

Revisão

IMPACTOS DA COVID-19 EM INDIVÍDUOS COM SÍNDROME DE DOWN

PURL: <https://purl.org/27363/v3n1a13>Isabella da Silva Figueredo Cintra ^{a*}, Larissa Naielly Souza Lima ^a e Diego Silva Patrício ^a^a *Faculdade Adventista da Bahia - FADBA, Cachoeira, Bahia, Brasil.*

Resumo

A Síndrome de Down (SD) é uma condição genética que resulta na presença de um cromossomo 21 a mais, devido a isso é comumente chamada de trissomia 21, esta anormalidade cromossômica pode aumentar o risco de certas complicações como também podem apresentar anormalidades que afetam a função pulmonar, as alterações das vias aéreas em pacientes com SD podem promover infecções virais, o que exacerba o impacto do vírus causador da Covid-19 nestes pacientes. Por isso, esse estudo objetivou a apresentação de um conhecimento mais profundo ao leitor sobre como o vírus causador da Covid-19 afeta os indivíduos com síndrome de Down. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, cujo levantamento de dados foi realizado na base: PubMed, no período de maio de 2021 mediante o cruzamento dos seguintes descritores: Covid-19 e Síndrome de Down (Down Syndrome). Foram incluídos nesta revisão artigos de 2020 a 2021, com texto completo, em Inglês, Português ou Espanhol, e excluídos aqueles que não abordavam o tema. Seis estudos chegaram à conclusão de que pacientes com Covid-19 com Síndrome de Down (SD) têm maiores chances de agravamento da doença, com infecções e maior hospitalização. Dois estudos apontaram também um maior risco de morte por Covid-19, em comparação a pessoas sem SD. Um estudo alertou que pacientes com esse perfil devem ser considerados de alto risco para progressão severa da doença, no caso em questão a criança (4 meses) foi internada e necessitou de suporte de oxigênio, recebendo alta após 10 dias de internação. Mediante os resultados, percebe-se que a Covid-19 impacta de forma negativa e abrangente os indivíduos com Síndrome de Down, de modo que ao ficarem doentes, as repercussões clínicas nesses pacientes são demasiadas grave.

Palavras-chave: Síndrome de Down; Deficiência Intelectual; Covid-19.

IMPACTS OF COVID-19 ON INDIVIDUALS WITH DOWN SYNDROME

Abstract

Down Syndrome (DS) is a genetic disease that results in the presence of an extra 21st chromosome, which is why it is commonly called trisomy 21, this chromosomal abnormality may increase the risk of certain complications or may also present abnormalities that affect the pulmonary function, airway changes in DS patients can promote viral infections, which exacerbates the impact of Covid-19 in these patients. Therefore, this study aimed to present a deeper knowledge to the reader about how Covid-19 affects individuals with Down syndrome. This is an integrative literature review, whose data collection was carried out at the base: PubMed, in the period of May 2021 by crossing the following descriptors: Covid-19 and Down Syndrome (Down Syndrome). Articles from 2020 to 2021, with full text, in English, Portuguese or Spanish, were included in this review, and those that did not address the topic were excluded. Six studies concluded that Covid-19 patients with Down Syndrome (DS) are more likely to worsen the disease, with infections and longer hospital stays. Two studies also pointed to an increased risk of death from Covid-19 compared to people without DS. A study warned that patients with this profile should be considered at high risk for severe disease progression, in this case the child (4 months) was hospitalized and required oxygen support, being discharged after 10 days of hospitalization. Through the results, it is clear that Covid-19 has a negative and comprehensive impact on individuals with Down Syndrome, so that when they become ill, the clinical repercussions on these patients are too serious.

Keywords: Down syndrome; Intellectual Disability; Covid-19.

* Autor para correspondência: bellaisa.cintra@gmail.com

IMPACTOS DEL COVID-19 EN PERSONAS CON SÍNDROME DE DOWN

Resumen

El Síndrome de Down (SD) es una enfermedad genética que resulta en la presencia de un cromosoma 21 extra, por lo que comúnmente se le llama trisomía 21, esta anomalía cromosómica puede aumentar el riesgo de ciertas complicaciones o también puede presentar anomalías que afecten al pulmón. función, los cambios de las vías respiratorias en pacientes con SD pueden promover infecciones virales, lo que agrava el impacto de Covid-19 en estos pacientes. Por lo tanto, este estudio tuvo como objetivo presentar un conocimiento más profundo al lector sobre cómo Covid-19 afecta a las personas con síndrome de Down. Se trata de una revisión integradora de la literatura, cuya recogida de datos se realizó en la base: PubMed, en el periodo de mayo de 2021 cruzando los siguientes descriptores: Covid-19 y Síndrome de Down (Síndrome de Down). En esta revisión se incluyeron artículos de 2020 a 2021, con texto completo, en inglés, portugués o español, y se excluyeron aquellos que no abordaron el tema. Seis estudios concluyeron que los pacientes con Covid-19 con síndrome de Down (SD) tienen más probabilidades de empeorar la enfermedad, con infecciones y estadías hospitalarias más prolongadas. Dos estudios también señalaron un mayor riesgo de muerte por Covid-19 en comparación con las personas sin síndrome de Down. Un estudio advirtió que los pacientes con este perfil deben ser considerados de alto riesgo de progresión grave de la enfermedad, en este caso el niño (4 meses) fue hospitalizado y requirió soporte de oxígeno, siendo dado de alta a los 10 días de internación. A través de los resultados, queda claro que Covid-19 tiene un impacto negativo y global en las personas con Síndrome de Down, por lo que cuando se enferman, las repercusiones clínicas en estos pacientes son demasiado graves.

Palabras clave: síndrome de Down; Discapacidad Intelectual; COVID-19.

1. Introdução

A Síndrome de Down (SD) é uma condição genética resultando de um cromossomo a mais junto ao par 21, assim comumente chamada de trissomia 21. Essa alteração cromossômica ocorre durante a formação do feto, e mais detalhadamente durante a divisão celular, que caracterizará os sinais e sintomas da síndrome que alteram todo o desenvolvimento e maturação do organismo desses indivíduos¹. Estima-se que cerca de um a cada 700 crianças, independentemente de etnia, país, religião ou condição econômica da família, nasçam com a Síndrome de Down².

Uma das características principais das pessoas com essa síndrome é a hipotonia muscular, causando assim déficits sensoriais que podem atrapalhar no controle postural dos movimentos e, conseqüentemente, causar problemas respiratórios já que a maioria desses problemas em indivíduos com essa síndrome são decorrentes da hipotonia muscular, devido a consequência da fraqueza do principal músculo respiratório, que é o diafragma³.

Esta anormalidade cromossômica pode aumentar o risco de certas complicações como também podem apresentar anormalidades que afetam a função pulmonar, sendo elas: cardiopatias congênitas, hipertensão pulmonar, hipoplasia pulmonar, obstrução das vias aéreas superiores e imunodeficiência, sendo que problemas respiratórios são a principal causa de mortalidade e admissão hospitalar. Cerca de 40-50% das pessoas com SD sofrem de doenças cardíacas, além disso, as alterações das vias aéreas em pacientes com SD podem promover infecções virais, o que exacerba o impacto da COVID-19 nestes pacientes^{3,4,5}.

Portanto, o objetivo deste estudo foi analisar, através de uma revisão integrativa, o impacto da Covid-19 em indivíduos com Síndrome de Down e nele é proposta a apresentação de um conhecimento mais profundo ao leitor sobre como a Covid-19 afeta os indivíduos com Síndrome de Down.

2. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura. A revisão integrativa é uma forma de pesquisa que revisa, critica e sintetiza a literatura sobre um tópico de uma forma integrada contribuindo para que novas estruturas e perspectivas sobre o tema sejam geradas⁶. Ela sintetiza resultados de pesquisas anteriores, ou seja, já realizadas e mostra sobretudo pesquisas da literatura sobre um fenômeno específico, compreendendo todos os estudos relacionados à questão norteadora que orienta a busca desta literatura⁷. A pergunta norteadora desta pesquisa foi: “Quais os impactos da Covid-19 para os indivíduos com Síndrome de Down infectados?”.

A busca foi realizada no período de maio de 2021 nas bibliotecas PubMed (National Library of Medicine), Scielo (3) e PEDro (0) mediante o cruzamento dos seguintes descritores: “Covid-19” e “Síndrome de Down”, e suas respectivas traduções para o inglês: “Covid-19” e “Down Syndrome”. Foram incluídos nesta revisão artigos de 2020 a 2021 com texto completo, em Inglês, Português ou Espanhol, e excluídos aqueles que não abordavam o tema.

A extração dos dados foi realizada a partir de um instrumento semiestruturado pelas pesquisadoras, contendo: Título, autor e ano da publicação, objetivos, participantes, metodologia, evidências produzidas, aplicabilidade e recomendações. A análise de dados foi feita a partir da leitura detalhada e compreensão dos artigos, onde foram selecionados trechos, identificando relações com outros artigos, assegurando também que o desenho apropriado de pesquisa fosse utilizado.

3. Resultados e Discussão

Foram encontrados 295 resultados, dos quais, ao serem revisados os títulos segundo os descritores e o problema de pesquisa, foram excluídos 275, ficando então 20 artigos. Após a leitura dos resumos, 13 não se encaixavam nos objetivos da pesquisa e foram excluídos. Estando então incluídos nesta revisão 7 artigos, sendo 4 relatos ou série de casos, 1 caso - controle, 1 coorte e 1 estudo retrospectivo de centro duplo.

Os artigos receberam uma numeração de 1 a 7 e as evidências produzidas por eles estão dispostas no quadro 1.

Quadro 1 - Evidências produzidas por artigos incluídos no estudo.

EVIDÊNCIAS PRODUZIDAS	
ARTIGO 1 Emami et al. 2021	Manifestações neurológicas (ou seja, perda do olfato, dor de cabeça, tontura, convulsão) não estavam entre as manifestações de apresentação de COVID-19 em pacientes com SD. Pacientes com SD eram significativamente mais propensos a ser intubado. Eles também tinham maior probabilidade de morrer de COVID-19 durante sua internação hospitalar em comparação com os controles.
ARTIGO 2 Cauwer and Spaepen 2020	Instalações para pacientes com deficiência intelectual, um surto de COVID-19 causou curso de doença grave apenas em pacientes com SD.
ARTIGO 3 Letters 2020	Estimamos um risco 4 vezes maior para

Hospitalização relacionada ao COVID-19 e risco 10 vezes maior para morte relacionada a COVID-19 em pessoas com síndrome de Down, um grupo que atualmente não está estrategicamente protegido.

ARTIGO 4
Alsahabi et al. 2021

Pacientes infantis com SD, com COVID-19 devem ser considerados parte da população de alto risco que pode progredir para severa doença. Aconselhamento preconcepção em relação à gestão de COVID-19 e acompanhamento regular de cuidados por um, recomenda-se equipe multidisciplinar com pediatra, pneumologista e cardiologista a bordo.

ARTIGO 5
Vita et al. 2020

Indivíduos com SD, devido ao alto índice de comorbidades, diferenças anatômicas nas vias respiratórias superiores trato e desregulação imunológica, manifestam vários fatores de risco para infecções respiratórias e evolução desfavorável.

ARTIGO 6
Krishnan et al. 2020

Embora as informações sobre a epidemiologia geral e características clínicas de pacientes com CHD e SARS-CoV-2 infecção ainda está emergindo, pacientes com síndrome de Down deve continuar a ser considerado em uma categoria de alto risco.

ARTIGO 7
Malle et al. 2021

Nosso estudo destaca que particular atenção deve ser dada a ambos os prevenção e tratamento de COVID-19 em indivíduos com SD, pois apresentam maior risco de complicações induzidas por hospitalização durante a pandemia de SARS-CoV-2.

Seis estudos chegaram à conclusão de que pacientes de Covid-19 com Síndrome de Down (SD) têm maiores chances de agravamento da doença, com infecções e maior hospitalização. Dois estudos apontaram também um maior risco de morte por Covid-19, em comparação a pessoas sem SD, o artigo de Clift *et al.*⁸ chega a dizer que o risco é 10 vezes maior em pessoas com SD. No estudo de Emami *et al.*⁹ não estavam presentes manifestações neurológicas da Covid-19 nos pacientes com Síndrome de Down. O estudo de Cauwer and Spaepen¹⁰ apontou que entre os pacientes com deficiência intelectual das instalações do departamento de neurologia do hospital onde o mesmo foi realizado, apenas pacientes com SD evoluíram gravemente. Em sua apresentação clínica sobre uma criança com SD e Covid-19, Alsahabi *et al.*¹¹ alertam que pacientes com esse perfil devem ser considerados de alto risco para progressão severa da doença, no caso em questão a criança (4 meses) foi internada e necessitou de suporte de oxigênio, recebendo alta após 10 dias de internação.

Esta pesquisa evidenciou, por meio de revisão da literatura, artigos que discutem a relação da Covid-19 e pacientes com Síndrome de Down, destacando seu impacto nessa população. Assim foi observado que indivíduos com Síndrome de Down que foram infectados pelo vírus da Covid-19 apresentaram maiores chances de agravamento da doença, maior hospitalização e maior risco de morte.

Dos sete artigos analisados, seis destacaram que pacientes de Covid-19 com Síndrome de Down (SD) têm maiores chances de agravamento da doença, com infecções e maior hospitalização. Pacientes com SD têm relatado aumento nas citocinas circulantes como citocinas anti-inflamatórias IL-10 e IL-4, que inibem a síntese de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α . Com isso, indivíduos com SD têm um aumento suscetibilidade a infecções bacterianas e virais e autoimunes distúrbios de acordo com a população saudável, devido ao comprometimento do sistema imunológico^{12,13}. Essas mudanças podem causar uma resposta inflamatória exacerbada anormal e mais grave doença em resposta à infecção viral, conforme descrito em COVID-19¹⁴.

Diante disso, os indivíduos com trissomia do cromossomo 21 apresentam consequências durante infecções pulmonares virais, como aumento taxas de hospitalização durante o vírus sincicial respiratório (RSV) e infecções por influenza e H1N1^{15,16}, bem como aumento das taxas de mortalidade por pneumonia bacteriana e seps^{17,18}. Há evidências para apoiar a noção de que, após a confirmação da infecção por SARS-CoV-2, indivíduos com SD são mais propensos a desenvolver uma tempestade de citocinas mais forte e mais prolongada¹⁹.

Entre as doenças infecciosas, as tempestades de citocinas foram postuladas como responsáveis pela mortalidade durante infecções virais graves, como a gripe²⁰ - incluindo a epidemia de gripe espanhola de 1918²¹ e a Gripe aviária H5N1²² -, bem como a epidemia de SARS de 2003²³, hantavírus²⁴, ebola²⁵ e varíola²⁶. No caso específico de COVID-19, relatórios independentes indicam que a magnitude da tempestade de citocinas correlaciona-se positivamente com a gravidade da patologia, probabilidade de precisar de cuidados intensivos e morte²⁷. Nas pesquisas que dissertavam acerca do maior risco de morte, interpreta-se que o mesmo é 10 vezes maior em pessoas com Síndrome de Down.

De 22 de fevereiro de 2020 a 11 de junho de 2020, dos indivíduos falecidos com Covid-19 na Itália, aqueles com SD são mais jovens do que aqueles sem SD. Além disso, em indivíduos com SD, os recursos de envelhecimento normalmente ocorrem mais cedo do que na população geral, envolvendo principalmente o cérebro e o sistema imunológico. Esses dados sugerem que o envelhecimento prematuro pode ter um papel fundamental no aumento do risco de mortalidade entre os indivíduos com SD afetados pela Covid-19^{28,29}.

No tocante ao risco em crianças, a apresentação clínica sobre uma criança de quatro meses de idade com Síndrome de Down e Covid-19 mostra que a mesma foi internada e necessitou de suporte de oxigênio, recebendo alta após 10 dias de internação. Espinosa JM, afirma que crianças com trissomia do cromossomo 21 podem ser geneticamente vulneráveis à infecção grave por SARS-CoV-2 pois além dos riscos impostos pela desregulação imunológica causada pela trissomia do cromossomo 21, outros fatores de risco como doenças cardiovasculares, já que estas crianças apresentam um perfil único dessas doenças, e as diversas anormalidades anatômicas das vias aéreas, que são consideradas os principais fatores de risco para infecções respiratórias em pessoas com SD, contribuem para uma forma mais grave da COVID-19 na SD^{30,31}.

Estudos podem sugerir que continuar o estado anti-inflamatório na SD é a causa de infecções recorrentes na criança SD. Em um estudo recente com 3 casos de infectados com SD por SARS-CoV-2, Krishnan *et al.* especularam que quem repetiu infecções virais nos primeiros anos de vida aumentaram imunidade humoral e celular explicando infecções decrescentes com a idade. Pacientes com história de repetições de infecções virais tiveram cursos clínicos mais suaves em resposta a infecção por SARS-CoV-2. E quem não tinha frequentes infecções virais quando criança teve um quadro mais severo e prolongado curso da infecção por SARS-CoV-2³².

Assim, SD pode ser um fator de risco para infecção e COVID-19 na criança, enquanto em adultos mais velhos, altos níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF- α) poderia produzir uma resposta exagerada a infecção por SARS-CoV-2, levando a um mau prognóstico. Esta hipótese mostra que a SD pode ser um fator de risco para COVID-19 na criança³³.

Por fim, entende-se a importância de essa população ser incluída no grupo de risco e prioridade para a vacina.

4. Considerações Finais

Mediante os resultados, percebe-se que a Covid-19 impacta de forma negativa e abrangente os indivíduos com Síndrome de Down, de modo que ao ficarem doentes, as repercussões clínicas nesses pacientes são demasiadas grave, aumentando risco de agravamento, com maior tempo de internamento e maior risco de morte. Muitas vezes com um pior prognóstico. Destaca-se a importância de essa população ser incluída no grupo de risco e prioridade para a vacina.

Referências

- 1- MESQUITA, Carmen Lúcia Fortes Viana de. **Síndrome de Down: desmistificando o estereótipo**. Monografia (Graduação) - Faculdade de Ciências da Saúde, Centro Universitário de Brasília, 50 f, 2001.
- 2- E SILVA, Mônica de Faria *et al.* Matemática e educação inclusiva: perspectivas de aprendizagem da/para crianças com Síndrome de Down. **Revista Valore**, [S.l.], vol 5, 2020. ISSN 2526-043X. <https://doi.org/10.22408/rev512020636116-134>.
- 3- CORRÊA, João Carlos Ferrari *et al.* A existência de alterações neurofisiológicas pode auxiliar na compreensão do papel da hipotonia no desenvolvimento motor dos indivíduos com síndrome de Down? **Fisioterapia e Pesquisa**, [S.l.], vol 18, nº 4, 2011. ISSN 1809-2950.
- 4- SOARES, Janaína A. *et al.* Distúrbios respiratórios em crianças com síndrome de Down. **Arq. Ciênc. Saúde**, [S.l.], vol 11, nº 4, 2004.
- 5- WATTS, Rachel; VYAS, H. An overview of respiratory problems in children with Down's syndrome. **Archives of disease in childhood**, [S.l.], vol 98, nº 10, p. 812-817, 2013.
- 6- TORRACO, Richard J. Writing Integrative Literature Reviews: guidelines and examples. **Human Resource Development Review**, [S.L.], vol 4, nº 3, p. 356-367, 2005. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1534484305278283>.
- 7- CROSSETTI, Maria da Graça Oliveira. Revisão integrativa de pesquisa na enfermagem o rigor científico que lhe é exigido. **Rev. Gaúcha Enferm.** Porto Alegre (RS); vol 33, nº2, 2012.
- 8- CLIFT, Ashley Kieran *et al.* COVID-19 Mortality Risk in Down Syndrome: results from a cohort study of 8 million adults. **Annals Of Internal Medicine**, [S.L.], vol 174, nº 4, 2021. American College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7326/m20-4986>.
- 9- EMAMI, Amir *et al.* COVID-19 in patients with Down syndrome. **Neurological Sciences**, [S.L.], vol 42, nº 5, 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-021-05091-8>.
- 10- CAUWER, Harald de; SPAEPEN, Ann. Are patients with Down syndrome vulnerable to life-threatening COVID-19? **Acta Neurologic Belgic**, [S.L.], vol 121, nº 3, 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s13760-020-01373-8>.
- 11- ALSAHABI, Ibrahim *et al.* Clinical Presentation and Successful Management of an Infant With Down Syndrome and COVID-19 in Riyadh, Saudi Arabia. **Cureus**, [S.l.], vol 13, nº 2, 2021. DOI 10.7759/cureus.13188
- 12- CASTRO, Massimo *et al.* Síndrome de Down e doença celíaca: a prevalência de níveis elevados de IgA-Neurol Scianticorpos antigliadina e antígenos HLA-DR e DQ na trissomia do 21. **J Pediatric Gastroenterol Nutr**. [S.l.], vol 16, 1993.
- 13- NESPOLI, Luigi *et al.* Características imunológicas da síndrome de Down: uma revisão. **J Intelecto Disabil Res**, [S.l.], vol 37, 1993. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.1993.tb00324.x>
- 14- CETINER, Salih *et al.* Análise de subconjuntos de células T de sangue periférico, células assassinas naturais e níveis séricos de citocinas em crianças com síndrome de Down. **Int J Immunogenet**, [S.l.], vol 37, 2010. <https://doi.org/10.1111/j.1744-313X.2010.00914.x>
- 15- BECKHAUS, Andrea; CASTRO-RODRIGUEZ, José; Síndrome de Down e o risco de infecção grave por RSV: uma metanálise. **Pediatrics**, [S.l.], vol 142, 2018 <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0225>
- 16- PÉREZ-PADILLA, Rogelio, *et al.* Pandemia (H1N1) de 2009 com vírus e pacientes com síndrome de Down. **Emerg Infect Dis**, [S.l.], vol 16, nº 8, 2010. <https://doi.org/10.3201/eid1608.091931>

- 17- BLOEMERS, Beatrijs L.P. *et al.* 2010. Aumento do risco de infecções do trato respiratório em crianças com síndrome de Down: a consequência de um sistema imunológico alterado. *Micróbios e infecção / Institut Pasteur, [S.l.]*, vol 12, nº 11, 2010
- 18- GARRISON, Michelle M.; JEFFRIES, Howard; CHRISTAKIS, Dimitri A. Risco de morte para crianças com Síndrome de Down e sepse. *J Pediatr. [S.l.]*, vol 147, nº 6, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.06.032>
- 19- ESPINOSA, Joaquim M. Mecanismos imunológicos para aumento do risco de COVID-19 grave na Síndrome de Down, *Cell Reports Medicine, [S.l.]*, vol 1, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100019>
- 20- QUIANG, Liu; ZHOU, Yuan-Hong; YANG, Zhan-Qiu. A tempestade de citocinas da influenza severa e desenvolvimento da terapia imunomoduladora. *Cell Mol Immunol, [S.l.]*, vol 13, nº 1, 2016. Doi: 10.1038/cmi.2015.74.
- 21- OSTERHOLM, Michael T. Preparando-se para a próxima pandemia. *The New England Journal of Medicine, [S.l.]*, vol 352, nº 18, 2005. doi: 10.1056/NEJMp058068.
- 22- HAQUE, Azizul; HOBER, Didier; KASPER, Lloyd H. Enfrentando o potencial influenza A (H5N1) pandemia com melhores vacinas. *Emerg Infect Dis. [S.l.]*, vol 13, nº 10, 2007. Doi: 10.3201/eid1310.061262
- 23- HUANG, Kao-Jean *et al.* Su JJ, Theron M, *et al.* Uma tempestade de citocinas relacionadas ao interferon gama em Pacientes com SARS. *Journal of Medical Virology, [S.l.]*, vol 75, nº, 2005. Doi: 10.1002/jmv.20255.
- 24- MORI, Masuko, *et al.* Altos níveis de células produtoras de citocinas nos tecidos pulmonares de pacientes com síndrome pulmonar fatal por hantavírus. *The Journal of Infectious Diseases, [S.l.]*, vol 179, nº 2, 1999. <https://doi.org/10.1086/314597>
- 25- PAESSLER, Slobodan; WALKER, David H. Patogênese das febres hemorrágicas virais. *Annual Review of Pathology, [S.l.]*, vol 8, 2013. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020712-164041
- 26- STANFORD, Marianne M. MCFADDEN, Grant; KARUPIAH, Gunasegaran, CHAUDHRI, Geeta. Immunopathogenesis of infecções por poxvírus: prevendo a tempestade iminente. *Immunology and Cell Biology, [S.l.]*, vol 85, nº 2, 2007. Doi: 10.1038/sj.icb.7100033.
- 27- GENSOUS, Noémie, *et al.* Síndrome de Down, envelhecimento e epigenética. *Sub-Cellular Biochem-tério, [S.l.]*, vol 91, 2019.
- 28- VILLANI, Emauele Rocco. Características clínicas de indivíduos com síndrome de Down falecido com CoVID-19 na Itália - Uma série de casos. *Am J Med Genet, [S.l.]*, vol 182, 2020. DOI: 10.1002 / ajmg.a.61867
- 29- VITA, Serena *et al.* Down Syndrome patients with COVID-19 pneumonia: a high-risk category for un favorable outcome. *International Journal of Infectious Diseases, [S.l.]*, vol 103, 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.188>.
- 30- KRISHNAN, Usha S. *et al.* SARS-CoV-2 Infection in Patients with Down Syndrome, Congenital Heart Disease, and Pulmonary Hypertension: is down syndrome a risk factor? *The Journal Of Pediatrics, [S.l.]*, vol 225, 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.076>.
- 31- MALLE, Louise *et al.* Individuals with Down syndrome hospitalized with COVID-19 have more severe disease. *Genetics In Medicine, [S.l.]*, vol 23, nº 3, 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41436-020-01004-w>.