

Alterações hematológicas na Síndrome de Down: um protocolo de revisão de escopo

Hematologic disturbs in Down Syndrome: an scoping review protocol

Trastornos hematológicos en el Síndrome de Down: un protocolo de revisión de alcance

Recebido: 27/12/2025 | Revisado: 30/01/2026 | Aceitado: 02/02/2026 | Publicado: 03/02/2026

Vivian Menezes Irineu

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4024-0271>

Universidade Municipal de São Caetano do Sul, Brasil

Email: vivian.irineu@online.uscs.edu.br

Henrique Pires Bramante

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6996-7360>

Universidade Municipal de São Caetano do Sul, Brasil

Email: henrique.bramante@uscsonline.com.br

Resumo

Introdução: A síndrome de Down (SD) é a anomalia cromossômica mais frequente e associa-se a um espectro amplo e peculiar de alterações hematológicas ao longo da vida, que inclui desde manifestações transitórias neonatais até distúrbios persistentes e maior risco de neoplasias hematológicas. Apesar da extensa produção científica, as evidências encontram-se dispersas e fragmentadas, dificultando uma compreensão integrada do fenômeno hematológico na SD. **Objetivo:** Mapear e sintetizar as evidências disponíveis sobre as alterações hematológicas descritas em indivíduos com síndrome de Down, abrangendo todas as faixas etárias, tipos de estudo e contextos assistenciais. **Métodos:** Será conduzida uma revisão de escopo conforme a metodologia do Joanna Briggs Institute (JBI) e reportada segundo o PRISMA-ScR. A questão norteadora seguirá o modelo PCC, considerando pessoas com SD, alterações hematológicas (eritróides, mielóides, leucocitárias, plaquetárias, imunológicas, medulares e neoplásicas) e estudos clínicos, epidemiológicos, experimentais ou genéticos. As buscas serão realizadas nas bases PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, SciELO, Cochrane Library e LILACS, sem restrição temporal ou de idioma. A seleção e a extração de dados serão realizadas por dois revisores independentes, com síntese narrativa e descritiva dos resultados. **Considerações finais:** Esta revisão de escopo pretende oferecer uma visão abrangente e estruturada das alterações hematológicas na SD, identificar lacunas do conhecimento e subsidiar a prática clínica, a pesquisa e o planejamento de estratégias diagnósticas e terapêuticas futuras.

Palavras-chave: Doenças genéticas; Hematologia; Metodologia científica; Protocolo de pesquisa; Revisão de escopo.

Abstract

Introduction: Down syndrome (DS) is the most common chromosomal disorder and is associated with a broad and distinctive spectrum of hematological abnormalities throughout life, ranging from transient neonatal conditions to persistent disorders and an increased risk of hematological malignancies. Despite extensive scientific production, the available evidence is fragmented across different fields, hindering an integrated understanding of hematological manifestations in DS. **Objective:** To map and synthesize the available evidence on hematological abnormalities described in individuals with Down syndrome across all age groups, study designs, and healthcare settings. **Methods:** This scoping review will be conducted in accordance with the Joanna Briggs Institute (JBI) methodology and reported following the PRISMA-ScR guidelines. The research question will be structured using the PCC framework, considering individuals with DS, hematological alterations (erythroid, myeloid, leukocytic, platelet, immunological, bone marrow, and hematological neoplasms), and clinical, epidemiological, experimental, or genetic studies. Searches will be performed in PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, SciELO, the Cochrane Library, and LILACS, with no restrictions on publication date or language. Study selection and data extraction will be carried out independently by two reviewers, and results will be synthesized using a descriptive and narrative approach. **Conclusions:** This scoping review aims to provide a comprehensive overview of hematological abnormalities in Down syndrome, identify knowledge gaps, and support clinical practice, research development, and future diagnostic and therapeutic strategies.

Keywords: Genetic diseases; Hematology; Research protocol; Scientific methodology; Scoping review.

Resumen

Introducción: El síndrome de Down (SD) es la anomalía cromosómica más frecuente y se asocia a un espectro amplio y peculiar de alteraciones hematológicas a lo largo de la vida, que incluye desde manifestaciones neonatales transitorias hasta trastornos persistentes y un mayor riesgo de neoplasias hematológicas. A pesar de la extensa producción científica,

la evidencia disponible se encuentra dispersa y fragmentada, lo que dificulta una comprensión integrada del fenómeno hematológico en el SD. Objetivo: Mapear y sintetizar la evidencia disponible sobre las alteraciones hematológicas descritas en individuos con síndrome de Down, abarcando todos los grupos etarios, tipos de estudio y contextos asistenciales. Métodos: Se llevará a cabo una revisión de alcance de acuerdo con la metodología del Joanna Briggs Institute (JBI) y se informará conforme a las directrices PRISMA-ScR. La pregunta orientadora seguirá el modelo PCC, considerando personas con SD, alteraciones hematológicas (eritroides, mieloides, leucocitarias, plaquetarias, inmunológicas, medulares y neoplásicas) y estudios clínicos, epidemiológicos, experimentales o genéticos. Las búsquedas se realizarán en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, SciELO, Cochrane Library y LILACS, sin restricción de período o idioma. La selección y la extracción de datos serán realizadas por dos revisores independientes, con una síntesis narrativa y descriptiva de los resultados. Consideraciones finales: Esta revisión de alcance tiene como objetivo ofrecer una visión amplia y estructurada de las alteraciones hematológicas en el síndrome de Down, identificar lagunas de conocimiento y apoyar la práctica clínica, la investigación y la planificación de futuras estrategias diagnósticas y terapéuticas.

Palabras clave: Enfermedades genéticas; Hematología; Metodología científica; Protocolo de investigación; Revisión de alcance.

1. Introdução

A síndrome de Down (SD), ou trissomia do cromossomo 21, é a anomalia cromossômica mais comum em humanos, com incidência global aproximada de 1 em cada 700 nascimentos (Weijerman et al., 2008). Indivíduos com SD apresentam um espectro peculiar de alterações hematológicas ao longo da vida, que se estende desde manifestações transitórias do período neonatal até distúrbios persistentes em fases posteriores. Entre essas alterações, a mielopoiese anormal transitória, exclusiva da SD, é particularmente relevante, pois se manifesta em recém-nascidos portadores de mutações somáticas no gene GATA1, resultando na produção de uma proteína truncada e associada a risco aumentado de evolução para leucemia mieloide (Bhatnagar et al., 2016). Além das alterações neonatais, a SD também se associa a um padrão característico de anomalias eritróides, leucocitárias e plaquetárias, bem como a maior predisposição a neoplasias hematológicas ao longo da vida (*Blood Diseases & Down Syndrome* | *National Down Syndrome Society (NDSS)*, n.d.).

A literatura sobre essas alterações é vasta (Dubaj et al., 2025; Grinberg et al., 2025; Maia et al., 2025) porém dispersa entre diferentes áreas da hematologia, genética e imunologia, o que dificulta uma compreensão integrada do fenômeno hematológico na SD. Essa heterogeneidade justifica a necessidade de uma revisão de escopo, importante ferramenta de síntese que permite avaliar a extensão e a natureza da produção científica sobre um determinado tema, seu impacto e as lacunas a serem preenchidas, além de identificar tendências relacionadas à temática pesquisada (Peters et al., 2015). Uma revisão de escopo é particularmente apropriada quando o objetivo é explorar a extensão, a natureza e a diversidade das publicações, o que é essencial para um tema complexo e multifatorial como as alterações hematológicas na SD. Ao fornecer uma visão estruturada e atualizada, essa revisão pode apoiar a prática clínica, orientar pesquisadores e auxiliar gestores no planejamento de estratégias diagnósticas e terapêuticas.

Para verificar a pertinência e a originalidade desta revisão, foi realizada uma busca preliminar nas bases MEDLINE (via PubMed), Cochrane Database of Systematic Reviews, JBI Evidence Synthesis, PROSPERO, Epistemonikos, Scopus e Web of Science. Foram identificadas revisões sistemáticas e meta-análises abordando aspectos específicos, como risco e prognóstico de leucemias na síndrome de Down e a prevalência de neoplasias hematológicas e tumores sólidos nessa população, bem como revisões de escopo focadas em outras comorbidades associadas à síndrome de Down. Contudo, não foram encontradas revisões sistemáticas ou de escopo que mapeassem de forma abrangente o conjunto de alterações hematológicas (benignas e malignas) descritas em indivíduos com síndrome de Down ao longo do curso de vida, considerando diferentes tipos de estudo e contextos assistenciais. Essa lacuna reforça a necessidade e a relevância do presente protocolo de revisão de escopo.

Assim, o objetivo deste estudo é mapear e sintetizar as evidências disponíveis sobre as alterações hematológicas descritas na síndrome de Down, abrangendo todas as faixas etárias e todos os tipos de estudos, a fim de fornecer uma visão abrangente do campo e identificar áreas ainda pouco exploradas. Antes de iniciar as buscas, é fundamental que o delineamento

metodológico seja claramente estabelecido. Um protocolo prévio assegura transparência, reprodutibilidade e rigor, princípios centrais das diretrizes do Joanna Briggs Institute (JBI) e do PRISMA-ScR, e evita vieses decorrentes de decisões tomadas após o início da coleta de dados. Dessa forma, a elaboração cuidadosa do protocolo constitui um passo essencial para garantir a robustez e a credibilidade desta revisão de escopo.

Questão norteadora

A revisão de escopo será estruturada com base no modelo PCC (População, Conceito, Contexto), em que:

P (População): pessoas com Síndrome de Down

C (Conceito): (linhagem eritróide, mielóide, leucocitária, plaquetária, imunológica, medula óssea, risco de neoplasias hematológicas).

C (Contexto): estudos clínicos, epidemiológicos, experimentais ou genéticos em qualquer cenário de atenção à saúde.

A revisão de escopo possui como norteadora a pergunta de pesquisa: “**Quais alterações hematológicas têm sido descritas em indivíduos com Síndrome de Down?**”

Critérios de Elegibilidade:

Critérios de Inclusão

- Estudos que abordem indivíduos com síndrome de Down e descrevam achados hematológicos clínicos, morfológicos, laboratoriais, imunológicos, genéticos ou neoplásicos.
- Todos os tipos de estudo.
- Sem restrição de período ou idioma.
- Populações neonatais, pediátricas e adultas.

Justificativa para ausência de recorte temporal: estudos clássicos e contemporâneos são essenciais para compreender a evolução das descrições hematológicas na SD.

Critérios de Exclusão

- Estudos que não abordem diretamente alterações hematológicas na SD.
- Cartas, opiniões, editoriais sem dados primários.

Tipos de Fonte

Esta revisão de escopo considerará uma ampla variedade de delineamentos de estudo, conforme recomendado pela metodologia JBI. Serão incluídos estudos experimentais e quase-experimentais, como ensaios clínicos randomizados, ensaios não randomizados, estudos antes e depois e séries temporais interrompidas.

Serão também elegíveis estudos observacionais analíticos, incluindo coortes prospectivas e retrospectivas, estudos caso-controle e estudos transversais analíticos. Estudos observacionais descritivos — como séries de casos, relatos de caso e estudos transversais descritivos — também serão incluídos.

Estudos qualitativos serão considerados, incluindo, mas não se limitando a fenomenologia, teoria fundamentada (*grounded theory*), etnografia, descrição qualitativa, pesquisa-ação e outras abordagens qualitativas relevantes.

Revisões sistemáticas poderão ser incluídas caso atendam aos critérios de elegibilidade e contribuam para a compreensão do tema. Textos de opinião e artigos conceituais também poderão ser considerados quando agregarem informações pertinentes ao escopo da revisão.

2. Metodologia

O presente estudo é um protocolo que procura utilizar o estudo de material bibliográfico para obtenção de informações (Snyder, 2019) em um estudo de natureza qualitativa (Gil, 2008). A revisão de escopo será conduzida seguindo a metodologia do JBI para revisões de escopo (Peters et al., 2015). O processo de relato seguirá a extensão Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) (Tricco et al., 2018). A condução, extração e apresentação dos dados serão alinhadas às melhores práticas internacionais, incorporando itens pertinentes do checklist PRISMA atualizado (Peters et al., 2020), de modo a garantir transparência, rigor, consistência e reprodutibilidade. A revisão de escopo foi registrada na Open Science Framework (doi: [10.17605/OSF.IO/TH75W](https://doi.org/10.17605/OSF.IO/TH75W)).

Estratégia de busca

A estratégia de busca será desenvolvida e conduzida de acordo com as três etapas recomendadas pelo Joanna Briggs Institute (JBI) para revisões de escopo, garantindo abrangência, sensibilidade e reprodutibilidade.

Na **primeira etapa**, será realizada uma busca exploratória inicial na base PubMed/MEDLINE, com o objetivo de identificar descritores controlados (MeSH e DeCS), termos livres e palavras-chave relevantes relacionados à síndrome de Down e às alterações hematológicas. A estrutura conceitual da estratégia de busca, organizada em blocos lógicos correspondentes aos conceitos *Síndrome de Down* (C1) e *Distúrbios hematológicos* (C2), encontra-se apresentada no Quadro 1.

Quadro 1 - Estrutura conceitual da estratégia de busca segundo blocos lógicos.

Conceito	Descrição	Termos Incluídos
C1 - Síndrome de Down	Termos relacionados à trissomia do cromossomo 21, incluindo nomenclaturas clínicas, citogenéticas e históricas	Down Syndrome; Trisomy 21; Partial Trisomy 21; Mosaic Trisomy 21; 47,XX,+21; 47,XY,+21; Trisomy G; Down's syndrome; Downs syndrome; <i>Mongolism</i>
C2 - Distúrbios hematológicos	Alterações hematológicas benignas e malignas descritas em indivíduos com síndrome de Down	Hematologic/Haematologic Diseases; Blood Diseases; Anemia/Anaemia; Polycythemia/Polycythaemia; Erythrocytosis; Thrombocytopenia; Thrombocytosis/Thrombocythaemia/Thrombocythemia; Leukopenia/Leucopenia; Leukocytosis/Leucocytosis; Pleocytosis; Leukemia/Leukaemia; Transient Abnormal Myelopoiesis (TAM); Myeloid Leukemia of Down Syndrome (ML-DS); Acute Megakaryoblastic Leukemia (AMKL); Macrocytosis
Operador booleano	Combinação entre os conceitos	C1 AND C2

Fonte: Elaborado pelos Autores (2025).

A estratégia de busca definitiva para PubMed/MEDLINE, incluindo todos os descritores, termos livres e operadores booleanos empregados, está descrita no Quadro 2.

Quadro 2 - Estratégia de busca definitiva para PubMed/MEDLINE.

Bloco	Estratégia
C1 – Síndrome de Down	("Down Syndrome"[Mesh] OR "Trisomy 21"[Mesh] OR "down syndrome"[tiab] OR "down's syndrome"[tiab] OR "downs syndrome"[tiab] OR "trisomy 21"[tiab] OR "partial trisomy 21"[tiab] OR "mosaic trisomy 21"[tiab] OR "47,xx,+21"[tiab] OR "47,xy,+21"[tiab] OR "trisomy g"[tiab] OR mongolism[tiab])
C2 – Distúrbios hematológicos	("Hematologic Diseases"[Mesh] OR "Blood Diseases"[Mesh] OR Anemia[Mesh] OR Leukemia[Mesh] OR hematolog*[tiab] OR haematolog*[tiab] OR "blood disease*[tiab] OR anemi*[tiab] OR anaemi*[tiab] OR erythrocyt*[tiab] OR polycythem*[tiab] OR thrombocytopen*[tiab] OR thrombopen*[tiab] OR thrombocytos*[tiab] OR thrombocythaem*[tiab] OR thrombocythem*[tiab] OR leukopen*[tiab] OR leucopen*[tiab] OR leukocytos*[tiab] OR leucocytos*[tiab] OR pleocyt*[tiab] OR leukem*[tiab] OR leukaem*[tiab] OR "transient abnormal myelopoiesis"[tiab] OR TAM[tiab] OR "myeloid leukemia of down syndrome"[tiab] OR ML-DS[tiab] OR "acute megakaryoblastic leukemia"[tiab] OR AMKL[tiab] OR macrocyt*[tiab])
Combinação	C1 AND C2
Filtros aplicados	Humans[Mesh]; idiomas: português, inglês ou espanhol

Fonte: Elaborado pelos Autores (2025).

A análise dos títulos, resumos e termos de indexação dos estudos recuperados será utilizada exclusivamente para orientar a adequação sintática da estratégia às demais bases de dados, sem modificações em seu conteúdo conceitual.

Na segunda etapa, a estratégia de busca completa será construída a partir dos termos identificados, combinando descritores controlados e sinônimos por meio de operadores booleanos AND e OR, adaptados às especificidades de cada base de dados.

Na terceira etapa, a busca será ampliada para as seguintes bases de dados: Embase, Scopus, Web of Science, SciELO, Cochrane Library e LILACS. Adicionalmente, será realizada busca manual nas listas de referências dos estudos incluídos, com o objetivo de identificar publicações potencialmente relevantes não recuperadas nas buscas eletrônicas.

Serão incluídos estudos publicados em português, inglês e espanhol, sem restrição temporal, considerando que tanto estudos clássicos quanto contemporâneos são fundamentais para compreender a evolução das descrições das alterações hematológicas na síndrome de Down. Não será realizada busca sistemática de literatura cinzenta, como teses, dissertações, relatórios técnicos ou preprints, uma vez que o objetivo desta revisão é mapear evidências publicadas e indexadas em bases científicas consolidadas., considerando o objetivo desta revisão de mapear evidências publicadas e indexadas em bases científicas consolidadas.

Seleção dos estudos

Os resultados das buscas serão exportados para o software Rayyan® (Qatar Computing Research Institute) (Ouzzani et al., 2016) para remoção de duplicatas e triagem sistematizada. O processo de seleção será apresentado em um fluxograma PRISMA (Tricco et al., 2018) indicando registros identificados, incluídos e excluídos, com justificativas. A seleção dos estudos será conduzida por dois revisores independentes, em duas etapas e eventuais divergências serão resolvidas por um terceiro revisor.

Extração de dados

Os dados serão extraídos por dois revisores independentes utilizando uma adaptação do *JBI Data Extraction Form for Scoping Reviews*. Antes da extração definitiva, o instrumento será testado em uma amostra piloto de estudos incluídos, a fim de

verificar clareza, consistência e adequação das variáveis às perguntas da revisão. Eventuais ajustes no formulário serão realizados de forma consensual entre os revisores, e todas as modificações serão devidamente descritas na versão final da revisão, assegurando transparência metodológica. Um modelo preliminar do instrumento de extração será apresentado no Quadro 3.

Quadro 3 - Ferramenta de extração de dados.

1. Identificação do Estudo	
Autor(es):	
Ano de publicação:	
Título do estudo:	
Periódico / Fonte de publicação:	
País onde o estudo foi conduzido:	
DOI / Link:	
2. Características Metodológicas	
Tipo de estudo (coorte, caso-controle, transversal, ensaio, série de casos, relato de caso, qualitativo, revisão, etc.):	
Objetivo(s) do estudo:	
Contexto (hospitalar, ambulatorial, populacional, laboratório, outro):	
Período de coleta de dados:	
3. Características da População	
Faixa etária:	
Tamanho da amostra total:	
Crítérios de inclusão do estudo:	
Crítérios de exclusão do estudo:	
4. Achados Hematológicos (Registrar exatamente como descrito no estudo)	
Alterações eritróides:	
Alterações leucocitárias:	
Alterações plaquetárias:	
Alterações mieloides:	
Alterações imunológicas:	
Alterações de medula óssea:	
Distúrbios mieloproliferativos:	
Neoplasias hematológicas associadas:	
5. Dados Laboratoriais/ Biomarcadores	
Hemograma:	

Marcadores de medula óssea:	
Citogenética / mutações (incluindo GATA1, quando aplicável):	
Outros biomarcadores relevantes:	
6. Principais Resultados e Conclusões	
Principais achados dos autores:	
Implicações clínicas:	
Lacunas identificadas pelo estudo:	
7. Aspectos Metodológicos Críticos	
Limitações citadas pelos autores:	
Possíveis vieses observados pelos revisores:	
8. Notas adicionais dos revisores	
Comentários relevantes:	
Informações complementares:	
Necessidade de contato com os autores (sim/não):	

Fonte: Elaborado pelos Autores (2025).

Análise de dados e apresentação

A síntese será narrativa e descritiva, organizada por categorias de alterações hematológicas (eritróides, leucocitárias, plaquetárias, imunológicas, distúrbios mieloproliferativos, neoplasias, alterações de medula) e por faixa etária. Tabelas e quadros de resumo serão incluídos para facilitar a visualização.

Serão elaboradas tabelas e quadros de síntese para facilitar a visualização dos resultados. O processo de seleção será representado graficamente em um fluxograma seguindo o PRISMA-ScR.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Programa de Iniciação Científica do CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e à Universidade Municipal de São Caetano do Sul (USCS) pelo apoio institucional concedido ao desenvolvimento deste estudo.

Financiamento

Este estudo conta com apoio financeiro do Programa de Iniciação Científica do CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), por meio de bolsa concedida ao estudante Henrique Bramante. O financiador não teve qualquer participação na concepção do estudo, no delineamento metodológico, na coleta ou análise de dados, nem na redação deste protocolo.

Conflito de Interesses

Os autores declaram que não há conflitos de interesse de natureza pessoal, financeira, profissional ou intelectual relacionados ao desenvolvimento deste protocolo.

Referências

- Bhatnagar, N., Nizery, L., Tunstall, O., Vyas, P., & Roberts, I. (2016). Transient Abnormal Myelopoiesis and AML in Down Syndrome: An Update. *Current Hematologic Malignancy Reports*, 11(5), 333–341. <https://doi.org/10.1007/s11899-016-0338-x>
- Blood Diseases & Down Syndrome | National Down Syndrome Society (NDSS)*. (n.d.). Retrieved January 17, 2026, from <https://ndss.org/resources/blood-diseases-syndrome>
- Dubaj, M., Bigosiński, K., Raniewicz, M., & Mitura-Lesiuk, M. (2025). Is it leukemia? Hematological disorders in pediatric patients with Down syndrome — case report and literature review. *Medical Research Journal*, 10(4), 383–388. <https://doi.org/10.5603/mrj.100201>
- Gil, A. C. (2008). *Como elaborar projetos de pesquisa* (4. ed). Atlas.
- Grinberg, G., Sokoloff, G., Hay, B., & Lowas, S. (2025). Hematologic Variations in Children With Down Syndrome. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 47(7), 371. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000003092>
- Maia, A. B. F., Nobre, O. M. M., Souza, G. R. B. D., & Almeida, R. D. (2025). A relação entre a Síndrome de Down em crianças e o risco de Leucemia Aguda: Uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, 8(5), e83334. <https://doi.org/10.34119/bjhrv8n5-321>
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan—A web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5(1), 210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
- Peters, M. D. J., Godfrey, C. M., Khalil, H., McInerney, P., Parker, D., & Soares, C. B. (2015). Guidance for conducting systematic scoping reviews. *JBIM Evidence Implementation*, 13(3), 141. <https://doi.org/10.1097/XEB.0000000000000050>
- Peters, M. D. J., Marnie, C., Tricco, A. C., Pollock, D., Munn, Z., Alexander, L., McInerney, P., Godfrey, C. M., & Khalil, H. (2020). Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBIM Evidence Synthesis*, 18(10), 2119–2126. <https://doi.org/10.11124/JBIES-20-00167>
- Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of Business Research*, 104, 333–339. <https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2019.07.039>
- Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K. K., Colquhoun, H., Levac, D., Moher, D., Peters, M. D. J., Horsley, T., Weeks, L., Hempel, S., Akl, E. A., Chang, C., McGowan, J., Stewart, L., Hartling, L., Aldcroft, A., Wilson, M. G., Garrity, C., ... Straus, S. E. (2018). PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Annals of Internal Medicine*, 169(7), 467–473. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
- Weijerman, M. E., van Furth, A. M., Vonk Noordegraaf, A., van Wouwe, J. P., Broers, C. J. M., & Gemke, R. J. B. J. (2008). Prevalence, Neonatal Characteristics, and First-Year Mortality of Down Syndrome: A National Study. *The Journal of Pediatrics*, 152(1), 15–19. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.09.045>