

SÍNDROME DE DOWN: ASSOCIAÇÃO DA DOENÇA PERIODONTAL - REVISÃO DE LITERATURA

Mariane Samille Silva¹. Eleonora de Oliveira Bandolin Martins².

¹Graduanda em Odontologia – Universidade Tiradentes. ²DDS. Professora Titular do Curso de Odontologia – Universidade Tiradentes

Resumo

O presente artigo consiste em uma revisão da literatura que tem por objetivo identificar fatores que relacionem a susceptibilidade da doença periodontal nos indivíduos com síndrome de Down (SD). A SD, também conhecida como trissomia do 21, é uma anomalia genética causada pela presença de um cromossomo a mais no par 21. Os indivíduos com essa síndrome apresentam diversas alterações no seu desenvolvimento, inclusive de interesse odontológico, necessitando de uma atenção multidisciplinar. A doença periodontal é uma das patologias que apresenta grande frequência nos indivíduos com SD e pode estar relacionada com diversos fatores presentes nestes pacientes como deficiência imunológica, má higiene bucal, fragilidade do tecido periodontal, hábitos bucais, fator salivar, colonização precoce por vários patógenos; com isso, faz-se importante que o odontólogo conheça esses fatores que podem surgir como uma manifestação primária ou agravante de condições já estabelecidas da doença periodontal nestes pacientes, a fim de propiciar um atendimento odontológico de qualidade.

Palavras-chaves: síndrome de down; doença periodontal; trissomia 21

Abstract

This article consists of a literature review that aims to identify factors that correlate with susceptibility of periodontal disease in individuals with Down syndrome (DS). The DS, also known trisomy 21, is a genetic disorder caused by the presence of an extra chromosome in the pair 21. Individuals with this syndrome have several changes in its development, including dental interest, requiring a multidisciplinary care. Periodontal disease is one of the diseases that features high frequency in individuals with Down syndrome and may be related to several factors present in these patients as immune deficiency, precocious poor oral hygiene, periodontal tissue fragility, oral habits, salivary factor, colonization by various pathogens; with this, it is important that the dentist knows that these factors may arise as a primary manifestation or aggravation of conditions established periodontal disease in these patients in order to provide a quality dental care.

Keywords: down's syndrome; periodontal disease; trisomy 21

1. Introdução

A SD, ou trissomia do 21, que é o mais conhecido distúrbio cromossômico, foi descrita pela primeira vez por John Lang Down, em 1866 e reconhecida no final da década de 1950, a qual é causada pela presença de uma cópia extra do cromossomo 21. A maioria dos casos de

trissomia do 21, aproximadamente 95%, é causada por não-disjunção cromossal durante a fase meiótica (KLUG et al., 2010). A incidência é de aproximadamente 1-2/1000 nascimentos vivos (BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2013; OTTO; MINGRONI NETTO; OTTO, 2013) aumentando com a idade materna (KLUG et al., 2010;

BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2013). Estima-se que há no Brasil cerca de 270 mil pessoas com SD (MOVIMENTO DOWN, 2013). Ainda que sua expectativa de vida seja reduzida a uma média de 50 anos, são conhecidos indivíduos que sobrevivem 60 anos (KLUG et al., 2010).

As características gerais dos portadores desta síndrome são: braquicefalia, fissuras palpebrais oblíquas para cima, pregas epicânticas, manchas de Brushfield na íris, ponte nasal baixa, orelhas dobradas e pequenas, pele excessiva na nuca, hipotonia muscular, pescoço curto, mãos pequenas e largas, clinodactilia do quinto dedo, prega palmar transversal única, hiperflexibilidade de articulações, displasia da pelve, reflexo de moro débil, face achatada, comprometimento cognitivo, defeitos cardíacos, má formação do trato gastrointestinal, alterações oftálmicas e auditivas, susceptibilidade ao desenvolvimento de leucemia, doença da tireoide, diabetes, Alzheimer e infecções, devido ao seu comprometimento imunológico (BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2013; OTTO; MINGRONI NETTO; OTTO, 2013).

Dentre as manifestações bucais estão: respiração bucal, mordida aberta, fissuras de lábios e língua, macroglossia, queilite angular, atraso na erupção dentária, dentes ausentes e malformados, microdontia, oligodontia, raízes pequenas, maloclusão, apinhamento, palato estreito e ogival, baixo nível de cárie, alta incidência da doença periodontal (DEAN; AVERY; MCDONALD, 2011).

Segundo Newman et al. (2012), a doença periodontal resulta de uma complexa interação entre o biofilme subgingival e eventos imunoinflamatórios do hospedeiro que se desenvolvem nos tecidos periodontais. O resultado final dessas alterações inflamatórias é o rompimento das fibras do ligamento periodontal, resultando em perda clínica de inserção, juntamente com a reabsorção do osso alveolar.

A doença periodontal clássica é caracterizada por alterações na cor e na

textura da gengiva, apresentando vermelhidão e/ou exsudato, sangramento à sondagem, aumento da profundidade clínica de sondagem e/ou retração tecidual, aumento da mobilidade dentária, migração e apinhamento dentários; radiograficamente pode ser reconhecida por uma perda óssea alveolar de moderada a avançada; histologicamente é caracterizada pela presença de um infiltrado de células inflamatórias (LINDHE; KARRING; LANG, 2005).

O presente artigo consiste em uma revisão da literatura que tem por objetivo identificar fatores que relacionem a susceptibilidade da doença periodontal nos indivíduos com síndrome de Down.

A metodologia utilizada nesta revisão foi baseada em uma busca através dos bancos de dados Medline, Lilacs, Biblioteca Brasileira em Odontologia, além das bibliotecas virtuais Scielo e periódicos CAPES. Foram selecionadas produções publicadas em livros, sites, nos idiomas português, inglês e espanhol. A pesquisa foi realizada a partir de três temas centrais: síndrome de Down, trissomia 21 e doença periodontal.

2. Revisão de literatura e Discussão

De acordo com Oliveira (2007), a doença periodontal, independente da idade, terá alguma progressão no indivíduo com SD. A frequência é de 30% a 40%, sendo que, em indivíduos próximos aos trinta anos, esta porcentagem eleva para cerca de 100% (REULAND-BOSMA; VAN, 1986). A doença periodontal neste grupo de indivíduos é rápida e destrutiva, sendo frequentemente relacionada a fatores locais e sistêmicos (REULAND-BOSMA; VAN, 1986; AMANO et al., 2008; DEAN; AVERY; MCDONALD, 2011; DEMICHERI; BATLLE, 2011). São vários os fatores etiológicos discutidos na literatura os quais são apresentados abaixo:

2.1 Fatores locais

2.1.1 Higiene bucal

Por apresentarem deficiências motora, neurológica e hipotonia muscular, os indivíduos com SD apresentam dificuldades na higienização bucal, levando ao acúmulo de biofilme bacteriano, que aumenta a susceptibilidade à doença periodontal (BAGIC et al., 2003).

Zigmond et al. (2006), realizaram um estudo comparando dois grupos: um com pacientes com SD e outro com pacientes normais em condições de higiene bucal semelhantes. Os autores observaram que a frequência, gravidade e extensão da doença periodontal, clinicamente e radiograficamente, tiveram maior significância no grupo com SD que no controle.

Grollmus e colaboradores (2007), também relataram que nos indivíduos com SD a periodontite se apresenta agressiva e generalizada, com destruição das estruturas de suporte e perda dental precoce. Neste estudo, os achados sugerem que com a participação de pessoas orientadas, auxílio dos responsáveis e uma frequência de visitas ao cirurgião-dentista, os pacientes conseguem manter uma boa remoção do biofilme e assim evitam a progressão da doença periodontal.

Em pesquisa realizada em 2008, Cheng et al., avaliaram 21 pacientes com síndrome de Down com problemas de aprendizagem com variação de baixa a moderada e que possuíam periodontite crônica. Eles realizaram tratamento periodontal não cirúrgico, com retornos mensais, fazendo o uso de gel de clorexidina durante a escovação e bochechos duas vezes ao dia. Os resultados após doze meses de terapia constituíram-se de uma diminuição do biofilme bacteriano de 84,1% para 23,3%, diminuição do número de sítios com sangramento à sondagem de 82,1% para 29,5% e diminuição da média de profundidade de sondagem de 3,2mm para 1,8mm. Concluíram, então, que a terapia periodontal não cirúrgica associada à utilização de clorexidina e retornos mensais foi eficaz para adultos com SD e periodontite crônica.

Apesar de ser uma tarefa difícil para motivar o controle de biofilme adequado tanto para indivíduos normais, quanto para portadores da SD, uma educação intensiva e cuidados de higiene bucal demonstram ser vantajosos.

2.1.2 Hábitos bucais

A hipotonia lingual, músculos periorais e falta de selamento labial podem gerar, em pacientes com SD, hábitos bucais deletérios, como: protrusão da língua, mastigação e deglutição atípicas e respiração bucal (HENNEQUIN et al., 1999; SANTANGELO et al., 2008). Essas alterações podem desencadear oclusões traumáticas, que podem favorecer a problemas periodontais. Além disso, o ressecamento das mucosas gengivais alteram as mesmas, predispondo à doenças do periodonto.

A macroglossia presente nestes pacientes caracteriza-se por um excesso da musculatura. Admite-se que a macroglossia seja relativa, resultante do pequeno espaço encontrado para o posicionamento da língua. A redução de tamanho dos maxilares contribui para tendência de protrusão da língua, sendo que essa condição tende a provocar deslocamentos dentários e, conseqüentemente, maloclusão e hábitos bucais deletérios. (SANTANGELO et al., 2008; GUEDES-PINTO, 2010; DEAN; AVERY; MCDONALD, 2011). Ainda como consequência da macroglossia e da hipotonicidade da língua, os lábios se apresentam frequentemente banhados por saliva, o que leva à irritação e a fissuras nos cantos labiais, queilite angular, facilitando a instalação de processos infecciosos (MUGAYAR, 2000, APUD, SANTANGELO et al., 2008). Esta desarmonia oclusal pode aumentar a possibilidade de dano periodontal.

É frequente nesses pacientes o bruxismo (DEAN; AVERY; MCDONALD, 2011), o que pode gerar forças oclusais com maior intensidade e/ou frequência em dentes susceptíveis à periodontite, ampliando o potencial de degradação (NEWMAN et al., 2012).

2.1.3 Anormalidades dentárias

Anomalias dentárias são frequentes na SD, tanto na dentição temporária, quanto na dentição permanente.

Nesses pacientes observa-se microdontia, diastemas, dentes conóides, anodontia, supranumerários, padrão de erupção e sequência irregular, os primeiros dentes decíduos podem não aparecer até os 2 anos de idade e a dentição pode não estar completa até os 5 anos, além disso os dentes decíduos podem ficar retidos até os 15 anos de idade (GUEDES-PINTO, 2010; DEAN; AVERY; MCDONALD, 2011).

O comprimento das raízes dentárias é significativamente reduzido (BAGIC et al., 2003). O que pode causar dificuldades mecânicas, no suporte periodontal reduzido.

Os dentes com raízes curtas e cônicas são mais propensos a serem perdidos. A reduzida superfície radicular disponível para suporte periodontal deixa o periodonto mais susceptível à lesão por forças oclusais, favorecendo a reabsorção óssea (NEWMAN et al., 2012).

Moraes e seus colaboradores (2007) encontraram em seus estudos alta incidência de anomalias dentárias em indivíduos brasileiros portadores de SD (95,92%). Assim como a presença de mais de um tipo de anomalia em um mesmo indivíduo, dentre elas: taurodontismo (85,71%), anodontia (53,05%) e dentes cônicos (14,28%).

2.1.4 Fator salivar

Siqueira-Junior (2005) percebeu em seus estudos que todas as faixas etárias de indivíduos com SD apresentaram uma redução de fluxo salivar.

Chaushu et al. (2007) identificaram uma imunodeficiência severa na taxa de secreção da resposta de IgA salivar específica em indivíduos com SD e que se intensificou com a idade. Além disso, os autores mostraram redução extrema (> 92%) nos anticorpos

salivares específicos contra *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Streptococcus mutans*. As taxas de IgG também se encontraram reduzidas, dessa forma os autores sugerem que os portadores da SD são imunodeficientes na resposta imune humoral da mucosa (CHAUSHU et al., 2002).

Diante dos dados mostrados, é provável que os anticorpos reduzidos na saliva de pacientes com SD estejam relacionados com o fluxo salivar diminuído. A redução da atividade de anticorpos salivares pode facilitar a colonização de patógenos específicos nestes indivíduos, deixando-os propensos às doenças periodontais.

2.1.5 Perfil microbiológico

Não há dúvidas de que o fator etiológico primário das doenças periodontais é o biofilme bacteriano.

Amano et al. (2000) encontraram várias bactérias causadoras de doenças periodontais presentes em jovens com SD. Os autores relataram que vários periodontopatógenos podem colonizar muito cedo a cavidade bucal destes pacientes. Foram detectados por reação em cadeia da polimerase (PCR), 9 de 10 espécies de periodontopatógenos em placa subgingivais de indivíduos com SD entre 2 e 4 anos de idade, com significativa diferença em relação ao controle. *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* e *Treponema denticola*, considerados importantes na periodontite do adulto, foram encontrados em criança com SD desde os dois anos, sendo que em crianças não-sindrômicas, apenas o *Tannerella forsythensis* foi detectada a partir dos oito anos de idade. A ocorrência das espécies testadas aumentou com a idade (até 13 anos), mas manteve a frequência significativamente maior no grupo com SD.

Sakellari et al. (2005), observaram em seus estudos que os indivíduos com SD em todos os grupos etários apresentaram níveis significativamente mais elevados de periodontopatógenos. Em particular,

uma maior frequência de *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythensis*, e *Prevotella intermedia*. Os resultados sugerem que os patógenos periodontais virulentos colonizam em idades precoces e, posteriormente, sobrevivem na cavidade bucal até a fase adulta.

Entretanto Khocht (a) et al. (2012) relataram que, apesar das semelhanças entre a composição microbiana subgingival de indivíduos com e sem SD, os indivíduos com SD apresentaram maiores níveis de algumas espécies bacterianas (*Selenomonas noxia*, *Propionibacterium acnes*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus mitis* e *Streptococcus oralis*, *Treponema socranskii* e *Streptococcus constellatus*) e associações específicas entre certas espécies bacterianas (*S. constellatus*, *Fusobacterium nucleatum ssp. nucleatum*, *S. noxia* e *Prevotella nigrescens*) e perda de inserção periodontal.

Além dos periodontopatógenos, o herpesvírus encontrado em muitos pacientes síndromicos, pode reduzir a defesa periodontal e promover o crescimento de bactérias subgingivais capaz de provocar destruição periodontal (HANOOKAI et al., 2000, FRYDMAN; NOWZARI, 2012).

2.2 Fatores sistêmicos

2.2.1 Anormalidades de estrutura tecidual

São encontrados problemas na circulação dos indivíduos com SD, uma fragilidade capilar alta, caracterizada por vasos sanguíneos periféricos e arteríolas, estreitos e finos, resultando em hipóxia tecidual local. Essas alterações podem levar a anoxia tecidual (DÍAZ; LÓPEZ, 2006; ELEY; SOORY; MANSON, 2012). A redução de oxigênio é particularmente acentuada na região anterior inferior da mandíbula, onde o suprimento de sangue é diminuído. Isso poderia fazer compreender a destruição periodontal frequente encontrada em

torno dos incisivos inferiores (DÍAZ; LÓPEZ, 2006).

Outra anormalidade é a prejudicada migração dos fibroblastos gengivais. Em pacientes com SD, essa motilidade é prejudicada por um patógeno periodontal, *Porphyromonas gingivalis*. Os autores em um estudo confirmaram a influência da infecção por *Porphyromonas gingivalis* sobre a motilidade de fibroblastos gengivais em pacientes com SD e concluíram que o patógeno invade esses fibroblastos e, posteriormente, degrada a paxilina (proteína que dá forma a células jovens), prejudicando a mobilidade celular e provavelmente impede a cicatrização e regeneração dos tecidos periodontais (MURAKAMI et al., 2008).

2.2.2 Sistema imunológico

Vários estudos investigaram diferentes componentes do sistema imunitário em relação à doença periodontal em pacientes com SD.

Uma vez que os neutrófilos são as principais células envolvidas na primeira linha de defesa do hospedeiro, em uma invasão bacteriana, tendo a quimiotaxia de neutrófilos defeituosa pode levar à progressão da periodontite (IZUMI et al., 1989; FREIRE; AGUIAR; OLIVEIRA, 2012). Em alguns estudos foram demonstrados uma redução da atividade fagocitária e de quimiotaxia dos neutrófilos em pacientes com SD (IZUMI et al., 1989; ZALDIVAR-CHIAPA et al., 2005).

Khocht (b) et al. (2012), estudaram a função fagocitária dos granulócitos e monócitos de indivíduos adultos com SD e sua relação com a condição periodontal. O nível clínico de inserção periodontal foi diretamente relacionado à intensidade fagocitária de granulócitos e monócitos nos pacientes com SD comparados ao controle. A explosão-oxidativa de monócitos periféricos e granulócitos de portadores da síndrome é elevada e pode contribuir para inflamação e perda de inserção periodontal neste grupo (KHOCHT et al., 2014).

Desbalanço nas subpopulações de linfócitos T, estando a proporção de CD8+ aumentada e a de CD4+ diminuída, inclusive a de CD4+CD45RA+ o que pode indicar envelhecimento precoce do sistema imune (BARRENA et al., 1993, APUD, TANAKA, 2010) e ativação defeituosa dos mesmos; no que se refere à sua capacidade de reconhecer e responder a antígenos específicos, aumentando a vulnerabilidade aos agentes nocivos microbianos, também foram encontrados nos pacientes síndrômicos (CICHON et al., 1998, APUD, AMANO et al. 2008).

Outro aspecto do sistema imune destes indivíduos é a superexpressão da enzima superóxido-dismutase 1 (SOD 1), cujo gene está localizado no cromossomo do 21. Essa enzima converte rapidamente superóxidos em peróxidos de hidrogênio. Devido à trissomia, encontram-se níveis da enzima 50% a 150% mais elevados quando comparados ao controle. Esses altos níveis são capazes de provocar nos polimorfonucleares drástica redução de superóxidos, diminuindo a capacidade dessas células de agir contra microrganismos que requeiram estritamente superóxidos para serem destruídos (MUSTACCHI; PERES, 2000).

2.2.3 Mediadores inflamatórios e enzimáticos

Os patógenos periodontais estimulam as células a liberar mediadores inflamatórios tais como prostaglandina E2, metaloproteinases e citocinas.

Otsuka et al. (2002), indicaram que fibroblastos gengivais de pacientes síndrômicos quando estimulados com lipopolissacarídeos (LPS) de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, induziram a uma superexpressão da cicloxigenase 2 (COX-2) e prostaglandina E2 (PGE2).

A COX-2 é regulada por LPS bacterianos, resultando em aumento da produção de PGE2 em tecidos inflamados, que resulta na indução de MMPs e reabsorção óssea osteoclástica e

tem papel importante em contribuir para destruição tecidual que caracteriza a periodontite (NEWMAN et al., 2012).

Com relação à investigação da função de enzimas na doença periodontal de indivíduos com SD, as metaloproteinases (MMPs), são as mais estudadas. Estudos demonstram que MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9 são encontradas em maiores concentrações em pacientes com SD (YAMAZAKI-KUBOTA et al., 2010; TSILINGARIDI et al., 2013).

As MMPs são enzimas proteolíticas que degradam moléculas da matriz extracelular, como colágeno, gelatina e elastina. Desempenham papel fundamental na homeostase do tecido conjuntivo e também na patogênese da doença periodontal. As MMP-8 e MMP-9 são predominantes na periodontite e muito eficazes na degradação do colágeno tipo 1, o qual é o mais abundante no ligamento periodontal; os níveis de MMP-8 e MMP-9 aumentam com a gravidade da doença periodontal. As MMPs-2 aumentam a biodisponibilidade de MMP-9 e as MMPs-3 desorganizam a agregação celular, dessa forma, aumentam a possibilidade de invasão bacteriana (NEWMAN et al., 2012).

Tsilingaridis et al. (2012), em seus estudos, verificaram que a concentração das citocinas IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IFN- γ e TNF- α em volume de fluido gengival crevicular foi significativamente maior em indivíduos com SD quando comparados ao grupo controle.

As citocinas sinalizam, transmitem e amplificam a resposta imunológica e são fundamentais na regulação das respostas imunoinflamatórias e na luta contra infecções. Também possuem efeitos biológicos que levam à lesão tecidual na fase crônica da inflamação e produção excessiva e prolongada de citocinas e outros mediadores inflamatórios no periodonto que leva ao dano tecidual, que caracteriza os sinais clínicos da doença. As mais estudadas, e provavelmente as mais importantes, são as IL-1 β e TNF- α , a primeira agrava a

inflamação e reabsorção do osso alveolar, e a segunda, limita a reparação tecidual por indução de apoptose em fibroblastos (NEWMAN et al., 2012).

Os estudos tem demonstrado como a doença periodontal é frequente em indivíduos com SD, existe uma diversidade de fatores que contribuem de alguma forma para doença periodontal nestes pacientes.

Não há dúvidas de que o fator etiológico primário das doenças periodontais é o biofilme bacteriano, em vários estudos foram encontradas, em portadores de SD, bactérias causadoras de doenças periodontais. O desenvolvimento destas pode estar associado às condições de higiene bucal deficiente.

Estes indivíduos apresentam anormalidades dentárias e tendem a desenvolver hábitos bucais deletérios. Essas alterações podem desencadear oclusões traumáticas, que podem favorecer a problemas periodontais. Além disso, o fluxo salivar mostrou-se diminuído, conseqüentemente, também houve redução da atividade de anticorpos salivares o que pode facilitar a colonização de patógenos específicos nestes indivíduos, deixando-os propensos às doenças periodontais.

Talvez, o fator mais importante para tal associação doença periodontal e SD, seja o imunológico. Deficiências envolvidas nas linhas de defesa destes pacientes mostraram levar a progressão da doença periodontal. Mediadores inflamatórios e enzimáticos também foram encontrados em grandes concentrações nos pacientes síndrômicos; o que provavelmente agrava as condições periodontais.

Estudos futuros fazem-se necessários para elucidar as questões de anormalidades de estrutura tecidual da SD e sua relação com a doença periodontal, assim como da superexpressão da enzima SOD1, e das citocinas presentes nestes pacientes. Um estudo completo de todos os fatores imunológicos destes indivíduos correlacionados a frequência da doença periodontal, também seria de grande

importância para esclarecimento desta relação.

3. Considerações finais

De acordo com a revisão de literatura há uma associação entre doença periodontal e síndrome de Down decorrente de fatores locais, tais como, perfil microbiológico, compatível com os encontrados nas doenças periodontais; higiene bucal, precária; presença de hábitos bucais e anormalidades dentárias, que podem desencadear oclusões traumáticas; e fator salivar, reduzido.

Essa associação também foi observada dentro dos fatores sistêmicos, como, anormalidades de estrutura tecidual; sistema imune, deficiente; e mediadores inflamatórios e enzimáticos.

É importante que o cirurgião-dentista conheça esses fatores e de que forma contribuem para susceptibilidade da doença periodontal nos pacientes com síndrome de Down, para uma melhor qualidade no atendimento destes pacientes.

Referências

1. AMANO, A; KISHIMA, T; KIMURA, S; TAKIGUCHI, M; OOSHIMA, T; Hamada, S; MORISAKI, Ichijiro. Periodontopathic bacteria in children with Down Syndrome. **J Periodontol.** v.71; n.2; p.249-55. February, 2000.
2. AMANO, Atsuo; MURAKAMI, Jumpei; AKIYAMA, Shigehisa; MORISAKI, Ichijiro. Etiologic factors of early-onset periodontal disease in Down syndrome. **Japanese Dental Science Review.** 2008;44;118—127.
3. BAGIC´, Ivana; VERZAK, Zeljko; CUKOVIC´-CAVKA, Silvija; BRKIC´, Hrjove; SUSIC´, Mato. Periodontal conditions in individuals with Down's syndrome. **Coll Antropol** 2003;27(Suppl. 2):75—82.

4. BORGES-OSÓRIO, Maria Regina; ROBINSON, Wanyce Miriam. **Genética humana**. 3ª ed., Rio Grande do Sul: Artmed, 2013, p. 121-122.
5. CHAUSHU, S; CHAUSHU, G; ZIGMOND, M; YEFENOF E.; STABHOLZ, A; SHAPIRA, J; MERRICK, J.; BACHRACH, G.. Age-dependent deficiency in saliva and salivary antibodies secretion in Down's syndrome. **Arch Oral Biol**. 2007;52:1088—96.
6. CHAUSHU, S.; YEFENOF E.; BECKER, A.; SHAPIRA, J.; CHAUSHU, G.. Severe impairment of secretory Ig production in parotid saliva of Down syndrome individuals. **J Dent Res**. 2002;81:308—12.
7. CHENG, Ronald H.W.; LEUNG, W. Keung; CORBET, Esmonde F.. Non-Surgical Periodontal Therapy With Adjunctive Chlorhexidine Use in Adults With Down Syndrome: A Prospective Case Series. **J Periodontol**. 2008;79:379-385.
8. DEAN, Jeffrey; DAVID, R.; AVERY, Ralph E.; MCDONALD. **MCDONALD AND AVERY'S Odontologia Para Crianças E Adolescentes**. 9ª ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
9. DEMICHERI, A. R.; BATLLE, A.. La enfermedad periodontal asociada al paciente con Síndrome de Down. **Odontoestomatología**. Montevideo. Vol. XIII; n.18. Noviembre, 2011.
10. DÍAZ, Rosas L.; LÓPEZ, Morales P. M.. Revisión de los aspectos inmunológicos de La enfermedad periodontal en pacientes pediátricos con síndrome de Down. **Revista ADM**. Vol.LXIII; n4;125-130. 2006.
11. ELEY, B.M.; SOORY, M.; MANSON, J.D.. **Periodontia**. 6ª ed.; Editora: Elsevier Health Sciences, 2012. 488 p.
12. FREIRE, Isabelle Rodrigues; AGUIAR, Sandra Maria Herondina Coelho Ávila; OLIVEIRA, Sandra Helena Penha de. Functional activity of neutrophils and systemic inflammatory response of Down's syndrome patients with periodontal disease. **Braz J Oral Sci**. 2012, v11, n3, p.422-427.
13. FRYDMAN, Alon; NOWZARI, Hessam. Down Syndrome-Associated Periodontitis: A Critical Review of the Literature. **Compendium**. 2012; 33: 356-61.
14. GROLLMUS, Zacy Carola Nualart; CHÁVEZ Mariana Carolina Morales; DONAT, Francisco Javier Silvestre. Periodontal disease associated to systemic genetic disorders. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**. 2007;12:211-5.
15. GUEDES-PINTO, Antonio Carlos. **Odontopediatria**. 8ª ed., São Paulo: Santos, 2010, p.831.
16. HANOOKAI, D.; NOWZARI, H.; CONTRERAS, A.; MORRISON, J.L.; SLOTS, J.. Herpesviruses and periodontopathic bacteria in Trisomy 21 periodontitis. **J Periodontol**. 2000;71:376—84.
17. HENNEQUIN, M.; FAULKS, D. B.D.S.; VEVRUNE, J-L.; BOURDIOL, P.. Significance of oral health in persons with Down syndrome: a literature review. **Developmental Medicine & Child Neurology**. 1999, 41: 275–283.
18. IZUMI, Y.; SUGIYAMA, S.; SHINOZUKA, O.; YAMAZAKI, T.; OHYAMA, T.; ISHIKAWA, I.. Defective neutrophil chemotaxis in Down's syndrome patients and its relationship to periodontal destruction. **J Periodontol**. 1989;60:238—42.
19. KLUG, William S.; CUMMINGS, Michael R.; SPENCER, Charlotte A.; PALLADINO, Michael A. **Conceitos de genética**. 9ª ed.,

- Rio Grande do Sul: Artmed, 2010. 201-203p..
20. KHOCHT (a), A.; YASKELL, T.; JANAL, M.; TURNER, B.F.; RAMS, T.E.; HAFFAJEE, A.D.; SOCRANSKY, S.S.. Subgingival microbiota in adult Down syndrome periodontitis. **J Periodontal Res.** 2012; 47: 500-7.
 21. KHOCHT (b), Ahmed; RUSSELL, Barbara; CANNON, Joseph G.; TURNER, Bobby; JANAL, Malvin. Phagocytic Cell Activity and Periodontitis In Down Syndrome. **Oral Dis.** 2012 May ; 18(4): 346–352.
 22. KHOCHT, A.; RUSSELL, B.; CANNON, J.G.; TURNER, B.; JANAL, M.. Oxidative burst intensity of peripheral phagocytic cells and periodontitis in Down syndrome. **J Periodont Res.** 2014; 49: 29–35.
 23. LINDHE, J; Karring, T; Lang NP. **Tratado de Periodontia Clínica e Implantodontia Oral.** 4ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
 24. MORAES, Mari Eli Leonelli de; MORAES, Luiz Cesar de; DOTTO, Gustavo Nogara; DOTTO, Patrícia Pasquali; SANTOS, Luis Roque de Araújo dos. Dental anomalies in patients with Down syndrome. **Braz. Dent J.** 2007;18(4):346-350.
 25. Movimento Down. Estatísticas sobre síndrome de Down. 2013. Disponível em: <<http://www.movimentodown.org.br/2013/08/estatisticas-sobre-sindrome-de-down/>> Acesso em: 17-09-2014.
 26. MURAKAMI, Jumpei Murakami; KATO, Takahiro; KAWAI, Shinji Kawai; AKIYAMA, Shigehisa; AMANO, Atsuo; MORISAKI, Ichijiro. Cellular Motility of Down Syndrome Gingival Fibroblasts Is Susceptible to Impairment by Porphyromonas gingivalis Invasion. **J Periodontol.** 2008;79:721-727.
 27. MUSTACCHI, Z.; PERES, S. **Genética Baseada em evidências – Síndrome e Heranças.** São Paulo: CID Editora, 2000. v. 1, 1300 p., 2000.
 28. NEWMAN, Michael G.; TAKEI, Henry H.; KLOKKEVOLD, Perry R.; CARRANZA, Ferminin A.. **Carranza, periodontia clínica.** 11ª ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 1208p.
 29. OLIVEIRA, Ana Cristina Borges. **Aspectos relacionados à saúde bucal de crianças e adolescentes com Síndrome de Down: um estudo quali-quantitativo.** (Tese de Doutorado). Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública; 2007, 111p..
 30. OTSUKA, Yoko; ITO, Masayuki; YAMAGUCHI, Masaru; SAITO, Shigeno; UESU, Kagumi; KASAI, Kazutaka; ABIKO, Yoshimitsu; MEGA, Junichi. Enhancement of lipopolysaccharide-sdmulated cyclooxygenase-2 mRNA expression and prostaglandin E2 producdon in gingival fibroblasts from individuals with Down syndrome. **Mech Ageing Dev.** 2002;123(6):663-74.
 31. OTTO, Paulo Alberto; MINGRONI NETTO, Regina Célia; OTTO, Priscila Guimarães. **Genética médica.** São Paulo: Roca, 2013.
 32. REULAND-BOSMA, Wimke; DIJK, Johan Van. Periodontal disease in Down's syndrome: a review. **Journal Clinic Periodontal.** 1986;13:64-73.
 33. SAKELLARI, D.; ARAPOSTATHIS, K.N.; KONSTANTINIDIS, A.. Periodontal conditions and subgingival microflora in Down syndrome patients. A case-control study. **J Clin Periodontol.** 2005; 32: 684-90.
 34. SANTANGELO, Camila Negretti; GOMES, Danieli Peixoto; VILELA, Luiza de

- Oliveira; DEUS, Tamy Shiozawa de; VILELA, Vinicius de Oliveira; SANTOS, Elaine Marcílio. Avaliação das características bucais de pacientes portadores desíndrome de Down da APAE de Mogi das Cruzes – SP. **ConScientiae Saúde**, 2008;7(1):29-34.
35. SIQUEIRA, W.L.J.. **Estudo de alguns parâmetros salivares em indivíduos com Síndrome de Down**. [TESE]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo. 2005. 139p.
36. TANAKA, Marcia Hiromi. **Análise dos parâmetros clínicos periodontias e expressão genética de interferons alfa, gama e genes relacionados em indivíduos portadores de síndrome de down com doença periodontal**. [TESE]. Universidade Estadual Paulista Faculdade de Odontologia Araraquara. 2010. 133p.
37. TSILINGARIDIS, Georgios; YUCEL-LINDBERG, Tülay; MODÉER, Thomas. T-helper-related cytokines in gingival crevicular fluid from adolescents with Down syndrome. **Clin Oral Invest**. 2012, 16:267–273
38. TSILINGARIDIS, G.; YUCEL-LINDBERG, T.; CONCHA QUEZADA, H.; MODÉER, T.. The relationship between matrix metalloproteinases (MMP-3, -8, -9) in serum and peripheral lymphocytes (CD8+, CD56+) in Down syndrome children with gingivitis. **J Periodont Res**. 2013.
39. YAMAZAKI-KUBOTA, T.; MIYAMOTO, M.; SANO, Y.; KUSUMOTO, M.; YONEZU, T.; SUGITA, K.; OKUDA, K.; YAKUSHIJI, M.; ISHIHARA, K.. Analysis of matrix metalloproteinase (MMP-8 and MMP-2) activity in gingival crevicular fluid from children with Down's syndrome. **Journal of Periodontal Research**, 2010., Vol.45, No. 2, (Apr), pp. 170-176.
40. ZALDIVAR-CHIAPA, R.M.; ARCE-MENDOZA, AY; DE LA ROSA-RAMIREZ, M.; CAFFESSE, R.G.; SOLIS-SOTO, J.M.. Evaluation of surgical and non-surgical periodontal therapies, and immunological status, of young Down's syndrome patients. **J Periodontol**. 2005;76:1061–1065.
41. ZIGMOND, M.; STABHOLZ, A.; SHAPIRA, J.; BACHRACH, G.; CHAUSHU, G.; Becker, A.; YEFENOF, E.; MERRICK, J.; CHAUSHU, S.. The outcome of a preventive dental care on the prevalence of localized aggressive periodontitis in Down'n syndrome individuals. **Journal of Intellectual Disability Research**. 2006;50:492-500.