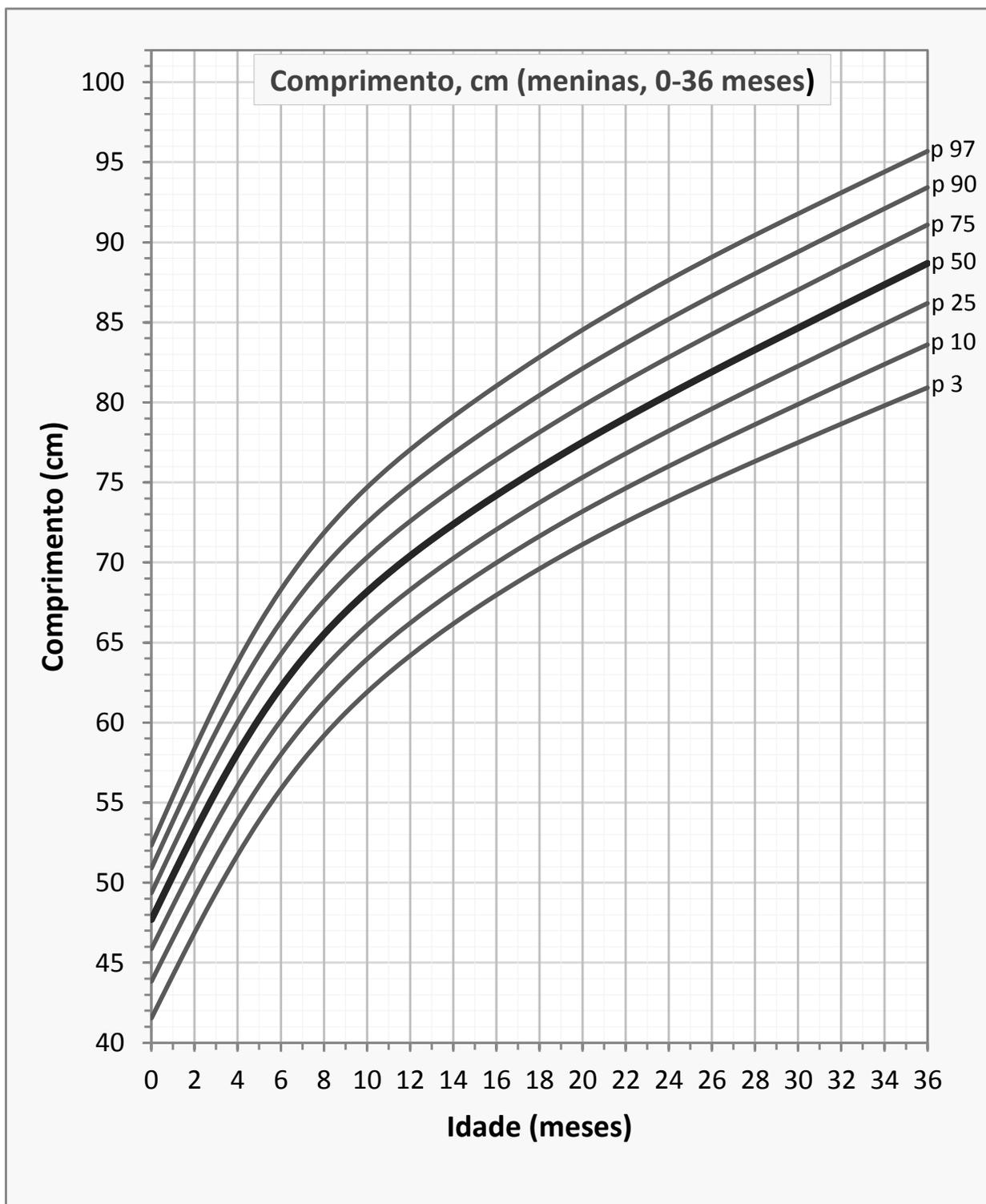
**Figura 1.** Curvas de peso-para-idade para meninos com síndrome de Down com idade entre 0 e 36 meses. A idade está em meses.



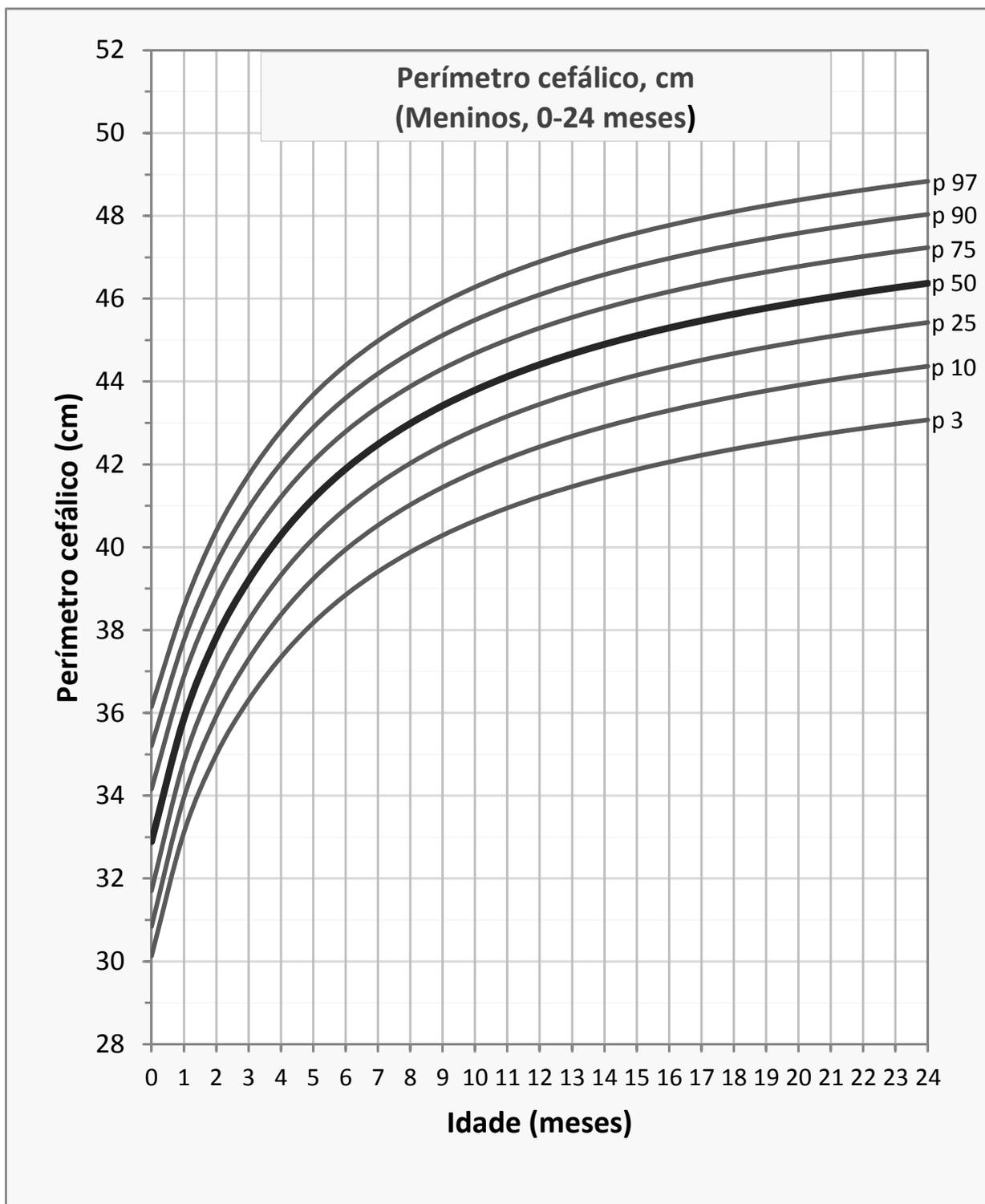
**Figura 2.** Curvas de peso-para-idade para meninas com síndrome de Down com idade entre 0 e 36 meses. A idade está em meses.



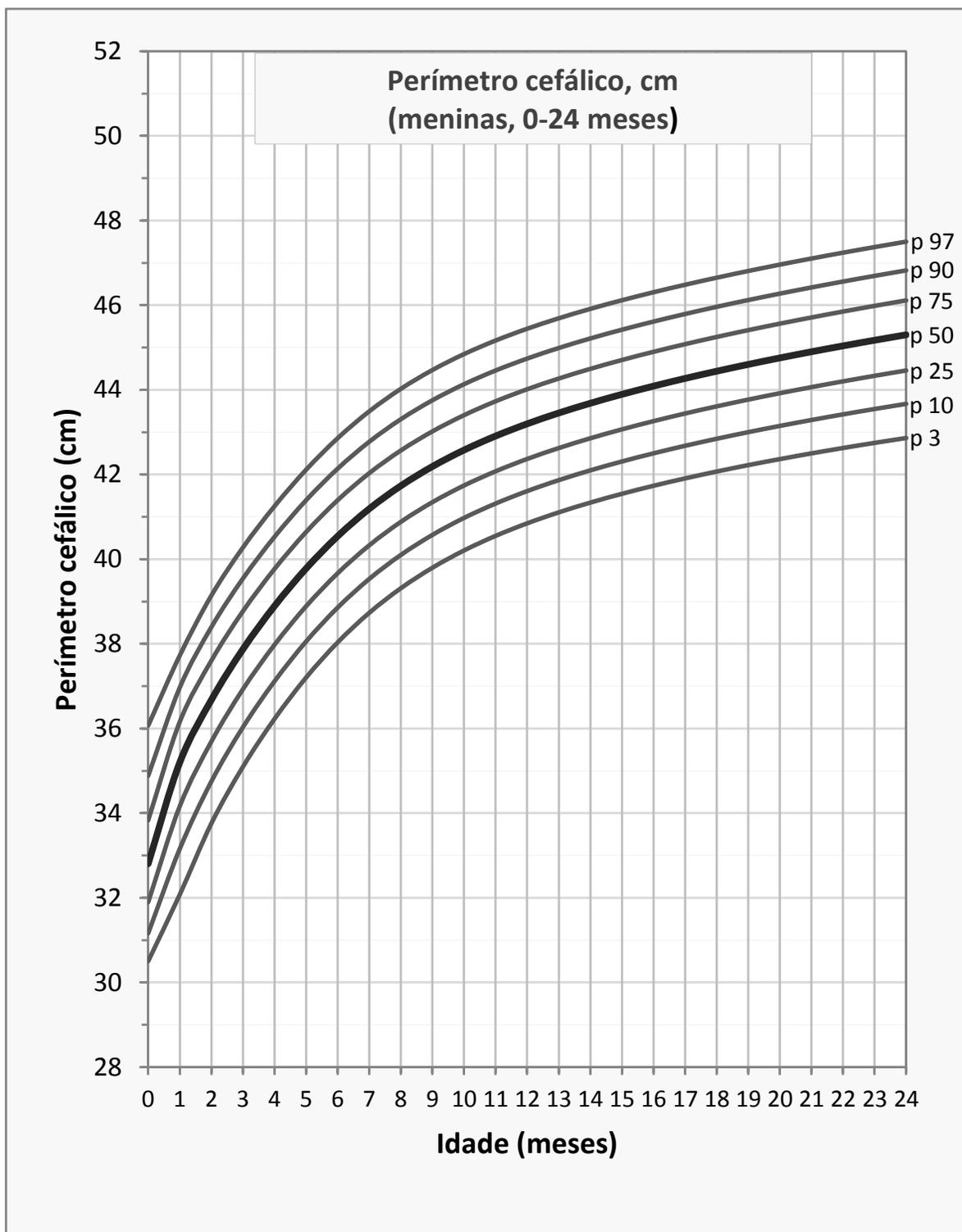
**Figura 3.** Curvas de comprimento-para-idade para meninos com síndrome de Down com idade entre 0 e 36 meses. A idade está em meses.



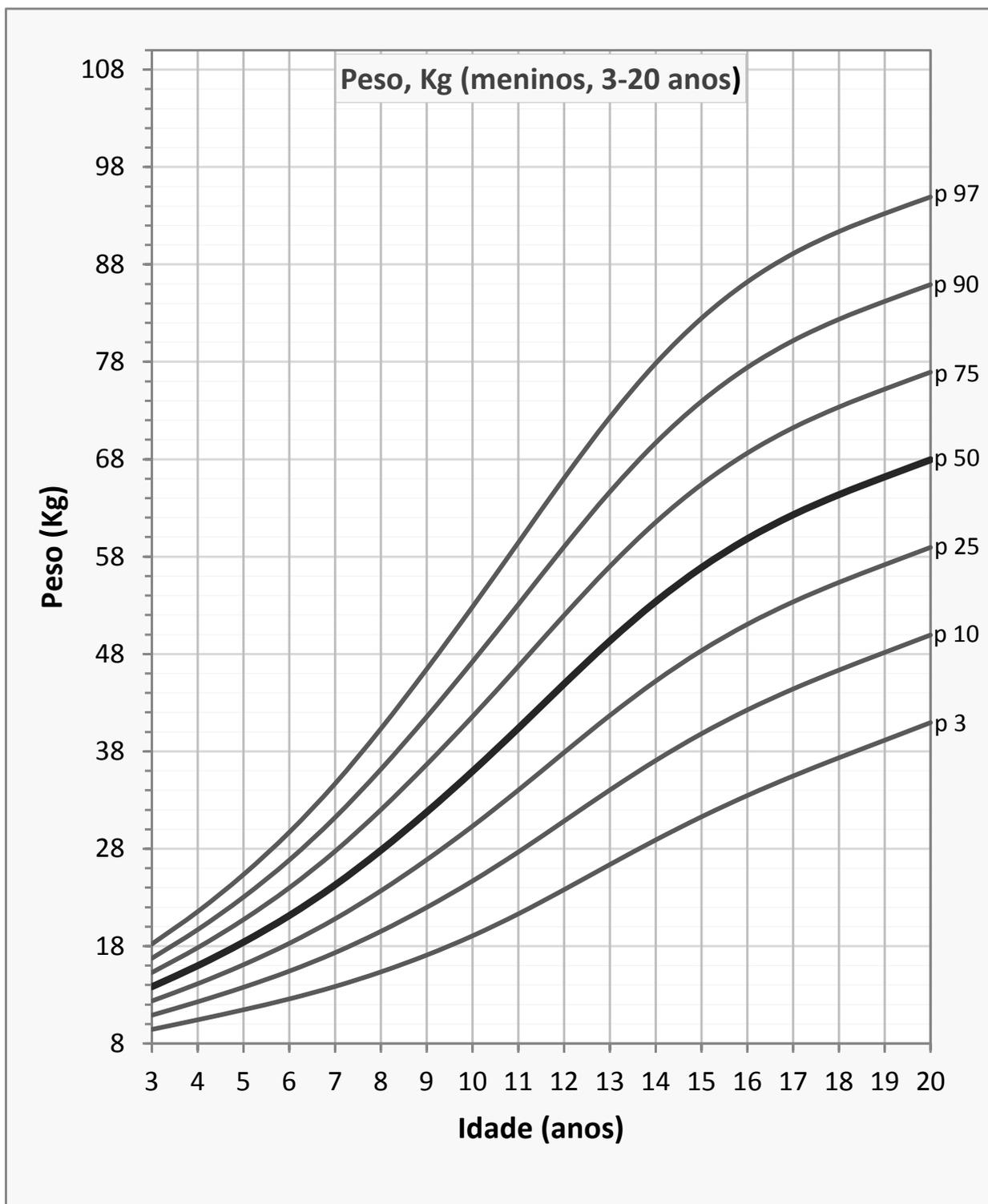
**Figura 4.** Curvas de comprimento-para-idade para meninas com síndrome de Down com idade entre 0 e 36 meses. A idade está em meses.



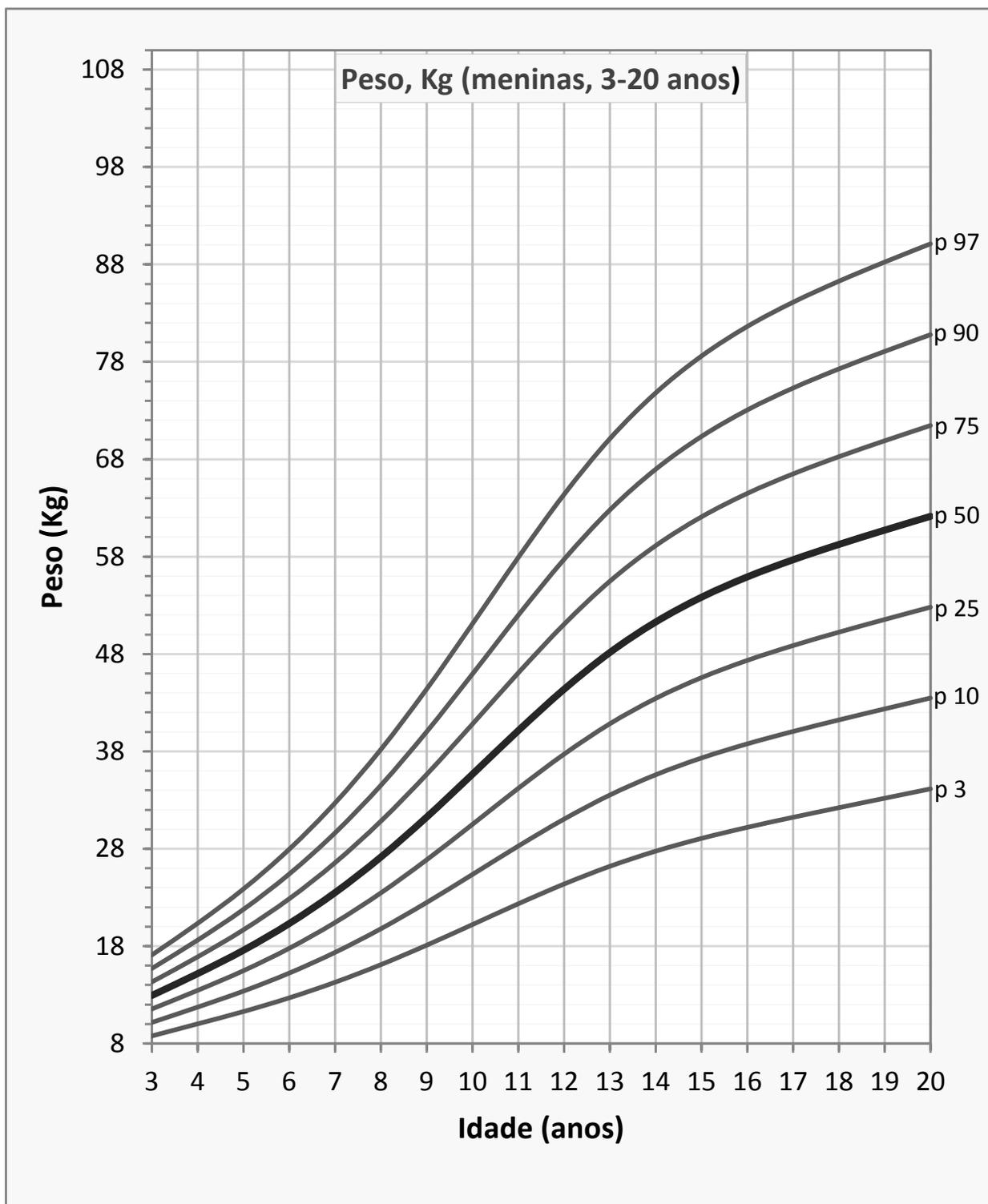
**Figura 5.** Curvas de perímetro cefálico-para-idade para meninos com síndrome de Down com idade entre 0 e 24 meses. A idade está em meses.



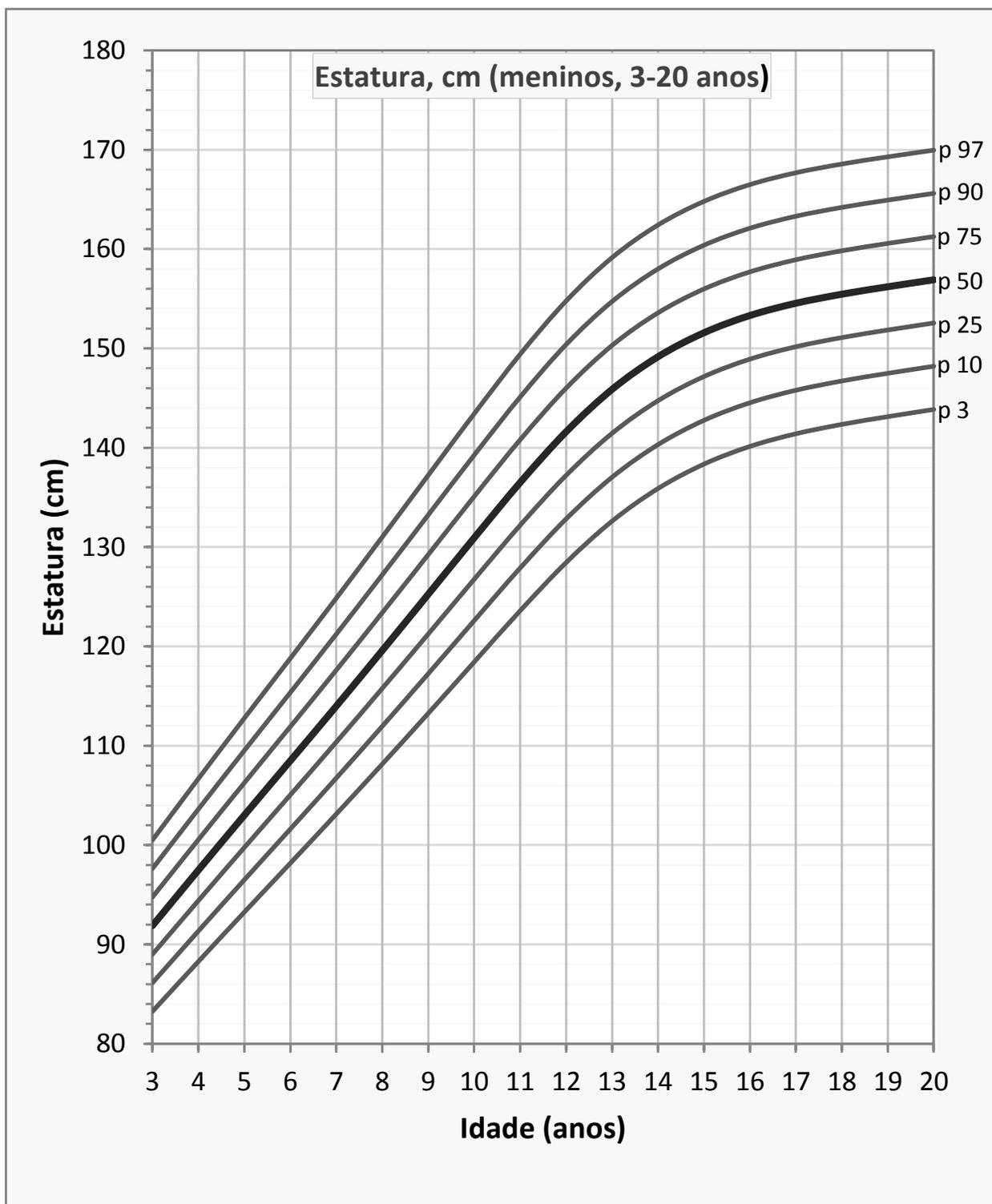
**Figura 6.** Curvas de perímetro cefálico-para-idade para meninas com síndrome de Down com idade entre 0 e 24 meses. A idade está em meses.



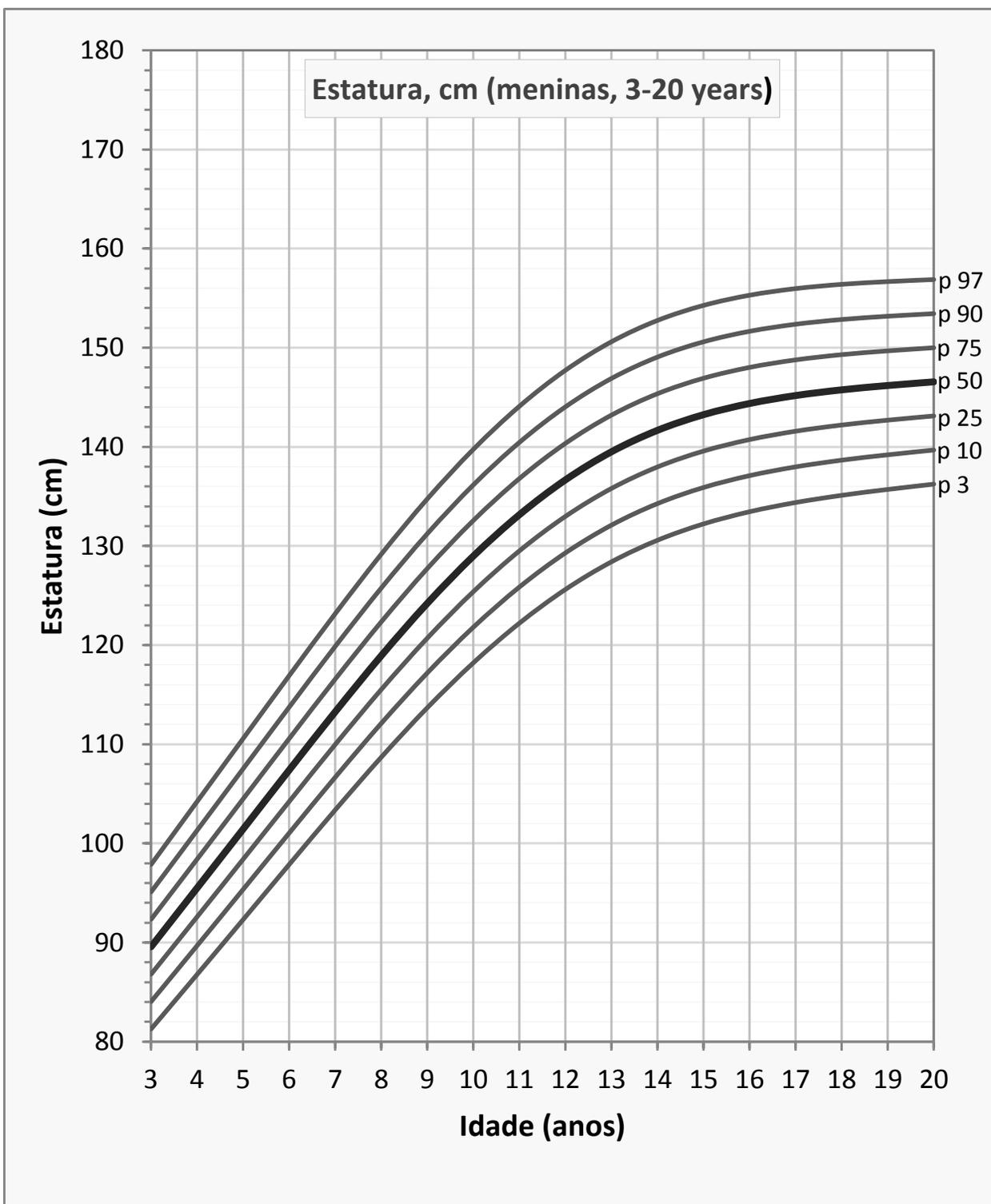
**Figura 7.** Curvas de peso-para-idade para meninos com síndrome de Down com idade entre 3 e 20 anos. A idade está em anos.



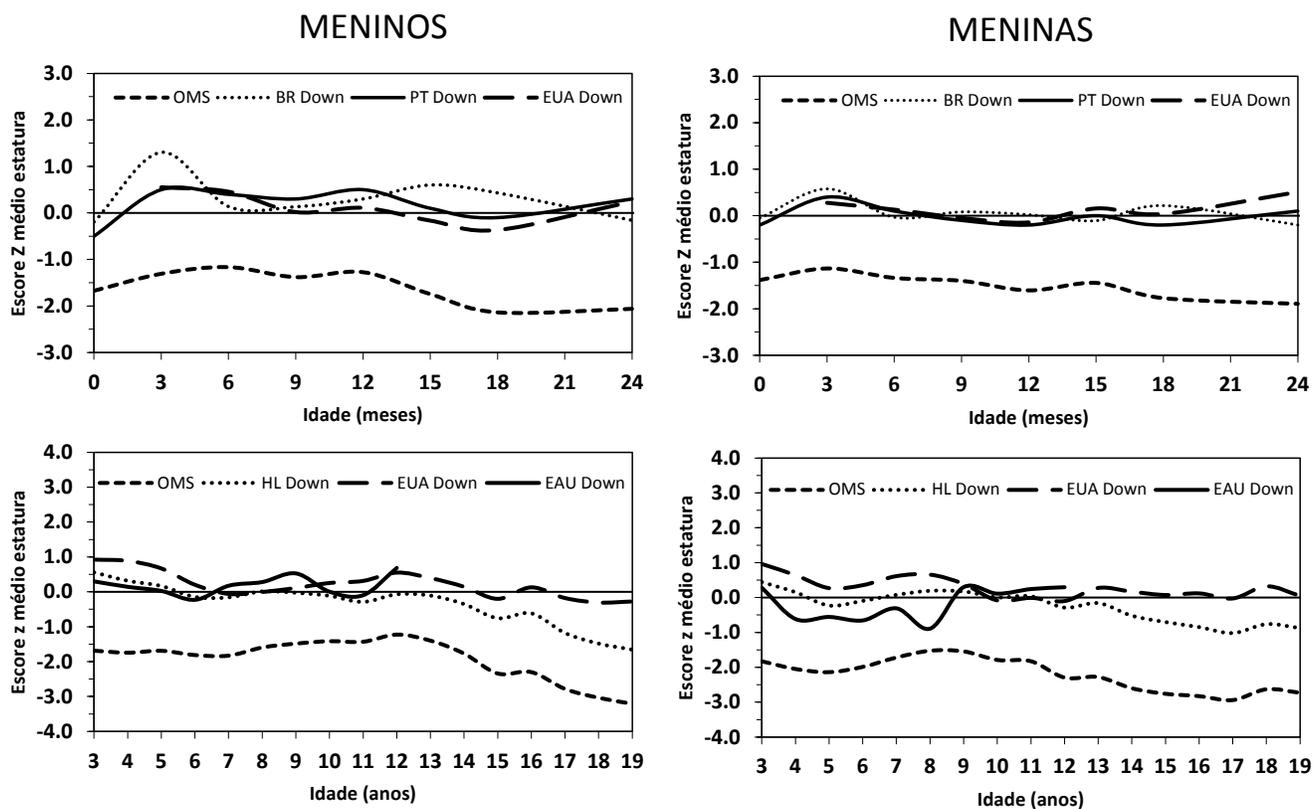
**Figura 8.** Curvas de peso-para-idade para meninas com síndrome de Down com idade entre 3 e 20 anos. A idade está em anos.



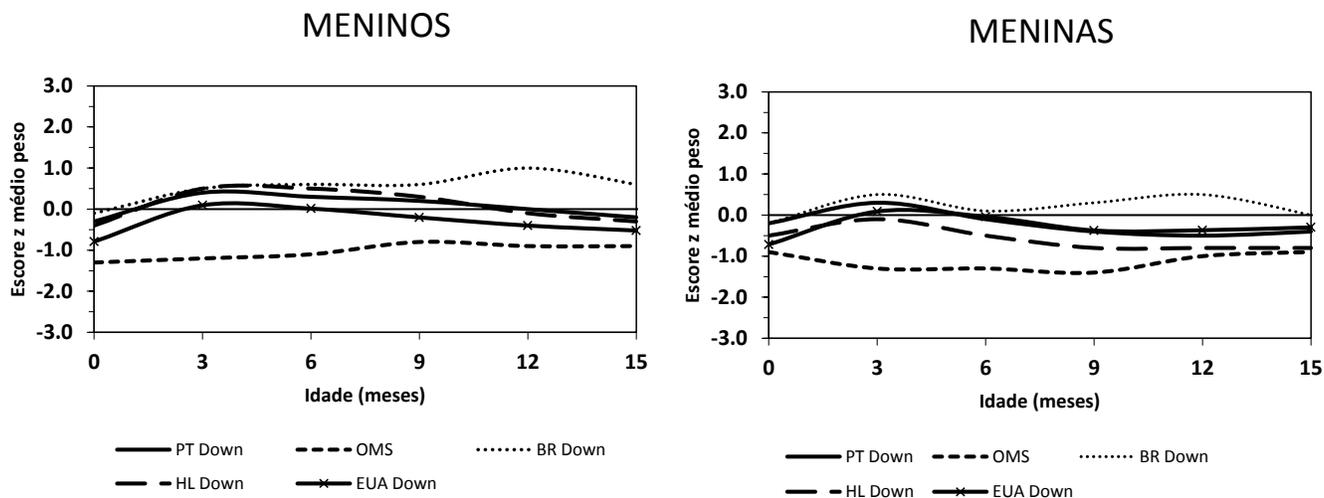
**Figura 9.** Curvas de estatura-para-idade para meninos com síndrome de Down com idade entre 3 e 20 anos. A idade está em anos.



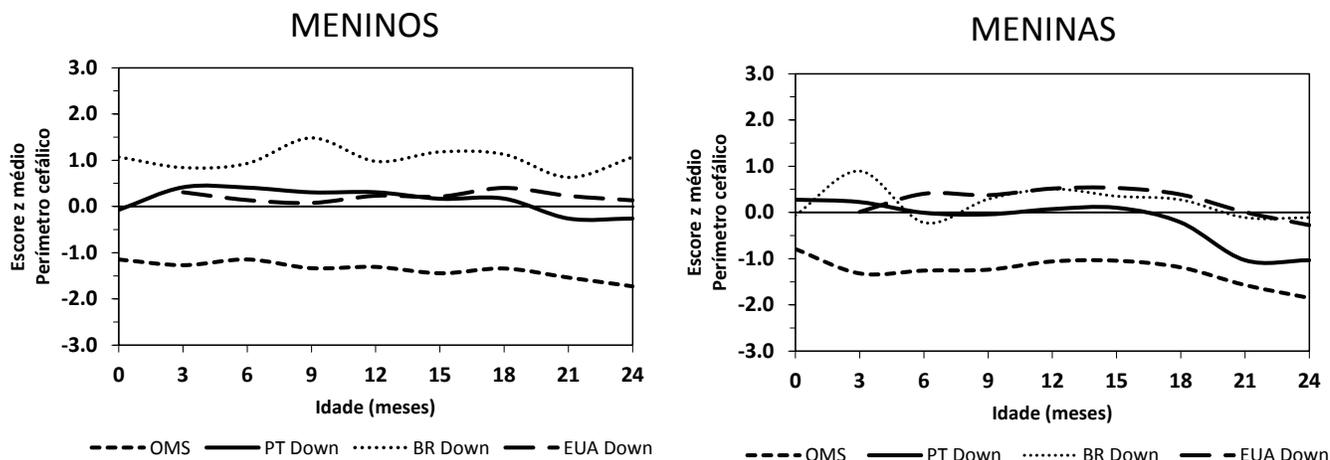
**Figura 10.** Curvas de estatura-para-idade para meninas com síndrome de Down com idade entre 3 e 20 anos. A idade está em anos.



**Figura 11.** Escore z médio de estatura de meninos e meninas com síndrome de Down, em comparação aos padrões da OMS e dados de crescimento publicados para crianças e adolescentes com síndrome de Down de Portugal (PT), Holanda (HL), Estados Unidos (EUA), Emirados Árabes (EAU) e Brasil (BR). Os painéis superiores apresentam comparações entre as idades 0-24 meses. Os painéis inferiores apresentam comparações entre as idades 3-19 anos. Os z escores negativos indicam que a presente amostra apresentou menores escores de estatura em comparação aos dados de crescimento de outros estudos.



**Figura 12.** Escore z médio do peso de meninos e meninas com síndrome de Down com idade entre 0-15 meses, em comparação aos padrões da OMS e curvas de crescimento publicadas para crianças com síndrome de Down de Portugal (PT), Holanda (HL), Estados Unidos (EUA) e Brasil (BR). Os z escores negativos indicam que a presente amostra apresentou menores escores de estatura em comparação aos dados de crescimento de outros estudos.



**Figura 13.** Escore z médio de perímetro cefálico de meninos e meninas com síndrome de Down com idade entre 0-24 meses, em comparação aos padrões da OMS e curvas de crescimento publicados para crianças com síndrome de Down de Portugal (PT), Estados Unidos (EUA) e Brasil (BR). Os z escores negativos indicam que a presente amostra apresentou menores escores de estatura em comparação aos dados de crescimento de outros estudos.

### **Artigo 3 - Curvas de referência de Índice de Massa Corporal para população brasileira com síndrome de Down entre 2 e 18 anos de idade**

#### **Resumo**

**Objetivo:** Desenvolver curvas específicas de Índice de Massa Corporal (IMC-para-idade) para população brasileira com síndrome de Down (SD). O objetivo secundário foi comparar os valores de IMC-para-idade com os valores normativos do Centro para o Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC).

**Método:** Trata-se de estudo do tipo retrospectivo e transversal. A amostra foi constituída de 706 jovens com SD (56,7%, meninos) recrutados em 51 instituições no estado de São Paulo, Brasil. Peso e estatura foram obtidos e empregados para o cálculo de IMC ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ). O método LMS foi usado para a construção das curvas. Escores Z foram calculados com base na referência do CDC 2000.

**Resultados:** As curvas de referência de IMC-para-idade para meninos e meninas com SD na faixa etária entre 2-18 anos apresentaram excelente ajuste estatístico. Aos dois anos de idade, o escore Z médio IMC de crianças com SD apresentou-se menor quando comparado ao CDC (escore  $Z = -0,2$ ). Em contraste, os escores Z médios de IMC de jovens com SD foram superiores nas idades entre 3-18 anos (escores  $Z = +0,2$  a  $+1,3$ ).

**Conclusões:** A população brasileira com SD apresentou diferentes padrões de IMC quando comparada às referências do CDC. As curvas desenvolvidas nesse estudo representam a primeira referência nacional de IMC-para-idade para jovens com SD. Espera-se, portanto, que essas curvas possam guiar pais e profissionais na avaliação do estado nutricional de crianças e adolescentes com SD no território brasileiro.

**Palavras-chave:** Trissomia 21, índice de massa corporal, peso, estatura, curvas de crescimento, estado nutricional.

## Abstract

**Objective:** To develop specific charts for body mass index (BMI-for-age) for Brazilian persons with Down syndrome (DS). The secondary objective was to compare the BMI-for-age values with the standards by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

**Methods:** A retrospective and cross-sectional growth study of 706 youth with DS (56,7%, male) was performed at 51 centers in São Paulo state, Brazil. Data of weight and height were used to calculate the BMI (Kg/m<sup>2</sup>). The LMS method was applied to construct the growth charts. Z-scores were based on the CDC 2000 growth standards.

**Results:** The BMI-for-age reference charts presented excellent goodness of fit for boys and girls with DS aged 2-18 years. At 2 years of age, the mean BMI Z-scores of boys and girls with DS were lower compared to CDC (Z-score = -0.2). In contrast, children with DS had higher mean Z-scores for BMI-for-age from 3 to 18 years compared to CDC (Z-scores = +0.2 to +1.3).

**Conclusions:** Brazilian youth with DS have different developmental trajectories for BMI when compared to CDC. These are the first Brazilian BMI-for-age charts for youth with DS and hopefully may guide clinicians and parents in the evaluation and management of the nutritional status in children and adolescents with DS in the Brazil.

**Keywords:** Trisomy 21, body mass index, weight, height, growth charts, nutritional status.

## Introdução

Síndrome de Down (SD) é uma desordem cromossômica com estimativa aproximada entre 3,05 e 14 em 10.000 nascidos vivos em países como Estados Unidos e China.<sup>1,2</sup> Em relação à prevalência populacional mais recente, estudos mostram variação entre 6,1 e 13,1 por 10.000 pessoas.<sup>3,4</sup> A expectativa de vida entre pessoas com SD tem aumentado consideravelmente nas últimas décadas. Estudo sugere que 94,4% das crianças com SD nascidas em 2000 devem sobreviver em 2020, 90,8% em 2030 e 76,3% em 2050.<sup>3</sup> O aumento na expectativa de vida relaciona-se ao desenvolvimento de pesquisas e ofertas de serviços<sup>5</sup>. Apesar dos avanços, crianças com SD apresentam condições de saúde que afetam a qualidade de vida, incluindo cardiopatias congênitas, hipotireoidismo, distúrbios gastrointestinais e apneia obstrutiva do sono<sup>6</sup>. Segundo as diretrizes da Academia Americana de Pediatria e Ministério da Saúde, pessoas com SD também apresentam restrição no crescimento e sobrepeso<sup>7,8</sup>.

Acompanhar adequadamente o estado nutricional de jovens com SD permite prevenir e identificar problemas gerais de saúde. O Índice de Massa Corporal (IMC) é um indicador de saúde comumente utilizado para classificar o estado nutricional de crianças, adultos e idosos. O Centro para o Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC) tem recomendado o uso do IMC para avaliar as condições de saúde de crianças com idade acima de dois anos. No entanto, jovens com SD apresentam diferentes padrões de peso, estatura e IMC quando comparadas às crianças da população geral.<sup>9</sup> Quando comparado ao CDC, jovens com SD entre 2-20 anos apresentaram baixa estatura, bem como valores superiores de IMC após os dois anos, sugerindo a necessidade de curvas específicas de crescimento para a população jovem com SD.<sup>10</sup> No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda a utilização das curvas de peso-para-idade de Cronk et al. (1988)<sup>11</sup> para o acompanhamento do estado nutricional de jovens brasileiros com SD na faixa etária entre 2 e 18 anos.<sup>7</sup> Essas curvas combinam dados transversais e longitudinais incluindo 730 jovens americanos com SD na faixa etária entre 1 mês e 18 anos.<sup>11</sup> Essas curvas, no entanto, foram contestadas pela Academia Americana de Pediatria para aplicação clínica e prática.<sup>8</sup>

Devido às limitações das curvas existentes e a ausência de valores normativos de IMC-para-idade para jovens brasileiros com SD, o presente estudo teve como objetivo desenvolver curvas específicas de IMC-para-idade para a população brasileira com SD na faixa

etária entre 2 e 18 anos. O objetivo secundário foi comparar os valores de IMC-para-idade dos participantes do presente estudo com os valores normativos estabelecidos pelo CDC 2000.

## **Métodos**

Crianças e adolescentes com SD na faixa etária entre 2 e 18 anos foram recrutados a partir de um estudo do tipo retrospectivo e transversal desenvolvido no período entre 2012 e 2015. O estudo foi realizado na Universidade Estadual de Campinas, 48 centros especializados para o atendimento de pessoas com deficiência intelectual e dois centros especializados para pessoas com SD, todas localizadas no estado de São Paulo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (140.186/2012). O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado pelos pais e responsáveis.

Dados de registros clínicos foram obtidos por meio de entrevistas com as famílias e de prontuários médicos. Um questionário foi aplicado aos pais e responsáveis, incluindo informações de idade, sexo, idade gestacional, comorbidades, medicamentos, peso, estatura e perímetro cefálico. Na entrevista, também foram obtidas informações do cartão da criança e de formulários fornecidos aos pais (por unidades de saúde, clínicas médicas e hospitais da região de Campinas/SP). Peso e estatura foram coletados por uma equipe de avaliadores treinados nos períodos entre 2012, 2013 e 2014. Os participantes foram medidos descalços e vestindo roupas leves. Em Campinas/SP, a estatura foi avaliada mediante estadiômetro portátil (E210, Wiso®, Santa Catarina, Brasil) e o peso foi aferido em balança digital (W801, Wiso®, Santa Catarina, Brasil).

O tratamento dos dados foi realizado em diferentes etapas, com exclusão de dados nas seguintes situações: 1) dados duplicados observados mediante o código de identificação, data de nascimento e data da avaliação; 2) dados discrepantes (cinco desvios-padrão acima ou abaixo da média); 3) identificação de perda de estatura em amostras longitudinais. No caso de inconsistência dos dados, os questionários e registros clínicos foram reexaminados. Dados de peso e estatura foram usados para o cálculo do IMC, usando a seguinte fórmula:  $IMC = \text{Peso} / \text{estatura}^2$  (Kg/m<sup>2</sup>). Modelos Aditivos Generalizados para Posição, Escala e Forma (GAMLSS)<sup>12</sup> foram utilizados para a construção das curvas de IMC/idade, utilizando-se do software R (versão 3.2.2). O método LMS e gráficos *worm plots* foram

utilizados para modelagem das curvas.<sup>13, 14</sup> Os percentis gerados para IMC/idade foram os seguintes: 5, 10, 25, 50, 75, 85, 90, e 95. Escores Z médios foram calculados para comparar o IMC/idade com as referências normativas estabelecidas pelo CDC<sup>15</sup>, mediante a seguinte equação:  $Z = [ ( X / M )^L - 1 ] / L * S$ , onde  $X$  foi a medida observada (IMC) de cada participante,  $M$  a mediana,  $L$  o valor de assimetria,  $-1$  a constante, e  $S$  o valor do coeficiente de variação. Os valores de  $L$ ,  $M$ , e  $S$  foram obtidos das tabelas normativas do CDC 2000.

## **Resultados**

### *Descrição da amostra*

A amostra foi constituída de 706 participantes com SD na faixa etária entre 2 e 18 anos nascidos entre 1978 e 2012 (56,7%, meninos). No estudo, foram coletadas 1.986 observações de IMC. No que se refere à idade gestacional, 10,1% foram prematuros (<37 semanas de gestação). Observando-se a frequência de comorbidades, 17,9% apresentaram cardiopatias congênitas, 13,1% foram submetidos à cirurgia cardíaca e 22% apresentaram hipotireoidismo (todos controlados laboratorialmente). Informações faltantes relacionadas à idade gestacional, cardiopatias, e hipotireoidismo foram 57,9%, 31,3%, e 27,2%, respectivamente.

### *Curvas de IMC*

As curvas de referência de IMC-para-idade para meninos e meninas com SD na faixa etária entre 2-18 anos apresentaram excelente ajuste estatístico. A maioria dos indivíduos apresentou mais do que uma única observação (82%). Número de observações, médias, desvios-padrão, LMS, e percentis por idade e sexo estão apresentados nas Tabelas 1 e 2. Gráficos com os percentis de IMC/idade de meninos e meninas com SD podem ser observados nas Figuras 1 e 2. Aos dois anos de idade, o escore Z médio de IMC de crianças com SD foi menor comparado aos valores normativos do CDC (escore  $Z = -0,2$ ). Em contraste, os escores Z médios de IMC de crianças e adolescentes com SD de ambos os sexos foram superiores nas idades entre 3 e 18 anos (escores  $Z = +0,2$  a  $+1,3$ ).

## Discussão

Esse estudo apresenta a primeira referência brasileira de IMC-para-idade desenvolvida para crianças e adolescentes com SD de ambos os sexos na faixa etária entre 2 e 18 anos. O estudo também encontrou diferenças nos valores de IMC entre as crianças e adolescentes com SD do presente estudo e os valores normativos estabelecidos pelo CDC. Os resultados têm implicações clínicas e práticas em relação ao monitoramento do estado nutricional de crianças e adolescentes com SD no Brasil.

Aos dois anos de idade, os valores médios de IMC de meninos e meninas com SD apresentaram-se abaixo dos padrões estabelecidos pelo CDC. Estudos mostram que crianças com SD nos primeiros dois anos de vida são caracterizadas por valores reduzidos de peso corporal.<sup>10</sup> <sup>16</sup> O baixo peso pode estar relacionado às taxas decrescentes de crescimento e desordens envolvendo a ingestão de alimentos.<sup>17, 18</sup> A restrição do crescimento relaciona-se à fatores genéticos.<sup>19</sup> Desordens na sucção/deglutição relacionam-se à hipotonia e disfunções no sistema oro-motor<sup>18</sup>. Após os dois anos de idade, os escores Z médios de IMC/idade de crianças e adolescentes com SD resultaram em aproximadamente 1 desvio-padrão acima dos valores normativos do CDC. Zemel et al. (2015)<sup>10</sup> também reportaram valores superiores de IMC/idade em crianças americanas com SD, após os dois anos de idade, em relação às normas do CDC. Após os dois anos de idade, crianças com SD tendem a apresentar elevada prevalência de sobrepeso e obesidade quando comparadas às crianças da população em geral.<sup>20, 21</sup> Fatores de risco para obesidade na SD incluem alterações do hormônio leptina, taxa metabólica basal reduzida, dieta desequilibrada, e baixos níveis de atividade física<sup>22-25</sup>.

Os percentis de IMC/idade das crianças com SD aumentaram gradativamente na faixa etária entre 2 e 18 anos. Percentis de IMC/idade de crianças americanas com SD nas idades entre 2 e 20 anos apresentaram padrões similares.<sup>10</sup> Estes aumentos ininterruptos de IMC observados em jovens com SD não condizem com os padrões de IMC da população infantil em geral. Referências internacionais mostram uma rápida aceleração nos percentis medianos de IMC/idade no primeiro ano de vida, seguido de declínio até os cinco anos, e reaceleração em idades posteriores.<sup>15, 26, 27</sup>

No que se refere à aplicação clínica e prática, as curvas de IMC/idade representam padrões descritivos de crescimento de crianças e adolescentes com SD. Enfatiza-se que as curvas não indicam um padrão ideal de peso, onde todas as crianças com SD devem crescer ou almejar.

O uso dessas curvas, no entanto, permite comparar e monitorar as condições de peso corporal de populações com SD em território brasileiro. Para monitorar o estado nutricional da população jovem brasileira com SD, o Ministério da Saúde recomenda a utilização das curvas de peso-para-idade de Cronk et al. (1988)<sup>11</sup>. Essas curvas, no entanto, foram contestadas pela Academia Americana de Pediatria para aplicação clínica e prática,<sup>8</sup>. A distribuição dos percentis de IMC/idade entre a população do presente estudo e CDC tem se mostrado diferente do ponto de vista prático. Por exemplo, uma criança com SD do sexo masculino com idade de 14 anos (IMC: 23,85 kg/m<sup>2</sup>, percentil 50, ver Tabela 1) seria classificada na categoria de sobrepeso quando avaliada pelo CDC (IMC: 22,66 kg/m<sup>2</sup>, percentil 85). Os resultados sugerem que novos estudos devem examinar a associação entre os pontos de cortes de IMC e o estado geral de saúde de crianças e adolescentes com SD.

Esse estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, os dados foram obtidos de registros clínicos e podem apresentar erros de medidas. No entanto, na tentativa de minimizar tal viés, foi realizado um rigoroso tratamento dos dados. Segundo, a mostra foi restrita ao estado de São Paulo e não representa a população total de crianças com SD do Brasil. Por outro lado, o estado de São Paulo, cuja população estimada é de 44.035.304 pessoas (21,7% do Brasil) pode representar a diversidade econômica e étnico-racial do país. Finalmente, as curvas não representam o estado ótimo de crescimento de crianças com SD, tendo em vista que alguns fatores de influência do crescimento não foram controlados, tais como amamentação, apoio à lactação, comorbidades, saúde materna, e situação socioeconômica. Novos estudos devem investigar a relação entre esses fatores e o crescimento de crianças e adolescentes com SD.

Em conclusão, a população brasileira com SD apresentou diferentes padrões de IMC quando comparada às referências do CDC. As curvas desenvolvidas nesse estudo representam a primeira referência nacional de IMC-para-idade para jovens com SD. Espera-se, portanto, que essas curvas possam guiar pais e profissionais na avaliação do estado nutricional de crianças e adolescentes com SD no território brasileiro.

## **Agradecimentos**

Os autores receberam apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES - BEX 3546/15-2) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (PIBIC - CNPq). Os autores agradecem Roberto A. Soares, João F. Cosmo, Alessandra C.P.D. Costa, Eliane T. Nogueira, Fabio Crozara, Célia de Oliveira, e Maria A. C. Pacheco pela excelente assistência técnica. Os autores também agradecem as Associações de Pais e Amigos dos Excepcionais do Estado de São Paulo (APAEs/SP), Ambulatório de Integração das Especialidades pediátricas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (AIEP/FCM/UNICAMP), Departamento de Genética Médica (DGM/FCM/UNICAMP), Centro de Investigação em Pediatria (CIPED/FCM/UNICAMP), Federação das APAEs do Estado de São Paulo (FEAPAES/SP), Centro de Educação Especial Síndrome de Down (CEESD), e Fundação Síndrome de Down (FSD) pela fundamental colaboração no presente estudo.

## Referências

1. Deng C, Yi L, Mu Y, Zhu J, Qin Y, Fan X, et al. Recent trends in the birth prevalence of Down syndrome in China: impact of prenatal diagnosis and subsequent terminations. *Prenat Diagn.* 2015;35:311-8.
2. Parker SE, Mai CT, Canfield MA, Rickard R, Wang Y, Meyer RE, et al. Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88:1008-16.
3. de Graaf G, Vis JC, Haveman M, van Hove G, de Graaf EAB, Tijssen JGP, et al. Assessment of prevalence of persons with Down syndrome: A theory-based demographic model. *J Appl Res Intellect Disabil.* 2011;24:247-62.
4. Presson AP, Partyka G, Jensen KM, Devine OJ, Rasmussen SA, McCabe LL, et al. Current estimate of Down Syndrome population prevalence in the United States. *J Pediatr.* 2013;163:1163-68.
5. Day SM, Strauss DJ, Shavelle RM, Reynolds RJ. Mortality and causes of death in persons with Down syndrome in California. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47:171-6.
6. Roizen NJ, Magyar CI, Kuschner ES, Sulkes SB, Druschel C, van Wijngaarden E, et al. A community cross-sectional survey of medical problems in 440 children with Down syndrome in New York State. *J Pediatr.* 2014;164:871-5.
7. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. v. 1. 60p. (Série F. Comunicação e Educação em Saúde).
8. Bull MJ. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics.* 2011;128:393-406.
9. Bertapelli F, Martin JE, Goncalves EM, de Oliveira Barbeta VJ, Guerra-Junior G. Growth curves in Down syndrome: implications for clinical practice. *Am J Med Genet Part A.* 2014;164A:844-7.
10. Zemel BS, Papan M, Stallings VA, Hall W, Schadt K, Freedman DS, et al. Growth Charts for Children With Down Syndrome in the United States. *Pediatrics.* 2015;136:e1204-11.

11. Cronk C, Crocker AC, Pueschel SM, Shea AM, Zackai E, Pickens G, et al. Growth charts for children with Down syndrome: 1 month to 18 years of age. *Pediatrics*. 1988;81:102-10.
12. Stasinopoulos DM, Rigby RA. Generalized Additive Models for Location Scale and Shape (GAMLSS) in R. *J Stat Softw*. 2007;23:1-46.
13. van Buuren S, Fredriks M. Worm plot: a simple diagnostic device for modelling growth reference curves. *Stat Med*. 2001;20:1259-77.
14. Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat Med*. 1992;11:1305-19.
15. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 11. 2002;1-190.
16. Morris JK, Cole TJ, Springett AL, Dennis J. Down syndrome birth weight in England and Wales: Implications for clinical practice. *Am J Med Genet Part A*. 2015;167:3070-5.
17. Weisz B, David AL, Chitty L, Peebles D, Pandya P, Patel P, et al. Association of isolated short femur in the mid-trimester fetus with perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31:512-16.
18. Spender Q, Stein A, Dennis J, Reilly S, Percy E, Cave D. An exploration of feeding difficulties in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 1996;38:681-94.
19. Blazek JD, Malik AM, Tischbein M, Arbones ML, Moore CS, Roper RJ. Abnormal mineralization of the Ts65Dn Down syndrome mouse appendicular skeleton begins during embryonic development in a Dyrk1a-independent manner. *Mech Dev*. 2015;136:133-42.
20. Van Gameren-Oosterom HBM, Van Dommelen P, Schonbeck Y, Oudesluys-Murphy AM, Van Wouwe JP, Buitendijk SE. Prevalence of overweight in Dutch children with Down syndrome. *Pediatrics*. 2012;130:e1520-e26.
21. Alexander M, Petri H, Ding Y, Wandel C, Khwaja O, Foskett N. Morbidity and medication in a large population of individuals with Down syndrome compared to the general population. *Dev Med Child Neurol*. 2015.
22. Magge SN, O'Neill KL, Shults J, Stallings VA, Stettler N. Leptin levels among prepubertal children with Down syndrome compared with their siblings. *J Pediatr*. 2008;152:321-6.

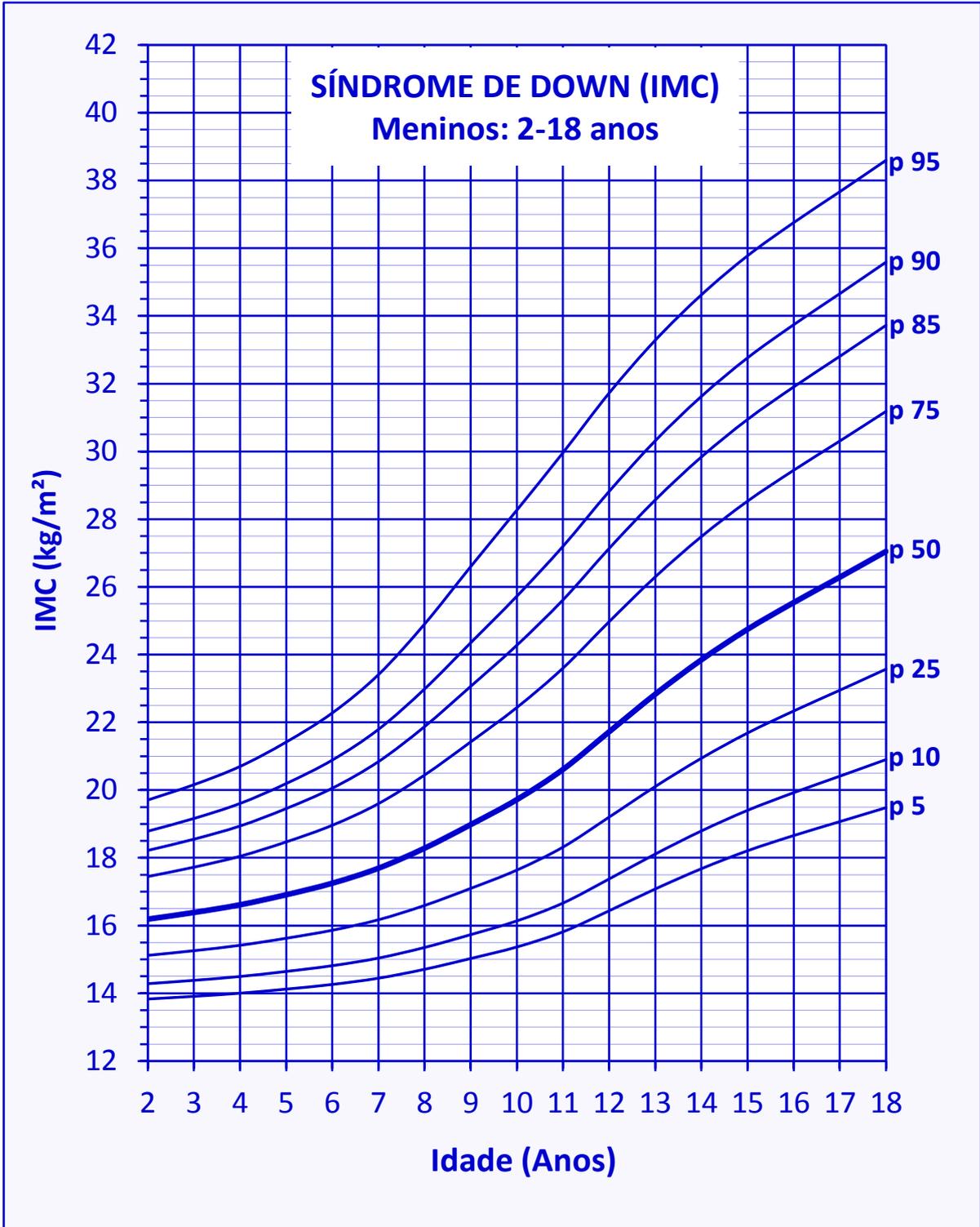
23. Hill DL, Parks EP, Zemel BS, Shults J, Stallings VA, Stettler N. Resting energy expenditure and adiposity accretion among children with Down syndrome: a 3-year prospective study. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67:1087-91.
24. O'Neill KL, Shults J, Stallings VA, Stettler N. Child-feeding practices in children with down syndrome and their siblings. *J Pediatr.* 2005;146:234-8.
25. Pitetti K, Baynard T, Agiovlasitis S. Children and adolescents with Down syndrome, physical fitness and physical activity. *J Sport Health Sci.* 2013;2:47-57.
26. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007;85:660-7.
27. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl.* 2006;450:76-85.

**Tabela 1.** Valores de Índice de Massa Corporal de crianças e adolescentes com síndrome de Down do sexo masculino na faixa etária entre 2-18 anos.

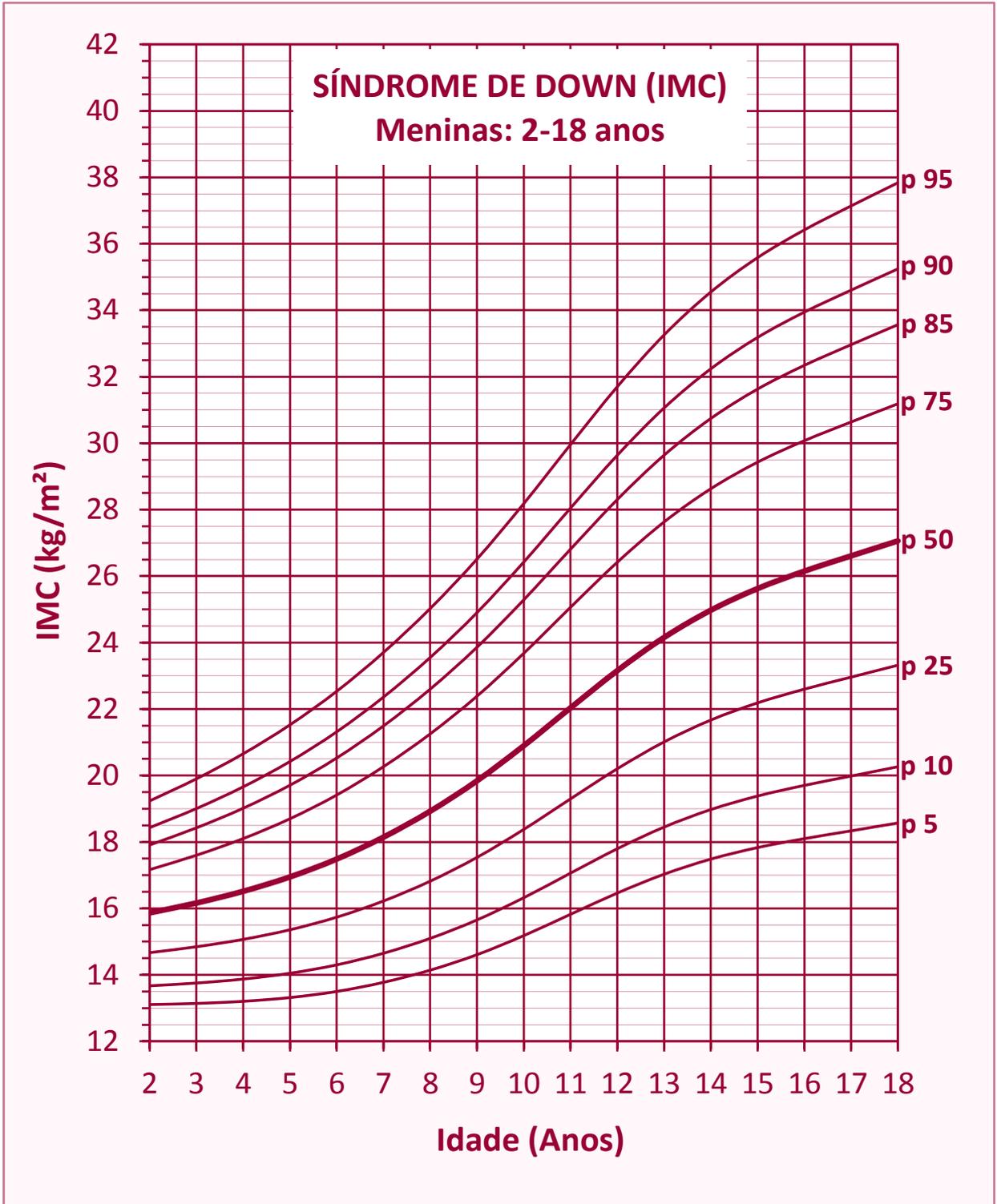
Idade	N	Média	DP	L	M	S	Percentis (IMC, Kg/m <sup>2</sup> ) - Meninos							
							5%	10%	25%	50%	75%	85%	90%	95%
2	97	16,39	1,76	-1,2594	16,1884	0,1059	13,83	14,28	15,12	16,19	17,45	18,22	18,79	19,71
3	86	16,60	1,69	-1,2747	16,3847	0,1107	13,91	14,38	15,26	16,38	17,72	18,55	19,16	20,16
4	79	16,63	1,90	-1,2922	16,6125	0,1163	14,00	14,49	15,42	16,61	18,05	18,94	19,60	20,70
5	72	17,47	2,27	-1,3133	16,9091	0,1235	14,12	14,64	15,62	16,91	18,47	19,45	20,19	21,42
6	64	17,53	2,83	-1,3330	17,2500	0,1317	14,26	14,81	15,86	17,25	18,96	20,06	20,89	22,28
7	72	18,11	3,24	-1,3468	17,6922	0,1418	14,44	15,04	16,17	17,69	19,60	20,84	21,79	23,41
8	75	19,28	3,93	-1,3417	18,2846	0,1537	14,71	15,35	16,59	18,28	20,44	21,87	22,99	24,90
9	70	20,35	4,04	-1,3018	18,9805	0,1660	15,03	15,73	17,10	18,98	21,42	23,06	24,35	26,60
10	77	20,57	4,41	-1,2190	19,7185	0,1772	15,37	16,14	17,64	19,72	22,44	24,28	25,72	28,27
11	76	21,13	4,60	-1,0920	20,6106	0,1867	15,81	16,66	18,32	20,61	23,60	25,62	27,20	29,96
12	69	23,15	4,74	-0,9386	21,7209	0,1938	16,44	17,38	19,20	21,72	24,97	27,14	28,82	31,72
13	65	23,27	4,18	-0,7887	22,8300	0,1982	17,08	18,11	20,10	22,83	26,30	28,57	30,31	33,28
14	68	24,63	5,09	-0,6574	23,8454	0,2011	17,68	18,79	20,94	23,85	27,49	29,84	31,63	34,62
15	49	25,75	5,10	-0,5447	24,7468	0,2030	18,21	19,40	21,68	24,75	28,53	30,94	32,76	35,78
16	40	26,14	5,63	-0,4393	25,5368	0,2046	18,66	19,92	22,33	25,54	29,44	31,90	33,74	36,76
17	39	26,53	5,58	-0,3356	26,2865	0,2060	19,07	20,41	22,95	26,29	30,31	32,81	34,66	37,67
18	30	28,00	5,85	-0,2346	27,0475	0,2074	19,48	20,90	23,57	27,05	31,18	33,72	35,59	38,60

**Tabela 2.** Valores de Índice de Massa Corporal de crianças e adolescentes com síndrome de Down do sexo feminino na faixa etária entre 2-18 anos.

Idade	N	Média	DP	L	M	S	Percentis (IMC, Kg/m <sup>2</sup> ) - Meninas							
							5%	10%	25%	50%	75%	85%	90%	95%
2	81	16,06	2,00	-0,0422	15,8660	0,1166	13,11	13,67	14,67	15,87	17,17	17,91	18,43	19,23
3	76	16,19	1,80	-0,0230	16,1631	0,1262	13,14	13,75	14,85	16,16	17,60	18,42	19,01	19,90
4	73	16,67	2,22	0,0019	16,5153	0,1360	13,20	13,87	15,07	16,52	18,10	19,01	19,66	20,65
5	62	17,12	2,57	0,0362	16,9481	0,1459	13,32	14,05	15,36	16,95	18,70	19,71	20,42	21,52
6	53	17,59	2,93	0,0761	17,4851	0,1557	13,50	14,30	15,74	17,49	19,41	20,53	21,31	22,53
7	54	18,44	3,12	0,1135	18,1450	0,1649	13,78	14,65	16,22	18,14	20,27	21,49	22,36	23,70
8	60	19,32	3,88	0,1491	18,9270	0,1734	14,14	15,10	16,82	18,93	21,25	22,60	23,55	25,03
9	61	19,57	3,18	0,1836	19,8402	0,1810	14,61	15,65	17,54	19,84	22,39	23,86	24,90	26,51
10	45	20,75	4,12	0,2129	20,8954	0,1878	15,18	16,32	18,38	20,90	23,68	25,29	26,42	28,18
11	46	22,44	4,31	0,2358	22,0355	0,1937	15,82	17,06	19,30	22,04	25,06	26,81	28,05	29,96
12	46	24,04	5,23	0,2525	23,1548	0,1987	16,46	17,80	20,20	23,15	26,42	28,30	29,64	31,70
13	47	25,51	4,96	0,2652	24,1529	0,2029	17,03	18,45	21,01	24,15	27,63	29,64	31,06	33,26
14	44	25,75	4,73	0,2762	24,9738	0,2064	17,48	18,97	21,67	24,97	28,63	30,74	32,24	34,55
15	35	26,56	5,78	0,2878	25,6252	0,2093	17,83	19,38	22,19	25,63	29,43	31,63	33,18	35,58
16	37	26,40	5,92	0,3008	26,1495	0,2118	18,10	19,70	22,60	26,15	30,07	32,34	33,94	36,42
17	23	25,70	5,73	0,3136	26,6092	0,2137	18,33	19,98	22,96	26,61	30,64	32,96	34,61	37,14
18	20	25,94	5,11	0,3252	27,0592	0,2154	18,57	20,26	23,32	27,06	31,19	33,57	35,25	37,84



**Figura 1.** Curvas de Índice de Massa Corporal para crianças e adolescentes com síndrome de Down do sexo masculino na faixa etária entre 2 e 18 anos.



**Figura 2.** Curvas de Índice de Massa Corporal para crianças e adolescentes com síndrome de Down do sexo feminino na faixa etária entre 2 e 18 anos.

## 5. DISCUSSÃO GERAL

A revisão sistemática sumarizou os estudos sobre curvas de peso, estatura, perímetro cefálico e IMC para crianças e adolescentes com SD na faixa etária entre 0 e 20 anos. A estatura de indivíduos com SD variou entre 0,4 e 4,0 desvios-padrão abaixo dos valores normativos estabelecidos para a população sem SD. Alguns estudos verificaram a influência de diferentes tipos de cardiopatia sobre o crescimento<sup>27, 28, 33, 64</sup>. O principal achado referiu-se à influência da cardiopatia sobre restrição do crescimento no primeiro ano de vida<sup>64</sup>. No entanto, fatores importantes de confusão tais como idade gestacional, peso ao nascer, nutrição materna, amamentação, condições socioeconômicas e educação parental não foram considerados<sup>65</sup>. A maioria dos estudos não forneceu médias e desvios-padrão por idade e sexo para cálculos do escore z, limitando comparações entre populações com SD. Além disso, para a construção das curvas, a maioria dos estudos não utilizou o método LMS para modelagem das curvas de peso, estatura, perímetro cefálico e IMC. Ausência de técnicas estatísticas para a modelagem dos percentis de crescimento resultam em curvas irregulares, mesmo quando grandes tamanhos amostrais são utilizados<sup>66</sup>. Em geral, as curvas criadas para crianças com SD têm sido limitada a amostras relativamente pequenas, restritas a peso e estatura, técnicas estatísticas limitadas, e ausência de curvas para brasileiros até 20 anos de idade. Sendo assim, justificou-se o desenvolvimento de curvas específicas para monitorar o peso, estatura, perímetro cefálico e IMC da infância à adolescência na população brasileira com SD.

Curvas de peso-para-idade e estatura-para-idade (0 a 36 meses; 3-20 anos), perímetro cefálico-para-idade (0-24 meses) e IMC-para-idade (2-18 anos) foram desenvolvidas em amostra representativa de indivíduos brasileiros com SD. Diferenças em crescimento foram encontradas entre a amostra do presente estudo, os valores normativos estabelecidos pelo CDC e OMS, assim como de curvas específicas para crianças com SD de outros estudos. Estes resultados têm implicações cínicas e práticas para o apropriado acompanhamento do crescimento na população brasileira com SD.

O crescimento em estatura das crianças com SD do presente estudo apresentou-se abaixo dos descritos pelos padrões da OMS em todas as fases do desenvolvimento. As diferenças variaram por idade, com acentuado escore z ocorrendo durante os primeiros meses de vida e adolescência, resultando em 20 cm abaixo da média, aos 20 anos de idade, em relação à população geral sem SD. Estudos de ultrassom sugerem que a restrição de

crescimento origina-se no período pré-natal<sup>15, 23, 24</sup>. No entanto, contribuintes para baixa estatura no período pós-natal permanecem desconhecidas. Em geral, crianças e adolescentes com SD do presente estudo apresentaram menores valores de estatura em comparação aos padrões da OMS, e essas diferenças podem ser atribuídas à variação genética.

Dados disponíveis na literatura permitiram análises comparativas entre o peso e IMC de crianças com e sem SD nos primeiros dois anos de vida. No presente estudo, crianças com SD nos primeiros anos de vida tenderam a apresentar menores valores de peso e IMC em comparação às crianças sem SD. Estudo populacional observou que recém-nascidos com SD apresentaram baixo peso ao nascer quando comparados às crianças sem SD<sup>29</sup>. Restrição no crescimento e dificuldades na ingestão de alimentos podem explicar o baixo peso nesta fase do desenvolvimento<sup>15, 16</sup>. Restrição no crescimento do fêmur durante a gestação explicou o baixo peso ao nascer de recém-nascidos com SD<sup>15</sup>. Risco de baixo peso ao nascer pode ser mediado por condições envolvendo a placenta devido à idade materna acima de 35 anos<sup>30</sup>. Além disso, peso médio de recém-nascidos com SD podem ser afetados por dificuldades de alimentação devido à hipotonia e desordens oral-motor<sup>31, 67</sup>. Em contraste, indivíduos com SD na faixa etária entre dois e vinte anos apresentaram maiores valores de peso corporal relativo à estatura quando comparados à população sem SD. Recente estudo conduzido em crianças com SD dos Estados Unidos também apresentaram valores superiores na referida faixa etária. Estudos de base populacional tem mostrado que taxas elevadas de sobrepeso tenderam a ocorrer em jovens com SD a partir de 2 anos de idade<sup>27, 32, 33</sup>. Hipóteses biológicas e ambientais têm sido propostas para explicar o sobrepeso, incluindo níveis aumentados de leptina, baixa taxa metabólica basal, comorbidades, níveis reduzidos de atividade física e padrões nutricionais desfavoráveis<sup>17-21</sup>. Em geral, crianças com SD apresentaram baixos valores de peso corporal em comparação às crianças sem SD nos primeiros dois anos de vida, seguido de sobrepeso nas idades subsequentes. Baixo peso pode ser explicado pela restrição óssea e dificuldades na ingestão de alimentos no primeiro estágio de desenvolvimento. Sobrepeso pode resultar do desequilíbrio entre o sistema energético e hormonal após o segundo ano de vida.

Este estudo também encontrou diferenças nos valores médios de estatura, peso e perímetro cefálico em comparação às crianças com SD de outros estudos. O principal resultado ocorreu entre análises comparativas entre nossa amostra e aquela utilizada por Mustacchi<sup>55</sup>. As crianças do presente estudo apresentaram maior peso durante os primeiros meses de vida. No presente estudo, a maioria das medições foi realizada após o ano 2000 (64%), ao passo que o estudo de Mustacchi incluiu medidas entre 1980 e 2000. Excesso de

peso tem apresentado tendência secular em crianças sem SD acompanhadas no período entre 1980 e 2013<sup>68</sup>, sugerindo que crianças com SD vivendo no mesmo ambiente acompanham tendência similar.

No que se refere à aplicação clínica e prática, as curvas de crescimento desenvolvidas para a população sem SD não representam o padrão de crescimento da população brasileira com SD. As curvas de peso, estatura, perímetro cefálico e IMC deste estudo parece apresentar boa adequação para uso no ambiente clínico e prático. No entanto, enfatiza-se que estas curvas não indicam uma trajetória recomendável de crescimento, onde todas as crianças e adolescentes com SD devem crescer ou almejar. Por outro lado, estas referências de crescimento permitem comparar e avaliar o peso, estatura, perímetro cefálico e IMC entre populações com SD, podendo ser utilizadas como suporte à experiência clínica.

## **6. CONCLUSÃO**

Curvas de crescimento estabelecidas pela OMS e do CDC dos Estados Unidos não representam o padrão de crescimento da população brasileira com SD. Curvas de referência de peso-para-idade, estatura-para-idade, perímetro cefálico-para-idade e IMC-para-idade foram desenvolvidas em amostra representativa da população brasileira com SD de ambos os sexos na faixa etária entre 0 e 20 anos. Estas curvas devem guiar pais e profissionais no monitoramento do crescimento de crianças e adolescentes com SD no Brasil.

## 7. REFERÊNCIAS

- 1 Deng C, Yi L, Mu Y, Zhu J, Qin Y, Fan X, *et al.* Recent trends in the birth prevalence of Down syndrome in China: impact of prenatal diagnosis and subsequent terminations. *Prenat Diagn.* 2015; 35: 311-8.
- 2 Parker SE, Mai CT, Canfield MA, Rickard R, Wang Y, Meyer RE, *et al.* Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010; 88: 1008-16.
- 3 Presson AP, Partyka G, Jensen KM, Devine OJ, Rasmussen SA, McCabe LL, *et al.* Current estimate of Down Syndrome population prevalence in the United States. *J Pediatr.* 2013; 163: 1163-8.
- 4 de Graaf G, Vis JC, Haveman M, van Hove G, de Graaf EAB, Tijssen JGP, *et al.* Assessment of prevalence of persons with Down syndrome: A theory-based demographic model. *J Appl Res Intellect Disabil.* 2011; 24: 247-62.
- 5 Lejeune J. Le Mongolism. Premier exemple d'aberration autosomique humaine. *Ann Genet.* 1959; 1: 41-49.
- 6 Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB. Epidemiology of Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2007; 13: 221-7.
- 7 Day SM, Strauss DJ, Shavelle RM, Reynolds RJ. Mortality and causes of death in persons with Down syndrome in California. *Dev Med Child Neurol.* 2005; 47: 171-6.
- 8 Roizen NJ, Magyar CI, Kuschner ES, Sulkes SB, Druschel C, van Wijngaarden E, *et al.* A community cross-sectional survey of medical problems in 440 children with Down syndrome in New York State. *J Pediatr.* 2014; 164: 871-5.
- 9 Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. v. 1. 60p. (Série F. Comunicação e Educação em Saúde).
- 10 Bull MJ. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics.* 2011; 128: 393-406.
- 11 Zemel BS, Pipan M, Stallings VA, Hall W, Schadt K, Freedman DS, *et al.* Growth Charts for Children With Down Syndrome in the United States. *Pediatrics.* 2015; 136: e1204-11.

- 12 Afifi HH, Aglan MS, Zaki ME, Thomas MM, Tosson AM. Growth charts of Down syndrome in Egypt: a study of 434 children 0-36 months of age. *Am J Med Genet A*. 2012; 158a: 2647-55.
- 13 Van Gameren-Oosterom HB, Van Dommelen P, Oudesluys-Murphy AM, Buitendijk SE, Van Buuren S, Van Wouwe JP. Healthy growth in children with Down syndrome. *PLoS One*. 2012; 7: e31079.
- 14 Blazek JD, Malik AM, Tischbein M, Arbones ML, Moore CS, Roper RJ. Abnormal mineralization of the Ts65Dn Down syndrome mouse appendicular skeleton begins during embryonic development in a Dyrk1a-independent manner. *Mech Dev*. 2015; 136: 133-42.
- 15 Weisz B, David AL, Chitty L, Peebles D, Pandya P, Patel P, *et al*. Association of isolated short femur in the mid-trimester fetus with perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008; 31: 512-6.
- 16 Spender Q, Stein A, Dennis J, Reilly S, Percy E, Cave D. An exploration of feeding difficulties in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 1996; 38: 681-94.
- 17 Magge SN, O'Neill KL, Shults J, Stallings VA, Stettler N. Leptin levels among prepubertal children with Down syndrome compared with their siblings. *J Pediatr*. 2008; 152: 321-6.
- 18 Hill DL, Parks EP, Zemel BS, Shults J, Stallings VA, Stettler N. Resting energy expenditure and adiposity accretion among children with Down syndrome: a 3-year prospective study. *Eur J Clin Nutr*. 2013; 67: 1087-91.
- 19 Esposito PE, MacDonald M, Hornyak JE, Ulrich DA. Physical activity patterns of youth with Down syndrome. *Intellect Dev Disabil*. 2012; 50: 109-19.
- 20 Unonu JN, Johnson AA. Feeding patterns, food energy, nutrient intakes, and anthropometric measurements of selected black preschool children with Down syndrome. *J Am Diet Assoc*. 1992; 92: 856-8.
- 21 Kowalczyk K, Pukajlo K, Malczewska A, Krol-Chwastek A, Barg E. L-thyroxine therapy and growth processes in children with Down syndrome. *Adv Clin Exp Med*. 2013; 22: 85-92.
- 22 de Moraes ME, Tanaka JL, de Moraes LC, Filho EM, de Melo Castilho JC. Skeletal age of individuals with Down syndrome. *Spec Care Dentist*. 2008; 28: 101-6.
- 23 Gray DL, Dicke JM, Dickerson R, McCourt C, Odibo AO. Reevaluating humeral length for the detection of fetal trisomy 21. *J Ultrasound Med*. 2009; 28: 1325-30.

- 24 Longo D, DeFigueiredo D, Cicero S, Sacchini C, Nicolaides KH. Femur and humerus length in trisomy 21 fetuses at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 23: 143-7.
- 25 Guijarro M, Valero C, Paule B, Gonzalez-Macias J, Riancho JA. Bone mass in young adults with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2008; 52: 182-9.
- 26 Blazek JD, Gaddy A, Meyer R, Roper RJ, Li J. Disruption of bone development and homeostasis by trisomy in Ts65Dn Down syndrome mice. *Bone.* 2011; 48: 275-80.
- 27 Cronk C, Crocker AC, Pueschel SM, Shea AM, Zackai E, Pickens G, *et al.* Growth charts for children with Down syndrome: 1 month to 18 years of age. *Pediatrics.* 1988; 81: 102-10.
- 28 Tuysuz B, Goknar NT, Ozturk B. Growth charts of Turkish children with Down syndrome. *Am J Med Genet A.* 2012; 158a: 2656-64.
- 29 Morris JK, Cole TJ, Springett AL, Dennis J. Down syndrome birth weight in England and Wales: Implications for clinical practice. *Am J Med Genet A.* 2015; 167: 3070-5.
- 30 Restrepo-Mendez MC, Lawlor DA, Horta BL, Matijasevich A, Santos IS, Menezes AM, *et al.* The association of maternal age with birthweight and gestational age: a cross-cohort comparison. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2015; 29: 31-40.
- 31 Cooper-Brown L, Copeland S, Dailey S, Downey D, Petersen MC, Stimson C, *et al.* Feeding and swallowing dysfunction in genetic syndromes. *Dev Disabil Res Rev.* 2008; 14: 147-57.
- 32 Aburawi EH, Nagelkerke N, Deeb A, Abdulla S, Abdulrazzaq YM. National growth charts for United Arab Emirates children with Down syndrome from birth to 15 years of age. *J Epidemiol.* 2015; 25: 20-9.
- 33 van Gameren-Oosterom HB, van Dommelen P, Schonbeck Y, Oudesluys-Murphy AM, van Wouwe JP, Buitendijk SE. Prevalence of overweight in Dutch children with Down syndrome. *Pediatrics.* 2012; 130: e1520-6.
- 34 Yahia S, El-Farahaty RM, El-Hawary AK, El-Hussiny MA, Abdel-Maseih H, El-Dahtory F, *et al.* Leptin, insulin and thyroid hormones in a cohort of Egyptian obese Down syndrome children: a comparative study. *BMC Endocr Disord.* 2012; 12: 22.
- 35 El Gebali HH, Zaky EA, Agwa SH, Mohamed EZ. Leptin, insulin like growth factor-1 and thyroid profile in a studied sample of Egyptian children with Down syndrome. *Egypt J Med Hum Genet.* 2014; 15: 131-38.

- 36 Luke A, Roizen NJ, Sutton M, Schoeller DA. Energy expenditure in children with Down syndrome: correcting metabolic rate for movement. *J Pediatr*. 1994; 125: 829-38.
- 37 Chad K, Jobling A, Frail H. Metabolic rate: a factor in developing obesity in children with Down syndrome? *Am J Ment Retard*. 1990; 95: 228-35.
- 38 Pisacane A, Toscano E, Pirri I, Continisio P, Andria G, Zoli B, *et al*. Down syndrome and breastfeeding. *Acta Paediatr*. 2003; 92: 1479-81.
- 39 Maiano C. Prevalence and risk factors of overweight and obesity among children and adolescents with intellectual disabilities. *Obes Rev*. 2011; 12: 189-97.
- 40 Lobstein T, Jackson-Leach R, Moodie ML, Hall KD, Gortmaker SL, Swinburn BA, *et al*. Child and adolescent obesity: part of a bigger picture. *Lancet*. 2015; 385: 2510-20.
- 41 Victora CG, Adair L, Fall C, Hallal PC, Martorell R, Richter L, *et al*. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet*. 2008; 371: 340-57.
- 42 Monteiro PO, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life--a systematic review. *Obes Rev*. 2005; 6: 143-54.
- 43 Cronk CE. Growth of children with Down's syndrome: birth to age 3 years. *Pediatrics*. 1978; 61: 564-8.
- 44 Piro E, Pennino C, Cammarata M, Corsello G, Greci A, Lo Giudice C, *et al*. Growth charts of Down syndrome in Sicily: evaluation of 382 children 0-14 years of age. *Am J Med Genet Suppl*. 1990; 7: 66-70.
- 45 Palmer CG, Cronk C, Puschel SM, Wisniewski KE, Laxova R, Crocker AC, *et al*. Head circumference of children with Down syndrome (0-36 months). *Am J Med Genet*. 1992; 42: 61-7.
- 46 Cremers MJ, van der Tweel I, Boersma B, Wit JM, Zonderland M. Growth curves of Dutch children with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 1996; 40 ( Pt 5): 412-20.
- 47 Toledo C, Alembik Y, Aguirre Jaime A, Stoll C. Growth curves of children with Down syndrome. *Ann Genet*. 1999; 42: 81-90.
- 48 Fernandes A, Mourato AP, Xavier MJ, Andrade D, Fernandes C, Palha M. Characterisation of the somatic evolution of Portuguese children with Trisomy 21--preliminary results. *Downs Syndr Res Pract*. 2001; 6: 134-8.

- 49 Styles M, Cole T, Dennis J, Preece M. New cross sectional stature, weight, and head circumference references for Down's syndrome in the UK and Republic of Ireland. *Arch Dis Child*. 2002; 87: 104-8.
- 50 Kimura J, Tachibana K, Imaizumi K, Kurosawa K, Kuroki Y. Longitudinal growth and height velocity of Japanese children with Down's syndrome. *Acta Paediatr*. 2003; 92: 1039-42.
- 51 Al Husain M. Growth charts for children with Down's syndrome in Saudi Arabia: birth to 5 years. *Int J Clin Pract*. 2003; 57: 170-4.
- 52 Meguid NA, El-Kotoury AI, Abdel-Salam GM, El-Ruby MO, Afifi HH. Growth charts of Egyptian children with Down syndrome (0-36 months). *East Mediterr Health J*. 2004; 10: 106-15.
- 53 Pastor Duran X, Quinto Domech L, Corretger MC, Gassio RS, Hernandez Martinez M, Seres Santamaria A. Tablas de crecimiento actualizadas de los niños españoles con síndrome de Down. *Rev Med Int Sindr Down*. 2004; 8:34-46.
- 54 Su X, Lau JT, Yu CM, Chow CB, Lee LP, But BW, *et al*. Growth charts for Chinese Down syndrome children from birth to 14 years. *Arch Dis Child*. 2014; 99: 824-9.
- 55 Mustacchi Z. Curvas padrão pômdero-estatural de portadores de síndrome de Down procedentes da região urbana da cidade de São Paulo. Universidade de São Paulo: São Paulo 2002; 192.
- 56 de Onis M, Garza C, Onyango AW, Borghi E. Comparison of the WHO child growth standards and the CDC 2000 growth charts. *J Nutr*. 2007; 137: 144-8.
- 57 Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, *et al*. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *Bmj*. 2009; 339: b2700.
- 58 Stasinopoulos DM, Rigby RA. Generalized Additive Models for Location Scale and Shape (GAMLSS) in R. *J Stat Softw*. 2007; 23.
- 59 van Buuren S, Fredriks M. Worm plot: a simple diagnostic device for modelling growth reference curves. *Stat Med*. 2001; 20: 1259-77.
- 60 Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat Med*. 1992; 11: 1305-19.
- 61 Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, *et al*. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat 11*. 2002: 1-190.

- 62 WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl.* 2006;450:76-85.
- 63 de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007; 85: 660-7.
- 64 Van Gameraen-Oosterom HBM, Van Dommelen P, Oudesluys-Murphy AM, Buitendijk SE, Van Buuren S, Van Wouwe JP. Healthy Growth in Children with Down Syndrome. *Plos One.* 2012; 7.
- 65 Prendergast AJ, Humphrey JH. The stunting syndrome in developing countries. *Paediatr Int Child Health.* 2014; 34: 250-65.
- 66 Borghi E, de Onis M, Garza C, Van den Broeck J, Frongillo EA, Grummer-Strawn L, *et al.* Construction of the World Health Organization child growth standards: selection of methods for attained growth curves. *Stat Med.* 2006; 25: 247-65.
- 67 Frazier JB, Friedman B. Swallow function in children with Down syndrome: a retrospective study. *Dev Med Child Neurol.* 1996; 38: 695-703.
- 68 Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, *et al.* Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014; 384: 766-81.

## 8. APÊNDICES

### Apêndice 1 - Tabelas de referência de crescimento de crianças e adolescentes com síndrome de Down

**Tabela 1.** Valores de estatura de crianças com síndrome de Down do sexo masculino na faixa etária entre 0 e 36 meses.

Idade (meses)	n	Média	DP	L	M	S	Percentis (comprimento, cm)						
							3%	10%	25%	50%	75%	90%	97%
0	171	46,82	2,27	1	48,3651	0,0520	42,91	44,83	46,64	48,36	50,00	51,57	53,07
1	63	51,72	2,36	1	51,4751	0,0512	45,78	47,78	49,68	51,48	53,19	54,83	56,41
2	72	55,63	2,72	1	54,4923	0,0503	48,57	50,65	52,62	54,49	56,28	57,99	59,63
3	62	58,76	2,60	1	57,3325	0,0494	51,22	53,37	55,40	57,33	59,18	60,95	62,65
4	52	61,56	2,42	1	59,9385	0,0486	53,66	55,87	57,95	59,94	61,83	63,65	65,39
5	52	63,47	2,93	1	62,2824	0,0477	55,87	58,13	60,26	62,28	64,22	66,07	67,85
6	49	65,13	2,85	1	64,3625	0,0469	57,84	60,14	62,30	64,36	66,32	68,20	70,00
7	50	66,52	2,70	1	66,1963	0,0462	59,59	61,92	64,11	66,20	68,18	70,07	71,89
8	36	67,23	2,53	1	67,8131	0,0454	61,14	63,50	65,71	67,81	69,81	71,71	73,53
9	41	68,87	3,13	1	69,2463	0,0448	62,52	64,90	67,13	69,25	71,25	73,16	74,98
10	40	69,92	2,71	1	70,5255	0,0442	63,75	66,15	68,40	70,53	72,53	74,44	76,27
11	45	71,61	3,16	1	71,6764	0,0436	64,86	67,29	69,55	71,68	73,69	75,60	77,42
12	32	72,72	2,69	1	72,7202	0,0431	65,87	68,31	70,59	72,72	74,73	76,64	78,46
13	36	73,28	3,24	1	73,6773	0,0427	66,80	69,26	71,54	73,68	75,69	77,60	79,41

Tabela 1. *Continuada.*

Idade (meses)	n	Média	DP	L	M	S	Percentis (comprimento, cm)						
							3%	10%	25%	50%	75%	90%	97%
14	30	73,72	3,20	1	74,5679	0,0423	67,66	70,13	72,42	74,57	76,58	78,49	80,30
15	26	74,73	3,14	1	75,4096	0,0420	68,47	70,96	73,26	75,41	77,43	79,33	81,14
16	28	75,40	3,45	1	76,2156	0,0417	69,25	71,75	74,06	76,22	78,24	80,14	81,94
17	29	76,51	3,32	1	76,9954	0,0414	69,99	72,51	74,83	77,00	79,02	80,92	82,73
18	25	76,49	3,67	1	77,7545	0,0412	70,71	73,25	75,59	77,75	79,78	81,69	83,49
19	34	78,99	2,91	1	78,4954	0,0410	71,41	73,97	76,32	78,50	80,53	82,44	84,24
20	21	80,02	3,15	1	79,2178	0,0408	72,09	74,67	77,03	79,22	81,26	83,17	84,97
21	26	78,78	2,62	1	79,9246	0,0406	72,74	75,35	77,73	79,92	81,97	83,89	85,69
22	20	80,55	3,98	1	80,6218	0,0405	73,38	76,01	78,41	80,62	82,68	84,60	86,40
23	24	81,18	3,52	1	81,3113	0,0405	74,01	76,67	79,09	81,31	83,37	85,30	87,11
24	24	82,42	3,30	1	81,9955	0,0404	74,63	77,32	79,76	82,00	84,07	86,00	87,82
25	27	82,37	3,10	1	82,6779	0,0404	75,23	77,96	80,42	82,68	84,76	86,71	88,53
26	23	82,96	3,40	1	83,3639	0,0404	75,84	78,60	81,09	83,36	85,46	87,42	89,24
27	21	83,00	2,93	1	84,0585	0,0405	76,44	79,24	81,76	84,06	86,17	88,14	89,97
28	20	84,71	3,42	1	84,7649	0,0406	77,05	79,89	82,44	84,76	86,90	88,88	90,72
29	15	83,72	2,73	1	85,4828	0,0407	77,66	80,55	83,14	85,48	87,63	89,63	91,48
30	20	86,63	3,16	1	86,2111	0,0408	78,27	81,22	83,84	86,21	88,38	90,39	92,26
31	17	86,56	4,04	1	86,9451	0,0410	78,88	81,88	84,54	86,94	89,14	91,16	93,04
32	15	88,49	2,89	1	87,6808	0,0412	79,49	82,54	85,25	87,68	89,90	91,93	93,82
33	14	89,11	4,54	1	88,4153	0,0414	80,08	83,20	85,95	88,42	90,65	92,71	94,61
34	22	88,30	4,07	1	89,1481	0,0416	80,67	83,86	86,65	89,15	91,41	93,48	95,39
35	16	88,24	4,15	1	89,8813	0,0418	81,26	84,52	87,35	89,88	92,16	94,25	96,18
36	11	91,32	3,95	1	90,6163	0,0420	81,85	85,17	88,06	90,62	92,92	95,02	96,96

**Tabela 2.** Valores de estatura de crianças com síndrome de Down do sexo feminino na faixa etária entre 0 e 36 meses.

Idade (meses)	n	Média	DP	L	M	S	Percentis (comprimento, cm)						
							3%	10%	25%	50%	75%	90%	97%
0	157	46,57	2,55	3,4918	47,6987	0,0548	41,54	43,84	45,87	47,70	49,37	50,91	52,34
1	57	50,21	2,75	3,1016	50,4642	0,0540	44,24	46,51	48,57	50,46	52,22	53,85	55,39
2	67	53,44	3,05	2,7224	53,1616	0,0532	46,88	49,13	51,21	53,16	54,99	56,73	58,37
3	57	57,42	3,25	2,3643	55,7231	0,0524	49,40	51,62	53,73	55,72	57,63	59,45	61,20
4	57	58,73	2,66	2,0336	58,0958	0,0516	51,74	53,94	56,06	58,10	60,06	61,96	63,80
5	53	60,97	3,28	1,7304	60,2584	0,0508	53,89	56,07	58,19	60,26	62,27	64,24	66,17
6	56	62,70	3,30	1,4536	62,2072	0,0500	55,84	58,00	60,12	62,21	64,26	66,29	68,29
7	53	64,38	3,32	1,2042	63,9512	0,0491	57,60	59,73	61,85	63,95	66,04	68,12	70,18
8	55	65,69	2,69	0,9809	65,5094	0,0484	59,18	61,29	63,40	65,51	67,62	69,74	71,85
9	48	66,76	2,93	0,7814	66,9077	0,0476	60,60	62,69	64,79	66,91	69,04	71,18	73,34
10	40	67,70	2,50	0,6038	68,1743	0,0469	61,90	63,96	66,06	68,17	70,32	72,49	74,69
11	42	69,43	3,62	0,4479	69,3350	0,0463	63,08	65,13	67,22	69,34	71,49	73,68	75,91
12	40	69,88	3,00	0,3137	70,4115	0,0457	64,18	66,21	68,29	70,41	72,58	74,79	77,05
13	36	71,13	3,17	0,2004	71,4235	0,0451	65,20	67,23	69,30	71,42	73,60	75,83	78,11
14	24	71,41	2,61	0,1060	72,3862	0,0447	66,17	68,19	70,26	72,39	74,57	76,81	79,12
15	37	73,55	2,49	0,0293	73,3099	0,0443	67,09	69,10	71,18	73,31	75,51	77,76	80,09
16	25	74,04	2,85	-0,0307	74,2002	0,0439	67,96	69,98	72,06	74,20	76,41	78,68	81,03
17	23	74,47	3,50	-0,0745	75,0626	0,0437	68,80	70,82	72,91	75,06	77,28	79,57	81,94
18	19	75,56	2,62	-0,1024	75,9014	0,0435	69,61	71,64	73,74	75,90	78,14	80,44	82,83
19	19	77,26	3,31	-0,1127	76,7172	0,0433	70,38	72,43	74,54	76,72	78,97	81,29	83,69
20	25	78,50	3,78	-0,1032	77,5092	0,0432	71,13	73,19	75,31	77,51	79,77	82,11	84,53
21	24	77,86	3,89	-0,0729	78,2788	0,0430	71,84	73,92	76,07	78,28	80,56	82,91	85,34
22	24	78,46	2,91	-0,0219	79,0311	0,0429	72,53	74,64	76,80	79,03	81,33	83,69	86,13

Tabela 2. *Continuada.*

Idade (meses)	n	Média	DP	L	M	S	Percentis (comprimento, cm)						
							3%	10%	25%	50%	75%	90%	97%
23	17	80,08	3,27	0,0493	79,7695	0,0429	73,20	75,33	77,52	79,77	82,08	84,45	86,89
24	19	80,99	4,92	0,1403	80,4943	0,0428	73,85	76,01	78,23	80,49	82,82	85,20	87,64
25	15	81,58	3,15	0,2512	81,2063	0,0427	74,49	76,68	78,92	81,21	83,54	85,93	88,37
26	17	81,08	3,86	0,3801	81,9078	0,0426	75,11	77,33	79,60	81,91	84,26	86,64	89,08
27	19	82,53	3,86	0,5248	82,6018	0,0425	75,72	77,98	80,28	82,60	84,96	87,35	89,77
28	14	85,34	3,72	0,6842	83,2887	0,0424	76,32	78,62	80,94	83,29	85,65	88,04	90,45
29	12	81,93	3,99	0,8567	83,9694	0,0423	76,91	79,25	81,61	83,97	86,34	88,73	91,12
30	14	83,84	2,65	1,0390	84,6481	0,0422	77,49	79,88	82,27	84,65	87,03	89,40	91,78
31	7	86,83	3,08	1,2289	85,3262	0,0421	78,08	80,51	82,93	85,33	87,71	90,08	92,44
32	12	85,29	2,81	1,4241	86,0023	0,0419	78,65	81,13	83,58	86,00	88,39	90,76	93,09
33	15	87,09	4,49	1,6229	86,6761	0,0418	79,23	81,76	84,24	86,68	89,07	91,43	93,75
34	13	88,09	3,69	1,8235	87,3464	0,0417	79,79	82,38	84,89	87,35	89,75	92,09	94,39
35	20	87,81	2,65	2,0250	88,0136	0,0416	80,36	82,99	85,54	88,01	90,42	92,76	95,04
36	14	88,04	4,55	2,2268	88,6794	0,0414	80,92	83,60	86,19	88,68	91,09	93,42	95,69

**Tabela 3.** Valores de peso de crianças com síndrome de Down do sexo masculino na faixa etária entre 0 e 36 meses.

Idade (meses)	n	Média	DP	L	M	S	Percentis (peso, Kg)						
							3%	10%	25%	50%	75%	90%	97%
0	191	2,85	0,54	1	3,0400	0,1895	1,89	2,27	2,66	3,04	3,42	3,81	4,19
1	68	3,70	0,63	1	3,7181	0,1866	2,33	2,79	3,26	3,72	4,18	4,64	5,11
2	76	4,67	0,81	1	4,3819	0,1838	2,77	3,31	3,85	4,38	4,92	5,46	5,99
3	67	5,37	0,95	1	5,0175	0,1809	3,20	3,81	4,41	5,02	5,62	6,23	6,83
4	59	6,15	0,97	1	5,6143	0,1780	3,62	4,28	4,95	5,61	6,28	6,95	7,61
5	59	6,58	1,04	1	6,1660	0,1751	4,01	4,73	5,45	6,17	6,89	7,61	8,33
6	51	7,11	1,17	1	6,6701	0,1722	4,37	5,14	5,90	6,67	7,44	8,20	8,97
7	54	7,33	1,10	1	7,1270	0,1693	4,71	5,52	6,32	7,13	7,93	8,74	9,54
8	39	7,57	1,09	1	7,5395	0,1666	5,03	5,87	6,70	7,54	8,38	9,21	10,05
9	42	8,09	1,26	1	7,9109	0,1638	5,32	6,18	7,05	7,91	8,78	9,64	10,50
10	44	8,25	1,30	1	8,2451	0,1613	5,59	6,47	7,36	8,25	9,13	10,02	10,90
11	47	8,72	1,39	1	8,5459	0,1588	5,83	6,74	7,64	8,55	9,45	10,36	11,26
12	34	8,66	1,14	1	8,8176	0,1564	6,06	6,98	7,90	8,82	9,74	10,66	11,58
13	38	9,00	1,16	1	9,0648	0,1542	6,27	7,20	8,13	9,06	10,00	10,93	11,86
14	34	9,18	1,42	1	9,2915	0,1522	6,46	7,41	8,35	9,29	10,23	11,18	12,12
15	28	9,12	1,04	1	9,5017	0,1503	6,65	7,60	8,55	9,50	10,45	11,41	12,36
16	31	9,56	1,69	1	9,6989	0,1485	6,82	7,78	8,74	9,70	10,66	11,62	12,58
17	30	9,50	1,76	1	9,8860	0,1468	6,98	7,95	8,92	9,89	10,85	11,82	12,79
18	26	9,80	1,66	1	10,0656	0,1451	7,14	8,12	9,09	10,07	11,04	12,01	12,99
19	35	10,03	1,53	1	10,2398	0,1435	7,30	8,28	9,26	10,24	11,22	12,20	13,18
20	20	10,56	1,14	1	10,4105	0,1421	7,45	8,44	9,42	10,41	11,40	12,38	13,37
21	29	10,41	1,38	1	10,5793	0,1407	7,60	8,59	9,59	10,58	11,57	12,56	13,56
22	21	10,64	1,38	1	10,7477	0,1394	7,75	8,75	9,75	10,75	11,75	12,75	13,74

Tabela 3. *Continuada.*

Idade (meses)	n	Média	DP	L	M	S	Percentis (peso, Kg)						
							3%	10%	25%	50%	75%	90%	97%
23	26	10,41	1,76	1	10,9167	0,1382	7,90	8,91	9,91	10,92	11,92	12,93	13,93
24	24	11,07	1,38	1	11,0875	0,1371	8,05	9,06	10,07	11,09	12,10	13,11	14,13
25	28	11,33	1,48	1	11,2605	0,1361	8,20	9,22	10,24	11,26	12,28	13,30	14,33
26	26	10,98	1,32	1	11,4360	0,1352	8,34	9,37	10,41	11,44	12,47	13,50	14,53
27	22	11,48	1,52	1	11,6145	0,1343	8,49	9,53	10,57	11,61	12,65	13,69	14,74
28	22	11,96	1,63	1	11,7956	0,1336	8,64	9,69	10,75	11,80	12,85	13,90	14,95
29	17	11,66	1,44	1	11,9791	0,1329	8,79	9,86	10,92	11,98	13,04	14,10	15,16
30	21	12,50	1,36	1	12,1646	0,1323	8,95	10,02	11,09	12,16	13,24	14,31	15,38
31	20	12,15	2,07	1	12,3516	0,1317	9,10	10,18	11,27	12,35	13,44	14,52	15,60
32	17	12,74	1,73	1	12,5399	0,1311	9,25	10,35	11,44	12,54	13,64	14,73	15,83
33	16	12,54	1,92	1	12,7291	0,1305	9,41	10,51	11,62	12,73	13,84	14,94	16,05
34	25	12,89	2,02	1	12,9190	0,1299	9,56	10,68	11,80	12,92	14,04	15,16	16,28
35	17	13,12	1,57	1	13,1094	0,1293	9,72	10,85	11,98	13,11	14,24	15,37	16,50
36	13	13,78	1,42	1	13,3000	0,1287	9,88	11,02	12,16	13,30	14,44	15,58	16,72

**Tabela 4.** Valores de peso de crianças com síndrome de Down do sexo feminino na faixa etária entre 0 e 36 meses.

Idade (meses)	n	Média	DP	L	M	S	Percentis (peso, Kg)						
							3%	10%	25%	50%	75%	90%	97%
0	167	2,89	0,47	1	2,9753	0,1756	1,93	2,28	2,63	2,98	3,32	3,67	4,02
1	65	3,40	0,63	1	3,5170	0,1742	2,29	2,70	3,11	3,52	3,93	4,33	4,74
2	72	4,07	0,77	1	4,0515	0,1728	2,65	3,12	3,58	4,05	4,52	4,99	5,45
3	62	4,89	0,83	1	4,5701	0,1714	3,00	3,53	4,05	4,57	5,09	5,61	6,14
4	60	5,25	0,79	1	5,0652	0,1699	3,34	3,92	4,49	5,07	5,64	6,21	6,79
5	55	5,71	0,92	1	5,5322	0,1684	3,67	4,29	4,91	5,53	6,15	6,77	7,40
6	61	6,25	1,05	1	5,9685	0,1668	3,98	4,64	5,30	5,97	6,63	7,30	7,96
7	56	6,62	1,10	1	6,3730	0,1652	4,27	4,97	5,67	6,37	7,07	7,78	8,48
8	60	6,93	1,06	1	6,7465	0,1635	4,54	5,28	6,01	6,75	7,48	8,22	8,95
9	53	7,08	1,17	1	7,0913	0,1618	4,80	5,56	6,33	7,09	7,86	8,62	9,39
10	43	7,25	1,01	1	7,4106	0,1601	5,04	5,83	6,62	7,41	8,20	8,99	9,78
11	43	7,71	1,21	1	7,7078	0,1584	5,27	6,08	6,89	7,71	8,52	9,34	10,15
12	43	7,97	1,31	1	7,9856	0,1568	5,48	6,32	7,15	7,99	8,82	9,66	10,49
13	37	8,02	1,41	1	8,2465	0,1552	5,69	6,54	7,39	8,25	9,10	9,95	10,81
14	25	8,31	1,42	1	8,4932	0,1536	5,88	6,75	7,62	8,49	9,36	10,23	11,10
15	37	8,68	1,02	1	8,7276	0,1521	6,07	6,96	7,84	8,73	9,61	10,50	11,38
16	26	8,95	1,09	1	8,9518	0,1506	6,26	7,15	8,05	8,95	9,85	10,75	11,65
17	22	8,88	1,77	1	9,1671	0,1492	6,43	7,34	8,26	9,17	10,08	10,99	11,90
18	20	9,34	1,03	1	9,3750	0,1479	6,60	7,53	8,45	9,38	10,30	11,22	12,15
19	18	9,80	1,54	1	9,5767	0,1466	6,77	7,71	8,64	9,58	10,51	11,45	12,38
20	26	9,85	1,25	1	9,7733	0,1453	6,93	7,88	8,83	9,77	10,72	11,67	12,61
21	24	9,60	1,69	1	9,9660	0,1441	7,09	8,05	9,01	9,97	10,92	11,88	12,84
22	26	9,89	1,33	1	10,1561	0,1430	7,25	8,22	9,19	10,16	11,12	12,09	13,06

Tabela 4. *Continuada.*

Idade (meses)	n	Média	DP	L	M	S	Percentis (peso, Kg)						
							3%	10%	25%	50%	75%	90%	97%
23	17	10,28	1,64	1	10,3444	0,1419	7,41	8,39	9,37	10,34	11,32	12,30	13,28
24	19	10,42	1,66	1	10,5316	0,1408	7,57	8,55	9,54	10,53	11,52	12,51	13,50
25	16	10,55	1,29	1	10,7182	0,1398	7,72	8,72	9,72	10,72	11,72	12,72	13,71
26	17	10,86	1,21	1	10,9044	0,1388	7,88	8,89	9,90	10,90	11,91	12,92	13,93
27	19	10,54	1,41	1	11,0906	0,1378	8,03	9,05	10,07	11,09	12,11	13,13	14,15
28	15	11,93	1,72	1	11,2768	0,1369	8,19	9,22	10,25	11,28	12,31	13,33	14,36
29	16	10,96	1,75	1	11,4627	0,1360	8,35	9,38	10,42	11,46	12,50	13,54	14,58
30	14	11,68	1,50	1	11,6483	0,1350	8,50	9,55	10,60	11,65	12,70	13,75	14,79
31	8	12,80	1,19	1	11,8334	0,1341	8,66	9,72	10,78	11,83	12,89	13,95	15,01
32	12	11,88	1,48	1	12,0178	0,1333	8,81	9,88	10,95	12,02	13,09	14,15	15,22
33	15	12,53	1,91	1	12,2016	0,1324	8,97	10,05	11,12	12,20	13,28	14,36	15,43
34	14	12,11	1,79	1	12,3848	0,1315	9,13	10,21	11,30	12,38	13,47	14,56	15,64
35	19	12,64	1,75	1	12,5677	0,1306	9,29	10,38	11,47	12,57	13,66	14,76	15,85
36	16	12,49	1,50	1	12,7504	0,1296	9,44	10,55	11,65	12,75	13,85	14,95	16,06

**Tabela 5.** Valores de perímetro cefálico de crianças com síndrome de Down do sexo masculino na faixa etária entre 0 e 24 meses.

Idade (meses)	n	Média	DP	L	M	S	Percentis (perímetro cefálico, cm)						
							3%	10%	25%	50%	75%	90%	97%
0	105	33,00	1,70	1	32,8920	0,0514	30,13	30,84	31,71	32,89	34,16	35,20	36,15
1	44	35,87	1,34	1	35,8599	0,0502	33,11	33,95	34,83	35,86	36,88	37,75	38,57
2	47	37,87	1,29	1	37,8120	0,0490	34,99	35,91	36,83	37,81	38,77	39,60	40,39
3	41	39,01	1,51	1	39,1997	0,0478	36,31	37,29	38,23	39,20	40,13	40,95	41,74
4	35	40,13	1,54	1	40,2921	0,0467	37,34	38,37	39,32	40,29	41,21	42,02	42,81
5	35	41,13	1,44	1	41,1718	0,0456	38,17	39,24	40,21	41,17	42,08	42,89	43,68
6	36	41,93	1,58	1	41,8891	0,0445	38,85	39,94	40,93	41,89	42,79	43,60	44,39
7	36	42,33	1,47	1	42,4845	0,0434	39,41	40,53	41,52	42,48	43,38	44,19	44,98
8	21	42,49	1,42	1	42,9873	0,0424	39,88	41,02	42,03	42,99	43,88	44,69	45,48
9	31	43,32	1,63	1	43,4180	0,0414	40,29	41,45	42,46	43,42	44,31	45,12	45,91
10	24	43,72	1,42	1	43,7917	0,0405	40,64	41,82	42,83	43,79	44,68	45,49	46,28
11	28	44,13	1,27	1	44,1193	0,0397	40,95	42,14	43,16	44,12	45,00	45,81	46,61
12	21	44,39	1,37	1	44,4088	0,0389	41,22	42,42	43,45	44,41	45,29	46,10	46,89
13	20	44,65	1,33	1	44,6666	0,0382	41,46	42,68	43,71	44,67	45,55	46,35	47,15
14	20	44,52	1,21	1	44,8976	0,0375	41,68	42,91	43,94	44,90	45,78	46,58	47,38
15	21	44,92	1,77	1	45,1060	0,0369	41,88	43,11	44,15	45,11	45,98	46,79	47,59
16	23	45,64	1,89	1	45,2952	0,0363	42,06	43,30	44,34	45,30	46,17	46,97	47,77
17	18	44,98	1,48	1	45,4681	0,0358	42,22	43,47	44,52	45,47	46,34	47,14	47,94
18	15	45,59	1,58	1	45,6271	0,0354	42,37	43,63	44,68	45,63	46,50	47,30	48,10
19	10	46,24	1,67	1	45,7739	0,0350	42,51	43,78	44,82	45,77	46,64	47,45	48,25
20	9	45,60	1,14	1	45,9103	0,0346	42,64	43,91	44,96	45,91	46,78	47,58	48,38
21	11	45,77	0,82	1	46,0373	0,0342	42,76	44,04	45,09	46,04	46,90	47,71	48,51
22	8	45,68	0,90	1	46,1559	0,0339	42,87	44,15	45,21	46,16	47,02	47,82	48,62
23	8	46,48	1,33	1	46,2671	0,0336	42,98	44,26	45,32	46,27	47,13	47,93	48,73
24	9	45,90	1,81	1	46,3716	0,0333	43,08	44,37	45,43	46,37	47,23	48,04	48,84

**Tabela 6.** Valores de perímetro cefálico de crianças com síndrome de Down do sexo feminino na faixa etária entre 0 e 24 meses.

Idade (meses)	n	Média	DP	L	M	S	Percentis (perímetro cefálico, cm)						
							3%	10%	25%	50%	75%	90%	97%
0	91	32,86	1,64	1	32,8031	0,0506	30,50	31,16	31,90	32,80	33,83	34,88	36,07
1	40	35,14	1,57	1	35,1973	0,0490	32,08	33,16	34,16	35,20	36,16	36,97	37,72
2	45	36,56	1,43	1	36,6744	0,0474	33,76	34,75	35,69	36,67	37,60	38,39	39,14
3	40	37,90	1,44	1	37,8724	0,0458	35,09	36,03	36,93	37,87	38,77	39,54	40,28
4	39	38,63	1,49	1	38,8919	0,0443	36,23	37,11	37,98	38,89	39,77	40,53	41,25
5	34	39,62	1,24	1	39,7794	0,0428	37,20	38,05	38,89	39,78	40,64	41,39	42,11
6	43	40,56	1,27	1	40,5427	0,0414	38,03	38,86	39,67	40,54	41,39	42,14	42,86
7	40	41,13	1,24	1	41,1900	0,0400	38,73	39,53	40,33	41,19	42,03	42,77	43,49
8	46	41,86	1,36	1	41,7331	0,0386	39,31	40,10	40,88	41,73	42,57	43,31	44,02
9	36	42,17	1,42	1	42,1899	0,0373	39,80	40,57	41,35	42,19	43,02	43,75	44,47
10	26	42,44	1,01	1	42,5777	0,0361	40,21	40,97	41,74	42,58	43,40	44,13	44,84
11	26	43,32	1,09	1	42,9096	0,0350	40,55	41,31	42,08	42,91	43,73	44,46	45,17
12	18	43,46	1,26	1	43,1979	0,0339	40,85	41,61	42,37	43,20	44,01	44,74	45,44
13	16	43,53	1,32	1	43,4534	0,0329	41,11	41,87	42,62	43,45	44,27	44,99	45,69
14	14	43,62	1,74	1	43,6836	0,0320	41,34	42,10	42,86	43,68	44,50	45,21	45,91
15	20	44,22	1,18	1	43,8941	0,0311	41,54	42,31	43,07	43,89	44,70	45,42	46,12
16	17	43,46	0,90	1	44,0888	0,0304	41,73	42,50	43,26	44,09	44,90	45,61	46,31
17	14	43,81	0,96	1	44,2702	0,0297	41,91	42,68	43,44	44,27	45,08	45,79	46,48
18	20	44,60	1,13	1	44,4406	0,0290	42,07	42,84	43,61	44,44	45,25	45,96	46,65
19	8	44,00	0,79	1	44,6014	0,0285	42,22	43,00	43,77	44,60	45,41	46,12	46,81
20	10	44,25	1,16	1	44,7542	0,0280	42,36	43,15	43,92	44,75	45,56	46,27	46,96
21	9	44,56	1,04	1	44,8999	0,0275	42,50	43,29	44,06	44,90	45,71	46,42	47,10
22	9	44,94	1,16	1	45,0391	0,0271	42,63	43,42	44,20	45,04	45,85	46,56	47,24
23	7	45,17	0,76	1	45,1725	0,0268	42,75	43,55	44,33	45,17	45,98	46,69	47,37
24	9	44,60	0,85	1	45,3007	0,0265	42,86	43,67	44,46	45,30	46,11	46,82	47,50

**Tabela 7.** Valores de estatura de crianças com síndrome de Down do sexo masculino na faixa etária entre 3 e 20 anos.

Idade (anos)	n	Média	DP	L	M	S	Percentis (estatura, cm)						
							3%	10%	25%	50%	75%	90%	97%
3	86	91,75	4,09	1	91,8818	0,0470	83,25	86,13	89,00	91,88	94,76	97,64	100,51
4	79	97,64	5,09	1	97,4835	0,0472	88,28	91,35	94,41	97,48	100,55	103,62	106,69
5	71	103,40	4,77	1	103,0147	0,0474	93,25	96,50	99,76	103,01	106,27	109,52	112,78
6	64	108,34	5,07	1	108,4850	0,0475	98,17	101,61	105,05	108,49	111,92	115,36	118,80
7	71	113,70	5,17	1	113,9901	0,0477	103,12	106,74	110,37	113,99	117,61	121,24	124,86
8	76	119,96	5,66	1	119,5836	0,0478	108,15	111,96	115,77	119,58	123,39	127,21	131,02
9	71	124,79	5,80	1	125,2381	0,0479	113,25	117,25	121,24	125,24	129,23	133,23	137,23
10	76	129,89	5,89	1	130,9266	0,0477	118,43	122,59	126,76	130,93	135,09	139,26	143,43
11	76	135,16	7,42	1	136,4990	0,0473	123,59	127,89	132,20	136,50	140,80	145,11	149,41
12	69	142,50	6,82	1	141,6134	0,0465	128,45	132,84	137,23	141,61	146,00	150,39	154,78
13	66	148,07	7,15	1	145,8845	0,0455	132,62	137,04	141,46	145,88	150,31	154,73	159,15
14	67	151,00	6,29	1	149,1745	0,0444	135,91	140,33	144,75	149,17	153,59	158,01	162,43
15	49	151,84	5,64	1	151,5922	0,0436	138,37	142,78	147,19	151,59	156,00	160,40	164,81
16	39	155,68	5,85	1	153,3270	0,0429	140,16	144,55	148,94	153,33	157,72	162,11	166,50
17	41	154,08	7,08	1	154,5528	0,0425	141,42	145,80	150,18	154,55	158,93	163,31	167,68
18	29	152,77	5,27	1	155,4531	0,0421	142,35	146,72	151,09	155,45	159,82	164,19	168,55
19	22	152,41	5,72	1	156,1901	0,0418	143,12	147,48	151,83	156,19	160,55	164,91	169,26
20	17	153,74	4,39	1	156,8714	0,0416	143,83	148,17	152,52	156,87	161,22	165,57	169,92

**Tabela 8.** Valores de estatura de jovens com síndrome de Down do sexo feminino na faixa etária entre 3 e 20 anos.

Idade (anos)	n	Média	DP	L	M	S	Percentis (estatura, cm)						
							3%	10%	25%	50%	75%	90%	97%
3	77	89,65	4,29	1	89,5691	0,0465	81,24	84,02	86,79	89,57	92,34	95,12	97,90
4	72	95,44	4,38	1	95,2225	0,0456	86,54	89,43	92,33	95,22	98,12	101,01	103,91
5	64	100,72	4,25	1	100,9723	0,0448	91,92	94,94	97,96	100,97	103,99	107,01	110,02
6	51	106,16	4,51	1	106,9631	0,0442	97,51	100,66	103,81	106,96	110,11	113,26	116,42
7	54	113,37	5,19	1	113,1439	0,0436	103,27	106,56	109,85	113,14	116,44	119,73	123,02
8	58	119,15	5,06	1	119,1776	0,0430	108,92	112,34	115,76	119,18	122,60	126,02	129,44
9	59	125,23	5,29	1	124,7515	0,0423	114,19	117,71	121,23	124,75	128,27	131,79	135,31
10	44	129,00	5,98	1	129,6540	0,0415	118,90	122,48	126,07	129,65	133,24	136,82	140,41
11	44	134,20	5,17	1	133,8188	0,0405	122,97	126,59	130,20	133,82	137,43	141,05	144,66
12	43	136,91	6,07	1	137,2090	0,0396	126,35	129,97	133,59	137,21	140,83	144,45	148,07
13	50	141,35	5,83	1	139,8505	0,0387	129,02	132,63	136,24	139,85	143,46	147,07	150,68
14	45	142,52	4,96	1	141,8087	0,0380	131,03	134,62	138,22	141,81	145,40	149,00	152,59
15	38	143,12	4,58	1	143,2158	0,0375	132,48	136,06	139,64	143,22	146,80	150,37	153,95
16	40	143,82	5,27	1	144,2139	0,0371	133,51	137,08	140,65	144,21	147,78	151,35	154,92
17	25	144,35	5,08	1	144,9234	0,0369	134,24	137,80	141,36	144,92	148,48	152,05	155,61
18	22	145,77	5,04	1	145,4378	0,0367	134,77	138,33	141,88	145,44	148,99	152,55	156,10
19	15	145,30	5,76	1	145,8300	0,0365	135,18	138,73	142,28	145,83	149,38	152,93	156,48
20	15	143,12	5,66	1	146,1660	0,0364	135,53	139,07	142,62	146,17	149,71	153,26	156,81

**Tabela 9.** Valores de peso de jovens com síndrome de Down do sexo masculino na faixa etária entre 3 e 20 anos.

Idade (anos)	n	Média	DP	L	M	S	Percentis (peso, cm)						
							3%	10%	25%	50%	75%	90%	97%
3	96	14,00	2,05	1	13,8316	0,1587	9,44	10,90	12,37	13,83	15,29	16,76	18,22
4	82	15,85	2,45	1	15,9929	0,1738	10,43	12,29	14,14	15,99	17,85	19,70	21,55
5	79	18,66	3,40	1	18,4119	0,1886	11,47	13,78	16,10	18,41	20,73	23,04	25,36
6	68	20,78	4,52	1	21,1415	0,2024	12,58	15,44	18,29	21,14	23,99	26,85	29,70
7	75	23,84	5,49	1	24,2791	0,2144	13,87	17,34	20,81	24,28	27,75	31,22	34,69
8	80	27,50	6,99	1	27,8473	0,2241	15,37	19,53	23,69	27,85	32,01	36,17	40,33
9	74	31,62	8,70	1	31,7670	0,2309	17,09	21,98	26,88	31,77	36,66	41,55	46,44
10	80	34,91	9,65	1	35,9537	0,2348	19,07	24,70	30,33	35,95	41,58	47,21	52,84
11	80	38,29	9,14	1	40,3736	0,2360	21,32	27,67	34,02	40,37	46,73	53,08	59,43
12	71	46,23	9,68	1	44,9233	0,2350	23,80	30,84	37,88	44,92	51,96	59,00	66,04
13	66	51,31	10,44	1	49,3325	0,2326	26,38	34,03	41,68	49,33	56,98	64,64	72,29
14	69	55,76	11,96	1	53,3572	0,2292	28,90	37,05	45,20	53,36	61,51	69,66	77,82
15	51	58,54	10,95	1	56,8592	0,2250	31,27	39,80	48,33	56,86	65,39	73,92	82,45
16	42	62,34	13,17	1	59,8189	0,2204	33,45	42,24	51,03	59,82	68,61	77,40	86,19
17	42	63,27	14,25	1	62,2793	0,2153	35,46	44,40	53,34	62,28	71,22	80,16	89,10
18	32	65,22	14,74	1	64,3507	0,2099	37,33	46,34	55,34	64,35	73,36	82,36	91,37
19	25	59,82	7,97	1	66,1886	0,2043	39,14	48,16	57,17	66,19	75,20	84,22	93,23
20	19	64,37	13,09	1	67,9531	0,1986	40,96	49,96	58,95	67,95	76,95	85,95	94,95

**Tabela 10.** Valores de peso de jovens com síndrome de Down do sexo feminino na faixa etária entre 3 e 20 anos.

Idade (anos)	n	Média	DP	L	M	S	Percentis (peso, cm)						
							3%	10%	25%	50%	75%	90%	97%
3	81	13,00	2,04	1	12,9391	0,1608	8,78	10,17	11,55	12,94	14,33	15,71	17,10
4	77	15,26	2,52	1	15,1835	0,1700	10,02	11,74	13,46	15,18	16,90	18,62	20,34
5	64	17,41	3,14	1	17,5831	0,1790	11,29	13,39	15,48	17,58	19,68	21,78	23,88
6	55	20,13	4,31	1	20,3278	0,1877	12,69	15,24	17,78	20,33	22,87	25,42	27,96
7	56	23,46	4,32	1	23,5046	0,1959	14,30	17,37	20,43	23,50	26,57	29,64	32,71
8	59	26,77	5,33	1	27,1552	0,2035	16,10	19,79	23,47	27,16	30,84	34,52	38,21
9	65	30,88	6,56	1	31,2536	0,2104	18,10	22,49	26,87	31,25	35,64	40,02	44,41
10	51	34,96	8,07	1	35,6562	0,2165	20,22	25,36	30,51	35,66	40,80	45,95	51,10
11	51	40,58	9,45	1	40,1252	0,2215	22,35	28,27	34,20	40,13	46,05	51,98	57,90
12	46	44,65	10,53	1	44,3711	0,2253	24,37	31,04	37,70	44,37	51,04	57,70	64,37
13	53	52,40	11,72	1	48,1414	0,2279	26,19	33,51	40,83	48,14	55,46	62,77	70,09
14	46	52,28	10,26	1	51,2706	0,2294	27,75	35,59	43,43	51,27	59,11	66,95	74,80
15	37	54,15	11,95	1	53,8186	0,2300	29,06	37,31	45,56	53,82	62,07	70,33	78,58
16	39	55,92	13,80	1	55,9115	0,2300	30,19	38,77	47,34	55,91	64,48	73,06	81,63
17	26	54,72	13,77	1	57,6818	0,2293	31,23	40,05	48,86	57,68	66,50	75,32	84,14
18	22	57,47	12,88	1	59,2611	0,2282	32,21	41,23	50,25	59,26	68,28	77,29	86,31
19	17	61,75	13,01	1	60,7367	0,2268	33,18	42,37	51,55	60,74	69,92	79,11	88,29
20	15	58,57	11,57	1	62,1614	0,2253	34,15	43,48	52,82	62,16	71,50	80,84	90,18

**Tabela 11.** Valores de Índice de Massa Corporal de crianças com síndrome de Down do sexo masculino na faixa etária entre 2-18 anos.

Idade (anos)	n	Média	DP	L	M	S	Percentis (Índice de Massa Corporal, Kg/m <sup>2</sup> )							
							5%	10%	25%	50%	75%	85%	90%	95%
2	97	16,39	1,76	-1,2594	16,1884	0,1059	13,83	14,28	15,12	16,19	17,45	18,22	18,79	19,71
3	86	16,60	1,69	-1,2747	16,3847	0,1107	13,91	14,38	15,26	16,38	17,72	18,55	19,16	20,16
4	79	16,63	1,90	-1,2922	16,6125	0,1163	14,00	14,49	15,42	16,61	18,05	18,94	19,60	20,70
5	72	17,47	2,27	-1,3133	16,9091	0,1235	14,12	14,64	15,62	16,91	18,47	19,45	20,19	21,42
6	64	17,53	2,83	-1,3330	17,2500	0,1317	14,26	14,81	15,86	17,25	18,96	20,06	20,89	22,28
7	72	18,11	3,24	-1,3468	17,6922	0,1418	14,44	15,04	16,17	17,69	19,60	20,84	21,79	23,41
8	75	19,28	3,93	-1,3417	18,2846	0,1537	14,71	15,35	16,59	18,28	20,44	21,87	22,99	24,90
9	70	20,35	4,04	-1,3018	18,9805	0,1660	15,03	15,73	17,10	18,98	21,42	23,06	24,35	26,60
10	77	20,57	4,41	-1,2190	19,7185	0,1772	15,37	16,14	17,64	19,72	22,44	24,28	25,72	28,27
11	76	21,13	4,60	-1,0920	20,6106	0,1867	15,81	16,66	18,32	20,61	23,60	25,62	27,20	29,96
12	69	23,15	4,74	-0,9386	21,7209	0,1938	16,44	17,38	19,20	21,72	24,97	27,14	28,82	31,72
13	65	23,27	4,18	-0,7887	22,8300	0,1982	17,08	18,11	20,10	22,83	26,30	28,57	30,31	33,28
14	68	24,63	5,09	-0,6574	23,8454	0,2011	17,68	18,79	20,94	23,85	27,49	29,84	31,63	34,62
15	49	25,75	5,10	-0,5447	24,7468	0,2030	18,21	19,40	21,68	24,75	28,53	30,94	32,76	35,78
16	40	26,14	5,63	-0,4393	25,5368	0,2046	18,66	19,92	22,33	25,54	29,44	31,90	33,74	36,76
17	39	26,53	5,58	-0,3356	26,2865	0,2060	19,07	20,41	22,95	26,29	30,31	32,81	34,66	37,67
18	30	28,00	5,85	-0,2346	27,0475	0,2074	19,48	20,90	23,57	27,05	31,18	33,72	35,59	38,60

**Tabela 12.** Valores de Índice de Massa Corporal de crianças com síndrome de Down do sexo feminino na faixa etária entre 2-18 anos.

Idade (anos)	n	Média	DP	L	M	S	Percentis (Índice de Massa Corporal, Kg/m <sup>2</sup> )							
							5%	10%	25%	50%	75%	85%	90%	95%
2	81	16,06	2,00	-0,0422	15,8660	0,1166	13,11	13,67	14,67	15,87	17,17	17,91	18,43	19,23
3	76	16,19	1,80	-0,0230	16,1631	0,1262	13,14	13,75	14,85	16,16	17,60	18,42	19,01	19,90
4	73	16,67	2,22	0,0019	16,5153	0,1360	13,20	13,87	15,07	16,52	18,10	19,01	19,66	20,65
5	62	17,12	2,57	0,0362	16,9481	0,1459	13,32	14,05	15,36	16,95	18,70	19,71	20,42	21,52
6	53	17,59	2,93	0,0761	17,4851	0,1557	13,50	14,30	15,74	17,49	19,41	20,53	21,31	22,53
7	54	18,44	3,12	0,1135	18,1450	0,1649	13,78	14,65	16,22	18,14	20,27	21,49	22,36	23,70
8	60	19,32	3,88	0,1491	18,9270	0,1734	14,14	15,10	16,82	18,93	21,25	22,60	23,55	25,03
9	61	19,57	3,18	0,1836	19,8402	0,1810	14,61	15,65	17,54	19,84	22,39	23,86	24,90	26,51
10	45	20,75	4,12	0,2129	20,8954	0,1878	15,18	16,32	18,38	20,90	23,68	25,29	26,42	28,18
11	46	22,44	4,31	0,2358	22,0355	0,1937	15,82	17,06	19,30	22,04	25,06	26,81	28,05	29,96
12	46	24,04	5,23	0,2525	23,1548	0,1987	16,46	17,80	20,20	23,15	26,42	28,30	29,64	31,70
13	47	25,51	4,96	0,2652	24,1529	0,2029	17,03	18,45	21,01	24,15	27,63	29,64	31,06	33,26
14	44	25,75	4,73	0,2762	24,9738	0,2064	17,48	18,97	21,67	24,97	28,63	30,74	32,24	34,55
15	35	26,56	5,78	0,2878	25,6252	0,2093	17,83	19,38	22,19	25,63	29,43	31,63	33,18	35,58
16	37	26,40	5,92	0,3008	26,1495	0,2118	18,10	19,70	22,60	26,15	30,07	32,34	33,94	36,42
17	23	25,70	5,73	0,3136	26,6092	0,2137	18,33	19,98	22,96	26,61	30,64	32,96	34,61	37,14
18	20	25,94	5,11	0,3252	27,0592	0,2154	18,57	20,26	23,32	27,06	31,19	33,57	35,25	37,84

## **Apêndice 2 - Termo de consentimento livre e esclarecido**

Universidade Estadual de Campinas

Faculdade de Ciências Médicas

Centro de Investigação em Pediatria

Desenvolvimento de curvas de referência de peso, estatura, perímetro cefálico e índice de massa corporal para população brasileira com síndrome de Down

**Objetivo da pesquisa:** Desenvolvimento de curvas de referência de peso, estatura, perímetro cefálico e índice de massa corporal em crianças e adolescentes com síndrome de Down no Estado de São Paulo.

**Procedimentos da Pesquisa:** Será avaliado o peso, a altura e o perímetro cefálico (tamanho da cabeça). Depois de realizada a coleta, os dados serão submetidos aos cálculos matemáticos e interpretados para a conclusão dos resultados.

**Desconforto e riscos de participação:** Não estão previstos riscos para os participantes da pesquisa, pois serão realizadas apenas medições da superfície corporal que não causa nenhum tipo de dor e/ou desconforto para a criança.

**Benefícios esperados:** Você estará colaborando para a construção de uma ferramenta útil para monitorar o crescimento das crianças com síndrome de Down.

**Esclarecimentos:** A participação nesta pesquisa é voluntária. Você não é obrigado a aceitar e pode se recusar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem qualquer problema. Para isso basta falar com o pesquisador. Em qualquer momento, você poderá pedir mais informações ou esclarecimentos sobre a pesquisa e sua participação. Para informações ou reclamações sobre os aspectos éticos você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, localizado na Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 – CEP 13083-887 Campinas – SP. Telefone (19) 3521-8936 ou pelo e-mail cep@fcm.unicamp.br.

**Confidencialidade:** A identidade da criança sujeito de pesquisa será mantida em sigilo, tanto pelo pesquisador como pela instituição onde será realizada a pesquisa. Os resultados do estudo poderão ser divulgados em palestras, cursos, conferências, periódicos científicos ou outra forma de divulgação que possa transmitir os conhecimentos para a sociedade e profissionais da área, sempre sem nenhuma identificação da criança.

**Gastos:** Não serão necessários gastos de sua parte durante a participação do seu filho no estudo.

**Consentimento Pós-informação:**

Após ler e compreender as informações acima, eu \_\_\_\_\_, portador da Carteira de Identidade n. \_\_\_\_\_, esclarecido sobre todos os aspectos da pesquisa como objetivos, riscos, procedimentos e sigilo, de livre vontade do meu consentimento para inclusão de meu filho (a) como sujeito da pesquisa.

\_\_\_\_\_  
Nome do participante

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Responsável  
Fabio Bertapelli

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

**Apêndice 3 - Carta de autorização**  
Universidade Estadual de Campinas  
Faculdade de Ciências Médicas  
Centro de Investigação em Pediatria

Eu, Fabio Bertapelli, responsável pelo projeto de doutorado do programa de pós-graduação em saúde da criança e do adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, venho pelo presente, solicitar, autorização do diretor (a) da \_\_\_\_\_, para realizar pesquisa, por meio de medidas de peso, estatura e perímetro cefálico referente ao projeto intitulado “Desenvolvimento de curvas de referência de peso, estatura, perímetro cefálico e Índice de Massa Corporal para população brasileira com síndrome de Down”, na faixa etária de zero a dezoito anos, de ambos os sexos, no Estado de São Paulo, orientado pelo Prof. Dr. Gil Guerra-Júnior.

Esta pesquisa cumprirá as “Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos” (196/96), editadas pela Comissão Nacional de Saúde. Todos os procedimentos estarão de acordo com as técnicas adequadas e não implicarão em qualquer risco ou prejuízo aos indivíduos. Será enviado aos pais ou responsáveis o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, informando dos objetivos e métodos da pesquisa, o direito das crianças de a qualquer momento não participar dos procedimentos sem qualquer constrangimento e o sigilo das informações. Além disso, será solicitado o cartão da criança para registro de dados já existentes de peso, altura e perímetro cefálico.

Contando com a autorização desta instituição, coloco-me à disposição para qualquer esclarecimento.

Atenciosamente,

---

Assinatura do Pesquisador

Fabio Bertapelli

---

Assinatura (instituição)

#### Apêndice 4 - Carta ao médico

Prezado Dr.,

Sou Fabio Bertapelli, aluno de doutorado da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. Estamos desenvolvendo uma curva de referência de crescimento para pessoas com síndrome de Down. Solicitamos, por tanto, os dados anteriores de peso, estatura e perímetro cefálico do paciente com síndrome de Down.

O projeto está autorizado pelo CEP e os pais já assinaram o TCLE (Anexo).

É fundamental sua colaboração para o sucesso deste projeto.

Desde já agradecemos.

Atenciosamente,

Fabio Bertapelli



## 9. ANEXOS

### Anexo 1 - Aprovação do comitê de ética

FACULDADE DE CIÊNCIAS  
MÉDICAS - UNICAMP  
(CAMPUS CAMPINAS)



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Desenvolvimento de curvas de referência de peso, estatura, perímetro cefálico e índice de massa corporal para população brasileira com síndrome de Down.

**Pesquisador:** Fabio Bertapelli

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 05601712.0.0000.5404

**Instituição Proponente:** Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP (Campus Campinas)

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 140.186

**Data da Relatoria:** 23/10/2012

##### Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo transversal. As variáveis de estudo serão constituídas pelas medidas de estatura, peso corporal e perímetro cefálico, obtidas através de equipamentos como estadiômetros, balanças antropométricas e fita métrica. Para a determinação do IMC, será considerada a razão entre o peso corporal e a estatura ao quadrado ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ). O tratamento estatístico dos dados será realizado através do pacote SPSS 17.0, por meio de estatística descritiva, sendo utilizadas curvas biométricas, médias, desvio-padrão e percentis, além de testes para verificar diferenças entre sexo e idade, sendo adotado nível de significância de 5%. Este estudo pretende contribuir para a criação de uma ferramenta eficaz para monitorar a saúde de crianças e adolescentes com síndrome de Down. Os participantes do estudo serão constituídos por indivíduos com SD, de ambos os sexos, na faixa etária de zero a dezoito anos, procedentes de instituições especializadas do Estado de São Paulo. Com relação ao tamanho amostral, haverá preocupação de se obter representatividade proporcional à população institucionalizada com SD, preconizada pela literatura para estudos envolvendo curvas de crescimento, tendo como referência para essa proporcionalidade o número de indivíduos, quanto ao sexo e faixa etária, para cada instituição. Com relação ao método amostral, foi decidido pela utilização de amostragem não-probabilística irrestrita denominada amostra por conveniência. Serão avaliados 2000 indivíduos divididos em dois grupos: Crianças 1000 Medidas antropométricas, Adolescentes 1000 Medidas antropométricas.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887  
UF: SP Município: CAMPINAS  
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS  
MÉDICAS - UNICAMP  
(CAMPUS CAMPINAS)



**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Desenvolvimento de curvas de crescimento (peso, estatura, perímetro cefálico e IMC) para população brasileira, na faixa etária de zero a dezoito anos, de ambos os sexos, com SD.

Objetivo Secundário:

- Construir curvas de peso/idade, estatura/idade, perímetro cefálico/idade, IMC/idade, em ambos os sexos;- Comparar as variáveis antropométricas, por idade e sexo, com as curvas de referência da população nacional e internacional sem a síndrome;- Comparar as variáveis antropométricas, por idade e sexo, com as curvas de referência da população nacional e internacional com SD.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Não há riscos significativos para os sujeitos de pesquisa e os desconfortos são mínimos. Também não haverá benefícios diretos aos sujeitos de pesquisa, sendo que em termos de benefício social este estudo poderá colaborar para a construção de uma ferramenta útil para monitorar o crescimento das crianças com síndrome de Down da população brasileira.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto bem elaborado, apresentando todos os requisitos necessários. Critério de Inclusão: - Síndrome de Down do tipo trissomia simples; - Indivíduos institucionalizados. E o Critério de Exclusão: Rejeição durante a obtenção das medidas; - Problemas de saúde que possa interferir no momento da coleta; - Síndrome de Down do tipo mosaicismo; - Síndrome de Down do tipo translocação.

Orçamento Financeiro

Material de consumo Custeio R\$ 1.000,00

Equipamentos de medidas Custeio R\$ 1.000,00

Total em R\$ R\$ 2.000,00.

O projeto será financiado pelo próprio Pesquisador.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Folha de rosto assinada pelo pesquisador principal e pelo responsável da instituição proponente, complementado por carta de autorização da instituição onde irá ocorrer a coleta de dados (APAE/Campinas). Termo de Consentimento Livre e Esclarecido adequado e com linguagem acessível. Relatório de pesquisa com todos os itens preenchidos.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887  
UF: SP Município: CAMPINAS  
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

FACULDADE DE CIENCIAS  
MEDICAS - UNICAMP  
(CAMPUS CAMPINAS)



**Recomendações:**

Com relação ao cronograma apresentado, observar que a coleta de dados somente poderá ser iniciada após aprovação pelo CEP (resolução 196/96 artigo IX.2 "a").

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CAMPINAS, 07 de Novembro de 2012

---

Assinador por:  
Carlos Eduardo Steiner  
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887  
UF: SP Município: CAMPINAS  
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

## Anexo 2 - Autorização da editora

<b>JOHN WILEY AND SONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS</b>	
	Feb 17, 2016
<hr/>	
<p>This Agreement between Fabio Bertapelli ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.</p>	
License Number	3811380879205
License date	Feb 17, 2016
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	American Journal of Medical Genetics Part A
Licensed Content Title	Growth curves in Down syndrome: Implications for clinical practice
Licensed Content Author	Fabio Bertapelli, Juan Eduardo Samur-San Martin, Ezequiel Moreira Gonçalves, Vinicius Justino de Oliveira Barbeta, Gil Guerra-Júnior
Licensed Content Date	Dec 19, 2013
Pages	4
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	Author of this Wiley article
Format	Print and electronic
Portion	Full article
Will you be translating?	No
Title of your thesis / dissertation	Reference growth charts for children and adolescents with Down syndrome aged 0 to 20 years
Expected completion date	Jul 2016
Expected size (number of pages)	125
Requestor Location	Fabio Bertapelli 126 Tessalia vieira de Camargo  Campinas, Brazil 13083970 Attn: Fabio Bertapelli
Billing Type	Invoice
Billing Address	Fabio Bertapelli 126 Tessalia vieira de Camargo  Campinas, Brazil 13083970 Attn: Fabio Bertapelli
Total	0.00 USD

## Anexo 3 - Declaração de artigo



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
COMISSÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO

**DECLARAÇÃO**

As cópias de artigos de minha autoria ou de minha co-autoria, já publicados ou submetidos para publicação em revistas científicas ou anais de congressos sujeitos a arbitragem, que constam da minha Dissertação/Tese de Mestrado/Doutorado, intitulada "Curvas de referência de crescimento para crianças e adolescentes com síndrome de Down com idade entre 0 e 20 anos", não infringem os dispositivos da Lei nº9. 610/98, nem o direito autoral de qualquer editora.

Campinas, 18/07/2016

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Fabio Bertapelli".

---

Autor (a) Fabio Bertapelli

RG nº. 8.165.910-9

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Gil Guerra Júnior".

---

Orientador (a) Gil Guerra Júnior

RG nº. 11.979.302-7