

Levantamento bibliográfico das principais cardiopatias congênitas associadas à Síndrome de Down no Brasil

Bibliographic survey of the main congenital heart disease associated with Down Syndrome in Brazil

Levantamiento bibliográfico de las principales cardiopatías congénitas asociadas al Síndrome de Down en Brasil

Recebido: 13/04/2022 | Revisado: 02/05/2022 | Aceito: 01/05/2022 | Publicado: 03/05/2022

Bruna Frascino Bressan Corrêa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3285-1139>

Faculdades de Dracena, Brasil

E-mail: brunafbcorrea2009@hotmail.com

Luiz Eduardo Do Carmo Vidal

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0361-3024>

Faculdades de Dracena, Brasil

E-mail: luiz.eduardocv@hotmail.com

Priscilla Aparecida Tartari Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6659-2163>

Faculdades de Dracena, Brasil

E-mail: priscilla.tartari@docente.fundec.edu.br

Erico Torrieri

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5108-7826>

Faculdades de Dracena, Brasil

E-mail: erico.torrieri@docente.fundec.edu.br

Resumo

Esta pesquisa apresenta-se como um estudo do tipo revisão bibliográfica integrativa tendo como principal objetivo compreender as principais cardiopatias congênitas em pacientes portadores de Síndrome de Down e apontar novas atualizações mediante o assunto. A Síndrome de Down (SD) é uma condição genética que pode levar a graves incapacidades físicas e cognitivas. Atualmente, a maioria dos portadores da doença não possuem maiores dificuldades no cotidiano e levam uma vida relativamente normal em decorrência do avanço e suporte da medicina. Entretanto, há doenças que são mais prevalentes na SD quando comparado à população no geral. Com isso, é de grande importância pontuarmos quais são essas doenças e como elas interferem no dia a dia para que seja proporcionado a esses pacientes melhores condições de vida e saúde. A doença cardíaca congênita é a comorbidade associada mais prevalente à Síndrome de Down, sendo o defeito do septo atrioventricular (AVSD) a malformação mais encontrada. Essa alteração é causada em decorrência do impedimento de fusão dos coxins endocárdicos embrionários. Outras malformações encontradas em menos prevalência são comunicação interatrial (CIA), comunicação interventricular (VCI) e Tetralogia de Fallot. A mortalidade hospitalar foi significativamente menor nas populações submetidas a intervenção cardíaca nas cardiopatias com menores proporções de parada cardíaca e menor necessidade de ECMO durante a hospitalização. A prevalência das cardiopatias em pacientes portadores de Síndrome de Down é notória, porém, é crucial novas buscas para compreender melhor sua etiologia.

Palavras-chave: Síndrome de Down; Defeitos dos septos cardíacos; Tetralogia de Fallot; Ensino.

Abstract

This research presents itself as a bibliographic review study with the main objective of understanding the main congenital heart diseases in patients with Down Syndrome and pointing out new updates on the subject. Down Syndrome (DS) is a genetic condition that can lead to severe physical and cognitive disabilities. Currently, most people with the disease do not have major difficulties in daily life and lead a relatively normal life as a result of the advancement and support of medicine. However, there are diseases that are more prevalent in DS when compared to the general population. With this, it is of great importance to point out what these diseases are and how they interfere in daily life so that these patients are provided with better living and health conditions. Congenital heart disease is the most prevalent comorbidity associated with Down Syndrome, with atrioventricular septal defect (AVSD) being the most common malformation. This alteration is caused as a result of the impediment of fusion of the embryonic endocardial cushions. Other malformations found in less prevalence are atrial septal defect (ASD), ventricular septal defect (IVC) and Tetralogy of Fallot. In-hospital mortality was significantly lower in populations undergoing cardiac intervention in heart diseases with lower proportions of cardiac arrest and less need for ECMO during hospitalization.

The prevalence of heart disease in patients with Down Syndrome is notorious, however, further research is crucial to better understand its etiology.

Keywords: Down syndrome; Heart septal defects; Tetralogy of Fallot; Teaching.

Resumen

Esta investigación se presenta como un estudio de revisión bibliográfica con el objetivo principal de comprender las principales cardiopatías congénitas en pacientes con Síndrome de Down y señalar nuevas actualizaciones sobre el tema. El Síndrome de Down (SD) es una condición genética que puede conducir a severas discapacidades físicas y cognitivas. Actualmente, la mayoría de las personas que padecen la enfermedad no tienen mayores dificultades en la vida diaria y llevan una vida relativamente normal gracias al avance y apoyo de la medicina. Sin embargo, hay enfermedades que son más prevalentes en SD en comparación con la población general. Con esto, es de gran importancia señalar cuáles son estas enfermedades y cómo interfieren en la vida diaria para que estos pacientes cuenten con mejores condiciones de vida y salud. La cardiopatía congénita es la comorbilidad más prevalente asociada al síndrome de Down, siendo la comunicación auriculoventricular (AVSD, por sus siglas en inglés) la malformación más común. Esta alteración se produce como consecuencia del impedimento de fusión de las almohadillas endocárdicas embrionarias. Otras malformaciones encontradas con menor prevalencia son la comunicación interauricular (CIA), la comunicación interventricular (CIV) y la tetralogía de Fallot. La mortalidad hospitalaria fue significativamente menor en las poblaciones sometidas a intervención cardíaca en enfermedades cardíacas con menor proporción de parada cardíaca y menor necesidad de ECMO durante la hospitalización. La prevalencia de enfermedades del corazón en pacientes con Síndrome de Down es notoria, sin embargo, es fundamental realizar más investigaciones para comprender mejor su etiología.

Palabras clave: Síndrome de Down; Defectos del tabique cardíaco; Tetralogía de Fallot; Enseñanza.

1. Introdução

A presença de uma cópia extra do cromossomo humano 21, resulta em uma anomalia denominada Síndrome de Down (SD), sendo uma das cromossomopatias humanas mais comuns (Hartway, 2009). Em 1866, Langdon Down descreveu pela primeira vez essa síndrome genética, que pode levar a graves incapacidades físicas dependendo do grau de acometimento, em compensação outros portadores podem levar uma vida relativamente normal (Alldred, et al., 2015). Nos dias atuais já se sabe que sua incidência é independente da cor, níveis socioeconômicos ou culturais (Patterson, et al., 2005), porém, um fator de risco comprovado para complicações é a idade materna avançada, aumentando as chances de ocorrência na gestação (Gusmão, et al., 2003). Segundo alguns autores a prevalência da SD pode variar de 1 para cada 700 ou 4000 indivíduos (Parker, et al., 2010). A incidência de defeitos cardíacos congênitos está entre 8 e 14% sendo a principal causa de mortalidade antes do primeiro ano de vida e entre os portadores da doença 40% a 60% são afetados por defeitos cardíacos congênitos (CC), sendo principalmente defeitos do septo atrioventricular, Comunicação interventricular, Comunicação interatrial e Tetralogia de Fallot além de alterações no eletrocardiograma (Mahadevaiah, et al., 2015). A abordagem clínica e cirúrgica da cardiopatia nesses pacientes aumentou a sobrevida nos últimos anos de 25 anos em 1983 para 49 em 1997 e 60 em 2007 (Bermudez, et al., 2015). Mesmo na ausência de doença cardiovascular congênita propriamente dita, há algumas alterações funcionais que foram observadas nos portadores da Síndrome de Down como bradicardia, disfunção valvar, e ao eletrocardiograma há algumas alterações como desvio do eixo QRS frontal superior, bloqueio de primeiro grau e bloqueio parcial de ramo (Duchon, et al., 2011).

Com relação a cardiopatia associada a trissomia do 21 um dos supostos genes descobertos durante um estudo identificou DSCAM e COL6A2 como os de interação mais forte, além dos NOTCH4 e CEP290 que também atualmente já são cotados como um dos possíveis genes disfuncionais na síndrome para as cardiopatias congênitas. Entretanto, ambos só foram prejudiciais quando em associação, resultando em defeitos fisiológicos e morfológicos graves, como defeitos do septo atrial e hipertrofia cardíaca tendo uma mortalidade de cerca de 50% (Ackerman, et al., 2012).

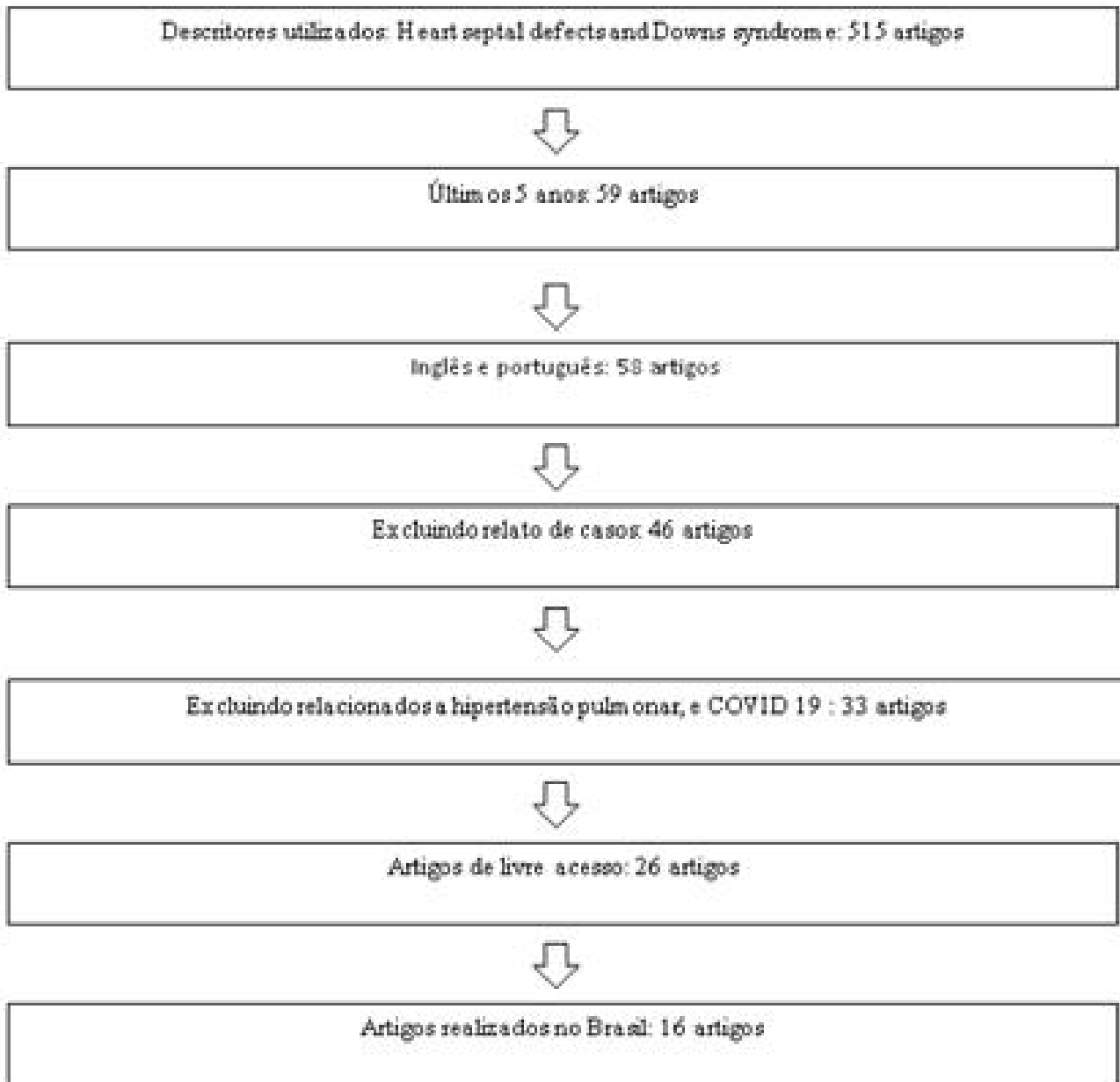
Quanto à síndrome, dados mais recentes demonstraram uma queda na prevalência de 54% em comparação a dados passados (WU & Morris, 2013). A idade materna avançada é um dos fatores de risco para o desenvolvimento da doença e inicialmente o rastreamento era feito apenas pela idade materna. Atualmente além da análise clínica é possível realizar exames para

a certificação da anomalia, inclusive ainda no período fetal como amniocentese, translucência nucal, biópsia do vilocorial e ultrassonografia para auxiliar no rastreamento da síndrome (Alldred, et al., 2015). Os fenótipos pertencentes a SD são bem característicos e incluem língua protusa, baixa estatura, hipotonia, prega palmar transversa, olhos com fissuras oblíquas nas pálpebras, e está muito relacionado com a obesidade (Zigman, 2013). A grande maioria dos portadores da doença apresenta uma boa saúde, entretanto há outras doenças que são mais prevalentes na SD em relação à população no geral. Além das desordens cardíacas (20-40%), epilepsias (15%), infecções respiratórias, desordens psiquiátricas (depressão a principal, presente em cerca de 10% dos portadores da doença) e em seguida o Alzheimer (Silva & Dessen, 2002). Nota-se que, de fato a SD pode ser incapacitante, portanto, é crucial que o portador da síndrome desenvolva ao máximo sua independência, através das medidas que fazem total diferença como atividades físicas e frequentar locais públicos para socialização (Pires, et al., 2017). Contudo, o real objetivo dessa pesquisa é levantar as atualizações referente ao defeito do septo atrioventricular associadas à Síndrome de Down no Brasil, além de pontuar as atualizações quanto à descoberta de novos genes associados à fisiopatologia.

2. Metodologia

Neste estudo foi realizada uma revisão bibliográfica integrativa (Souza, et al., 2010) utilizando MESH e Decs para busca de descritores dos quais foram selecionados Down Syndrome, heart septal defects e Tetralogy Of Fallot. Aplicamos esses descritores em base de dados como PubMed, BVMS, LILACS e Scielo e para delimitar a pesquisa restringimos a busca selecionando artigos dos últimos 5 anos, nos idiomas inglês e português. Foram encontrados 59 artigos que abordam especificamente as cardiopatias congênitas associadas à Síndrome de Down, entretanto foram escolhidos 16 para a leitura. Os critérios de exclusão utilizados foram artigos não realizados no Brasil, SD relacionada a Covid-19, SD relacionada a hipertensão pulmonar, artigos que não sejam de livre acesso e relato de casos como descrito na Figura 1.

Figura 1.



Fonte: Autores (2021).

3. Resultados e Discussão

As cardiopatias congênitas em pacientes que possuem a Trissomia do 21 são comuns e atingem mais da metade dos portadores. Há uma prevalência de mulheres em relação aos homens (Santoro, et al., 2018) e o sexo feminino também é considerado fator de risco para a presença do defeito do septo atrioventricular na Síndrome, porém em demais cardiopatias como defeito do septo ventricular e persistência do ducto arterioso não há diferença entre gêneros (Diogenes, et al., 2017). Entretanto a proporção na tetralogia de fallot sindrômica entre homens e mulheres foi de 1,5: 1 (Athanasiadis, et al., 2019) com discreto predomínio masculino.

Ainda não se sabe ao certo a fisiopatogenia envolvida relacionando a prevalência da cardiopatia a síndrome, mas há hipóteses do envolvimento de alguns genes sendo um deles o colágeno VI (COL6A1, COL6A2) que foi sugerido na patogenia do defeito do septo atrioventricular na Trissomia do 21 além dos genes CRELD1, CRELD2, GATA4, GATA5, FBLN2, FRZB

e BMP4 aumentam a suscetibilidade ao defeito do septo atrioventricular (Versacci, et al., 2018). Há também avanços na triagem da Síndrome que levaram à descoberta de duas proteínas alteradas, especificamente, a proteína plasmática A9 em quantidades reduzidas e inibina A elevada. Hoje em dia, os marcadores biológicos em combinação com a idade materna têm sido empregados globalmente como um método inicial de triagem para a síndrome de Down (HU, et al., 2017).

O diagnóstico precoce da Trissomia do 21 é realizado através do auxílio da propedêutica armada como a amniocentese e na investigação de cardiopatias o ecocardiograma é crucial. Para uma investigação mais apurada, pacientes com suspeita de Síndrome de Down são encaminhados para realizar o ecocardiograma e com ele descartar possíveis malformações cardíacas. Entretanto, muitos dos pacientes que realizam o ecocardiograma pós-natal são considerados normais. Em cerca de 45 pacientes avaliados com um ecocardiograma normal, cerca de 13 foram classificados para uma possível cardiopatia congênita. A sensibilidade é de 100% (13/13), especificidade de 53,1% (17/32), o valor preditivo positivo de 46,4% (13/28) e valor preditivo negativo de 100% (17/17) em um ecocardiograma anormal em um paciente com SD que anteriormente teve um laudo normal (Cooper, et al., 2019).

Para fetos com diagnóstico da Síndrome que não possuem doença cardíaca congênita a idade materna média foi de 33,8 anos, menor do que em casos que os fetos possuem essa alteração cardíaca, 35,7 anos. Zsolt Tidrencze e colaboradores identificaram que as cardiopatias congênitas incluíram 19 casos de defeito no septo atrioventricular, 17 de defeito do septo atrioventricular, 3 de Tetralogia de Fallot e 1 caso de retorno anômalo total da veia pulmonar (19,8%), o que tendência a se pensar que o AVSD é a cardiopatia mais prevalente na SD. O defeito no septo atrioventricular é caracterizado como uma cardiopatia congênita resultante do defeito na fusão da junção atrioventricular, equivalente a 5% das cardiopatias congênitas. A denominação dessa patologia pode incluir defeitos na porção inferior e posterior do septo atrial, na via de entrada do septo ventricular e defeitos na formação tecidual daquelas valvas, sendo o quadro clínico referido como taquicardia, dispnéia, taquipnéia, baixo ganho ponderal e tardiamente pode levar a uma insuficiência cardíaca congestiva. Foi observado por Benjamin Martin e seus colaboradores que há algumas malformações estruturais extracardíacas associadas a cardiopatias na Síndrome de Down. Das 25 malformações encontradas, o achado mais prevalente foi a hidropsia, seguido de hidrocefalia e bolha dupla (Tidrenczel, et al., 2020). Há hipóteses a se considerar de que as duplicações do cromossomo 21 aumentam o risco de defeito do septo atrioventricular em caucasianos uma vez que foi observado que tiveram o dobro da taxa de genes duplicados em comparação com controles (Rambo Martin, et al., 2018)

Pacientes portadores de cardiopatias consideradas leves, em 74% dos casos, fecham espontaneamente sem necessidade de intervenção, tendo idade média de 10 meses (Zahari, et al., 2019). Porém, em algumas situações há necessidade de intervenção cirúrgica para correção do defeito cardíaco. Neste sentido, as cirurgias cardíacas mais comuns na Síndrome são do reparo do defeito do septo atrioventricular (AVSD) (59,2%), defeito do septo ventricular (VSD) (20,6%), reparo de defeito septal (CIA) (5,8%), reparo de tetralogia de Fallot (TOF) (8,7%) e reparos ou substituições isoladas da válvula mitral (21%). Embora grandes malformações extracardíacas tenham sido detectadas em 16% dos casos de defeito do septo atrioventricular (AVSD), o mesmo não foi associado a nenhum outro tipo de doença cardíaca (Tidrenczel, et al., 2020). A mortalidade hospitalar foi significativamente menor na população submetida a intervenção cardíaca, menores proporções de parada cardíaca e menor necessidade de circulação extracorpórea (ECMO) durante a hospitalização (Dhillon, et al., 2020). Após a realização da cirurgia percebeu-se alguns eventos pós-operatórios, onde pacientes portadores da Síndrome tiveram um tempo maior na ventilação e maior permanência na UTI do que os demais controles (Vergales, et al., 2019). Além disso, tiveram fatores associados a uma maior permanência pós-operatória incluindo baixo peso ao nascer e prematuridade (Burstein, et al., 2019). Outro achado foi o bloqueio atrioventricular, onde ocorreu em 27 pacientes, principalmente após cirurgia de defeito do septo atrioventricular (66,7%). Os que necessitaram de implante de marca-passo foram cerca de 51,9% e um paciente desenvolveu síndrome pós-pericardiotomia após abordagem transeptal para reparo da válvula mitral. Em pacientes com

cardiopatias típicas a sobrevida foi de 99% em 10 anos e 98% em 40 anos e em atípicas foram 91% e 84%, respectivamente (Baban, et al., 2020). A taxa de reoperação é cerca de 10% em 5 anos após a cirurgia de reparo e está relacionado à disfunção da válvula atrioventricular à esquerda, independente da técnica cirúrgica, apresentando os mesmos desfechos. Fatores anatômicos aumentam a incidência de reoperação, como um pequeno ventrículo esquerdo (VE) e uma válvula atrioventricular esquerda de duplo orifício. A segunda causa para a reintervenção é a obstrução do trato de saída do VE. (Versacci, et al., 2018). Pacientes com a Trissomia do 21 eram mais propensos a causas contribuintes de morte, como parada cardíaca, pneumonia, outras causas respiratórias e leucemia ou outro câncer, e os comparadores eram mais propensos a ter arritmia e a Síndrome foi identificada como a causa subjacente de morte em 13,6% das mortes e uma causa contribuinte de morte em 37,6% das mortes no grupo portador (Peterson, et al., 2016).

Este estudo relata as novas descobertas relacionadas ao defeito do septo atrioventricular em pacientes com SD (Quadro 1). Analisando os estudos, evidenciamos que os pacientes portadores da síndrome de Down apresentam alta prevalência de defeito do septo atrioventricular.

Quadro 1.

Título	Autores	Ano de publicação	Resumo
Diferenças de sexo para os principais defeitos cardíacos congênitos na Síndrome de Down: uma população estudo baseado	Santoro, et al	2016	Há uma prevalência com risco maior de homens em relação a mulheres dos casos de cardiopatia sem síndrome de down mas um maior risco em mulheres do que em homens nascidos com a síndrome.
Long-Term Survival and Causes of Death in Children with Trisomy 21 After Congenital Heart Surgery	Peterson, et al	2016	T21 foi identificado como a causa subjacente de morte em 13,6% das mortes e uma causa contribuinte de morte em 37,6% das mortes no grupo T21
Gender differences in the prevalence of congenital heart disease in Down's syndrome: a brief meta-analysis	Diogenes, et al	2017	O sexo feminino é fator de risco para a presença de AVSD na SD entretanto em demais cardiopatias como VSD, ASD, PDA e TOF não há diferença entre gêneros.
A prospective clinical trial to compare the performance of dried blood spots prenatal screening for Down's syndrome with conventional non-invasive testing technology	Hu, et al	2017	Hoje em dia, os marcadores biológicos em combinação com a idade materna têm sido empregados globalmente como um método inicial de triagem para a síndrome de Down
Doença cardiovascular na síndrome de Down	Versacci, et al	2018	Há hipóteses do envolvimento de alguns genes na Síndrome de Down e cardiopatias sendo um deles o colágeno VI (COL6A1, COL6A2) que foi sugerido na patogenia da AVSD
Analysis of Copy Number Variants on Chromosome 21 in Down Syndrome-Associated Congenital Heart Defects	Rambo Martin, et al	2018	A hipótese de que as duplicações do cromossomo 21 aumentam o risco de AVSD, em caucasianos, uma série de achados foram contactuantes com esta hipótese já que foi observado que as duplicações, em média, afetam mais casos do que nos controles.

Surgical Outcomes in Syndromic Tetralogy of Fallot: A Systematic Review and Evidence Quality Assessment	Athanasiadis, et al	2019	A incidência de ToF síndrômica foi de 15,3% .A proporção entre homens e mulheres foi de 1,5:1
Síndrome com ecocardiogramas fetais normais	Cooper, et al	2019	Para uma investigação mais apurada, pacientes com suspeita de Síndrome de Down são encaminhados para realizar o ecocardiograma e com ele descartar possíveis malformações cardíacas. Entretanto muitos dos pacientes que realizam o ecocardiograma pós-natal são considerados normais.
Tendência de dez anos na prevalência e resultado da síndrome de Down com doença cardíaca congênita em um país de renda média	Zahari, et al	2019	Em pacientes portadores da SD a maioria das cardiopatias consideradas leves 74% fecharam espontaneamente durante o estudo, cerca de 3 anos, sem necessidade de intervenção e quando a intervenção era necessária a idade media dos pacientes foi de 10,5 meses.
Fatores clínicos e ecocardiográficos pré-operatórios associados com tempo cirúrgico e resultados no reparo primário do comum Defeito do canal atrioventricular	Burstein, et al	2019	Ao serem submetidos a tratamento cirúrgico para reparo primário da cardiopatia fatores associados a uma maior permanência pós-operatória incluíram baixo peso ao nascer e prematuridade.
Prevalence of Culture-Negative Fever in Infants With Down Syndrome Undergoing Cardiac Surgery	Vergales, et al	2019	Pacientes portadores da Síndrome tiveram um tempo maior na ventilação e maior permanência na UTI do que os demais, controles.
Trends in the prenatal diagnosis of trisomy 21 show younger maternal age and shift in the distribution of congenital heart disease over a 20-year period	Tidrenczel, et al	2020	Embora grandes malformações extracardíacas tenham sido detectadas em 16% dos casos de AVSD, as AVSDs não foram associadas a nenhum outro tipo de doença cardíaca.
Differences in morbidity and mortality in Down syndrome are related to the type of congenital heart defect	Baban, et al	2020	Em pacientes com cardiopatias típicas a sobrevida foi de 99% em 10 anos e 98% em 40 anos e em atípicas foram 91% e 84%, respectivamente.
An Analysis of Hospital Mortality After Cardiac Operations in Children With Down Syndrome	Dhillon, et al	2020	A mortalidade hospitalar foi significativamente menor na população submetida a intervenção cardíaca, menores proporções de parada cardíaca e menor necessidade de circulação extracorpórea (ECMO) durante a hospitalização

Fonte: Autores (2021).

Em decorrência dessa alta prevalência, é crucial reforçar que os exames tanto do pré natal quanto do período neonatal sejam realizados de forma precoce para que nenhuma alteração passe despercebida, tanto do exame físico quanto dos exames complementares para que o prognóstico não seja negligenciado.

4. Conclusão

As atualizações mediante a cardiopatia mais comum na Síndrome de Down, defeito do septo atrioventricular, foram pontuadas e conclui-se que as descobertas de novos genes como CRELD1, CRELD2, GATA4, GATA5, FBLN2, FRZB e

BMP4 aumentam a suscetibilidade ao defeito do septo atrioventricular. Nos últimos 5 anos com a publicação de novos estudos relacionados a essa cardiopatia, as novas descobertas são consideradas como um grande avanço para a medicina pois é o ponto de partida para compreender integralmente essa comorbidade tão prevalente na Síndrome de Down. A descoberta de novos genes envolvidos no desenvolvimento das cardiopatias evidencia a necessidade do seguimento de novos estudos para uma melhor compreensão de sua fisiopatogenia.

Referências

- Ackerman, C., Locke, A. E., Feingold, E., Reshey, B., Espana, K., Thusberg, J., & Maslen, C. L. (2012). Excesso de variantes deletérias nos genes da via VEGF-A em defeitos do septo atrioventricular associados à síndrome de Down. *The American Journal of Human Genetics*, 91 (4), 646-659.
- Allred, S. K., Takwoingi, Y., Guo, B., Pennant, M., Deeks, J. J., Neilson, J. P., & Alfirevic, Z. (2015). First trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11).
- Athanasiadis, D. I., Mylonas, K. S., Kasparian, K., Ziogas, I. A., Vlachopoulou, D., Sfyridis, P. G., ... & Avgerinos, D. V. (2019). Surgical outcomes in syndromic tetralogy of fallot: a systematic review and evidence quality assessment. *Pediatric Cardiology*, 40(6), 1105-1112.
- Baban, A., Olivini, N., Cantarutti, N., Cali, F., Vitello, C., Valentini, D., & Drago, F. (2020). As diferenças na morbidade e mortalidade na síndrome de Down estão relacionadas ao tipo de defeito cardíaco congênito. *American Journal of Medical Genetics Parte A*, 182 (6), 1342-1350.
- Bermudez, B. E. B. V., Medeiros, S. L., Bermudez, M. B., Novadzki, I. M., & Magdalena, N. I. R. (2015). Síndrome de Down: prevalência e distribuição de cardiopatia congênita no Brasil. *Sao Paulo Medical Journal*, 133, 521-524.
- Burstein, D. S., Gray, P. E., Griffis, H. M., Glatz, A. C., Cohen, M. S., Gaynor, J. W., & Goldberg, D. J. (2019). Preoperative clinical and echocardiographic factors associated with surgical timing and outcomes in primary repair of common atrioventricular canal defect. *Pediatric Cardiology*, 40(5), 1057-1063.
- Chernus, J. M., Allen, E. G., Zeng, Z., Hoffman, E. R., Hassold, T. J., Feingold, E., & Sherman, S. L. (2019). A candidate gene analysis and GWAS for genes associated with maternal nondisjunction of chromosome 21. *PLoS Genetics*, 15(12), e1008414.
- Cooper, A., Sisco, K., Backes, C. H., Dutro, M., Seabrook, R., Santoro, S. L., & Cua, C. L. (2019). Utilidade da ecocardiografia pós-natal em pacientes com síndrome de down com ecocardiograma fetal normal. *Pediatric Cardiology*, 40 (8), 1716-1721.
- Dhillon, G. S., Ghanayem, N. S., Broda, C. R., Lalani, S. R., Mery, C. M., Shekerdemian, L. S., & Morris, S. A. (2020, December). An analysis of hospital mortality after cardiac operations in children with down syndrome. In *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 32(4), 947-957.
- Duchon, A., Raveau, M., Chevalier, C., Nalesso, V., Sharp, A. J., & Herault, Y. (2011). Identificação dos pontos de interrupção de translocação nas linhas de camundongos Ts65Dn e Ts1Cje: relevância para a modelagem da síndrome de Down. *Mammalian Genome*, 22 (11), 674-684.
- Diogenes, T. C. P., Mourato, F. A., de Lima Filho, J. L., & Mattos, S. D. S. (2017). Gender differences in the prevalence of congenital heart disease in Down's syndrome: a brief meta-analysis. *BMC medical genetics*, 18(1), 1-5.
- Gusmão, F. A., Tavares, E. J., & Moreira, L. M. D. A. (2003). Idade materna e síndrome de Down no Nordeste do Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 19(4), 973-978.
- Hartway, S. (2009). A parent's guide to the genetics of Down syndrome. *Advances in Neonatal care*, 9(1), 27-30.
- Hu, H., Jiang, Y., Zhang, M., Liu, S., Hao, N., Zhou, J., & Ma, L. (2017). A prospective clinical trial to compare the performance of dried blood spots prenatal screening for Down's syndrome with conventional non-invasive testing technology. *Experimental Biology and Medicine*, 242(5), 547-553.
- Mahadevaiah, G., Gupta, M., & Ashwath, R. (2015). Síndrome de Down com defeito do septo atrioventricular completo, cardiomiopatia hipertrófica e estenose das veias pulmonares. *Texas Heart Institute Journal*, 42 (5), 458-461.
- Morales-Demori, R. (2017). Congenital heart disease and cardiac procedural outcomes in patients with trisomy 21 and Turner syndrome. *Congenital Heart Disease*, 12(6), 820-827.
- Parker, S. E., Mai, C. T., Canfield, M. A., Rickard, R., Wang, Y., Meyer, R. E., ... & National Birth Defects Prevention Network. (2010). Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004–2006. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 88(12), 1008-1016.
- Patterson, D., & Costa, A. (2005). Down syndrome and genetics—a case of linked histories. *Nature Reviews Genetics*, 6(2), 137-147.
- Peterson, J. K., Kochilas, L. K., Knight, J., McCracken, C., Thomas, A. S., Moller, J. H., & Setty, S. P. (2021). Long-term survival and causes of death in children with trisomy 21 after congenital heart surgery. *The Journal of Pediatrics*, 231, 246-253.

- Pires, A. B., Bonfim, D., & Bianchi, L. C. A. P. (2007). Inclusão social da pessoa com síndrome de down: uma questão de profissionalização. *Arq Ciênc Saúde, 14*(4), 203-210.
- Rambo-Martin, B. L., Mulle, J. G., Cutler, D. J., Bean, L. J., Rosser, T. C., Dooley, K. J., & Zwick, M. E. (2018). Analysis of copy number variants on chromosome 21 in Down syndrome-associated congenital heart defects. *G3: genes, genomes, genetics, 8*(1), 105-111.
- Santoro, M., Coi, A., Spadoni, I., Bianchi, F., & Pierini, A. (2018). Sex differences for major congenital heart defects in Down Syndrome: A population based study. *European journal of medical genetics, 61*(9), 546-550.
- Silva, N. L. P., & Dessen, M. A. (2002). Síndrome de Down: etiologia, caracterização e impacto na família. *Interação em psicologia, 6*(2).
- Souza, M. T. D., Silva, M. D. D., & Carvalho, R. D. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo), 8*, 102-106.
- Tidrenczel, Z., Hajdu, J., Simonyi, A., Szabó, I., Ács, N., Demeter, J., & Beke, A. (2021). As tendências no diagnóstico pré-natal de trissomia 21 mostram idade materna mais jovem e mudança na distribuição de cardiopatia congênita em um período de 20 anos. *American Journal of Medical Genetics Parte A , 185* (6), 1732-1742.
- Trevino, CE, Holleman, AM, Corbitt, H., Maslen, CL, Rosser, TC, Cutler, DJ, ... & Zwick, ME (2020). Identificar fatores genéticos que contribuem para o aumento do risco de defeitos cardíacos congênitos em bebês com síndrome de Down. *Relatórios científicos, 10* (1), 1-12.
- Vergales, J., Seckeler, M. D., Chew, J., & Gangemi, J. (2019). Prevalence of culture-negative fever in infants with Down syndrome undergoing cardiac surgery. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery, 10*(5), 599-603.
- Versacci, P., Di Carlo, D., Digilio, MC, & Marino, B. (2018). Doença Cardiovascular na Síndrome de Down. *Opinião atual em pediatria, 30* (5), 616-622.
- Wu, J., & Morris, J. K. (2013). Trends in maternal age distribution and the live birth prevalence of Down's syndrome in England and Wales: 1938–2010. *European Journal of Human Genetics, 21*(9), 943-947.
- Zahari, N., Mat Bah, M. N., A Razak, H., & Thong, M. K. (2019). Ten-year trend in prevalence and outcome of Down syndrome with congenital heart disease in a middle-income country. *European journal of pediatrics, 178*(8), 1267-1274.
- Zigman, W. B. (2013). Atypical aging in Down syndrome. *Developmental disabilities research reviews, 18*(1), 51-67.