

Alterações ecocardiográficas em casos de Síndrome de Down acompanhados em um serviço genética no Nordeste brasileiro

Echocardiographic alterations in cases of Down Syndrome followed up in a genetic service in northeastern Brazil

DOI:10.34117/bjdv8n5-078

Recebimento dos originais: 21/03/2022

Aceitação para publicação: 29/04/2022

Francisco André Gomes Bastos Filho

Graduando em medicina

Instituição: Centro Universitário Unichristus

Endereço: Rua: João Adolfo Gurgel, 133 , Cocó, Fortaleza – CE, CEP: 60190-180

E-mail: andre.gbastos14@gmail.com

Raffaela Neves Mont'alverne Napoleão

Graduando em medicina

Instituição: Centro Universitário Unichristus

Endereço: Rua: João Adolfo Gurgel, 133 , Cocó, Fortaleza - CE, CEP: 60190-180

E-mail: raffaelamontalverne@gmail.com

Gabriel de Albuquerque Vasconcelos

Graduando em medicina

Instituição: Universidade Estadual do Ceará

Endereço: Av. Dr. Silas Munguba, 1700 - Itaperi, Fortaleza - CE, CEP: 60714-903

E-mail: gabrielvasconcelos1212@gmail.com

Henrique Gonçalves Campos

Mestre em pediatria pela Universidade Estadual do Ceará

Instituição: Hospital Infantil Albert Sabin

Endereço: Rua Tertuliano Sales, 544, Fortaleza-CE, CEP: 60.410-790

E-mail: Henriquecampos41@gmail.com

Erlane Marques Ribeiro

Doutorado em Ciências da Saúde (UFRN)

Instituição: Hospital Infantil Albert Sabin

Endereço: Rua Tertuliano Sales, 544, Fortaleza-CE, CEP: 60.410-790

E-mail: erlaneribeiro@yahoo.com.br

RESUMO

A Síndrome de Down é uma das doenças genéticas mais prevalentes no Brasil com cerca de 300 mil afetados e com incidência estimada em 1/600 nascidos vivos. Ela é caracterizada pela trissomia do cromossomo 21, sendo que 95% dos casos ocorrem por trissomia simples, 3% por translocação e 2% por mosaïcismo. Embora existam inúmeras malformações em um paciente com trissomia do 21, a cardiopatia congênita está presente em aproximadamente 50% dos afetados e é um dos principais fatores de prognóstico quanto à sobrevivência dos pacientes, sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade nos primeiros 2 anos de vida. Objetivamos com este trabalho identificar as

principais cardiopatias congênitas na Síndrome de Down em um hospital pediátrico, público, de referência para doenças genéticas no nordeste do Brasil. O estudo é do tipo quantitativo, seccional, transversal e descritivo a partir de revisão de prontuários médicos dos afetados com Síndrome de Down atendidos período de 2002 a 2019 em um Ambulatório de Genética Médica de um hospital pediátrico público. Para análise dos dados foi utilizado o Software Microsoft Excel. Resultados: Foram consultados 307 pacientes (181 M;125 F;1 I) com a primeira consulta realizada com a idade em média 18 meses (0,0–225 meses), foram realizados ECO em 210, sendo 160 com alterações (93M;67F). O achado cardiológico mais prevalente foi o forame oval patente 74 (45%) (51M;23F), comunicação interatrial 52(32%) (23M;29F) e persistência do canal arterioso 39 (24%), (19M;20F) comunicação interventricular 35(21%)(19M;16F), defeito do septo atrioventricular 15(8%)(9M;6F) e 56(31M;25F) pacientes tiveram mais de 1 alteração. Dessa forma A prevalência de alterações ecocardiográficas nos casos de SD foi 76%. O maior número de casos ocorreu no sexo masculino. As cardiopatias congênitas mais comuns foram FOP, CIA, PCA, CIV e DSAV respectivamente.

Palavras-chave: síndrome de down, cardiopatia congênita, genética médica, trissomia do 21 .

ABSTRACT

Down Syndrome is one of the most prevalent genetic diseases in Brazil, with about 300,000 people affected, and with an estimated incidence of 1/600 live births. It is characterized by trisomy of chromosome 21, with 95% of cases occurring by simple trisomy, 3% by translocation, and 2% by mosaicism. Although there are numerous malformations in a patient with trisomy 21, congenital heart disease is present in approximately 50% of those affected and is one of the main prognostic factors for survival of patients, being one of the main causes of morbidity and mortality in the first 2 years of life. The objective of this study was to identify the main congenital heart diseases in Down's Syndrome in a public pediatric hospital of reference for genetic diseases in the Northeast of Brazil. The study is of quantitative, sectional, cross-sectional and descriptive type from a review of medical records of those affected with Down Syndrome seen from 2002 to 2019 in a Medical Genetics Outpatient Clinic of a public pediatric hospital. Microsoft Excel software was used for data analysis. Results: 307 patients were consulted (181 M;125 F;1 I) with the first consultation performed with the average age 18 months (0.0-225 months), ECO were performed in 210, 160 with alterations (93M;67F). The most prevalent cardiologic finding was patent foramen ovale 74 (45%) (51M;23F), atrial septal defect 52(32%) (23M;29F) and patent ductus arteriosus 39 (24%), (19M;20F) interventricular communication 35(21%)(19M;16F), atrioventricular septal defect 15(8%)(9M;6F) and 56(31M;25F) patients had more than 1 alteration. Thus, the prevalence of echocardiographic alterations in SD cases was 76%. The highest number of cases occurred in males. The most common congenital heart diseases were FOP, ASD, PCA, VSD and VSD respectively.

Keywords: down syndrome, congenital heart disease, medical genetics, trisomy 21 .

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Down (SD) é uma das doenças genéticas mais prevalentes no Brasil com cerca de 300.000 afetados e com incidência estimada em 1:600 nascidos vivos(1).

Embora possa existir várias malformações em um paciente com SD, a cardiopatia congênita (CC) está presente em aproximadamente 50% dos afetados e é um dos principais fatores de prognóstico e sobrevida. O diagnóstico e o tratamento precoce da CC podem reduzir a morbimortalidade, principalmente nos primeiros 2 anos de vida(1).[2][3]

Sabemos que a prevalência e a incidência do tipo de CC em SD varia de acordo com a região e o período em que o estudo foi realizado, além do que houve um aumento do diagnóstico de CC com o passar dos anos devido aos avanços tecnológicos. (4)

Dessa forma, consideramos importante identificar a prevalência da CC nos pacientes com SD no Serviço de Genética Médica de um hospital pediátrico, público, de referência para doenças genéticas no nordeste do Brasil.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO, LOCAL E PERÍODO

Estudo retrospectivo, quantitativo, descritivo e seccional de pacientes com SD, acompanhados no período de 2002 a 2019 em um Ambulatório de Genética Médica de um hospital pediátrico, público, de referência para doenças genéticas no nordeste do Brasil.

2.2 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS CASOS

Foram selecionados pacientes que tinham idade de 0-18 anos com diagnóstico clínico e/ou laboratorial com cariótipo sugestivo de SD que foram referenciados para o serviço de genética, de ambos os sexos e que tinham pelo menos um laudo de ecocardiograma (ECO). Excluímos os casos em que os prontuários tinham dados insuficientes para ser utilizados neste estudo.

2.3 COLETA DOS DADOS

As informações foram coletadas dos prontuários. As variáveis analisadas foram tipo de cariótipo, sexo do paciente, idade da primeira consulta do paciente com geneticista, idade do paciente quando foi realizado o primeiro ECO e seu resultado. Foram

utilizadas as informações dos laudos de ECO realizados em diferentes serviços de cardiologia.

2.4 ESTATÍSTICA

Os dados foram tabulados e analisados no Software Microsoft Excel 2016 MSO.

2.5 ASPECTOS ÉTICOS

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Infantil Albert Sabin nº 56309716.6.0000.5049. Os representantes legais dos pacientes foram contatados pelo pesquisador responsável do estudo para a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

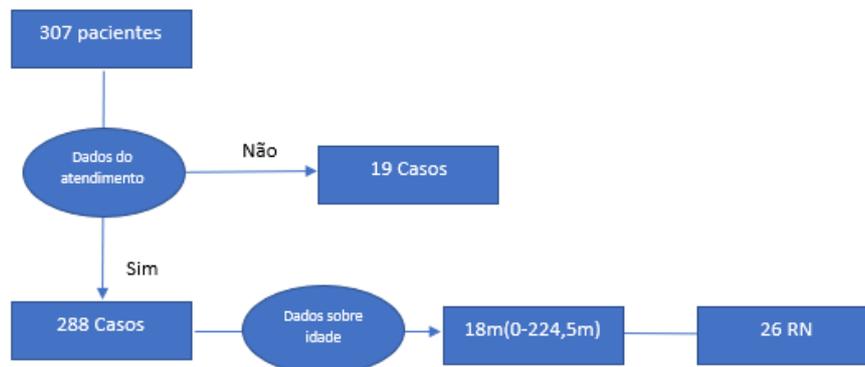
3 RESULTADOS

Avaliamos 307 pacientes com SD, sendo 181 do sexo masculino, 125 feminino e 1 de sexo indeterminado. A idade do primeiro atendimento do paciente pelo geneticista foi em média 18 meses (0,0–225 meses) para 288 casos, dos quais 26 (9%) eram neonatos. A idade de realização do ECO foi obtida em 193 (91,9%) pacientes (média: 13,0 meses; 0,0 – 134,2 meses), dos quais 9 (4,6%) eram neonatos (Figura 1).

O cariótipo foi realizado em 56 casos, dentre os quais as alterações mais frequentes foram a trissomia livre do 21 (47,XX+21 ou 47,XY+21) em 42 (80,7%) pacientes, dos quais dois tinham inversão 9 (p12q13), a translocação (14q;21q ou 21q;21q) em 6 (11,5%) e mosaicismo (46XX/47XX +21 ou 46XY/47XY +21) em 6 (11,5%) pacientes. Vale salientar que na rotina do serviço não realizamos cariótipos para os casos em que a mãe tenha mais de 35 anos e não deseje ou não possa ter outros filhos.

Quanto aos dados relacionados ao ECO (Tabela 1) tivemos um aumento no número de casos de pacientes com SD que realizaram ECO comparando 2008-2013 com 2014-2019 e ainda podemos concluir que a maioria dos casos tinha CC isolada. O número de casos de 2002-2007 foi tão pequeno que não permite comparação.

Fluxograma 1: Dados de pacientes atendidos.



Fluxograma 2: Pacientes que realizaram ECO (ecocardiograma).

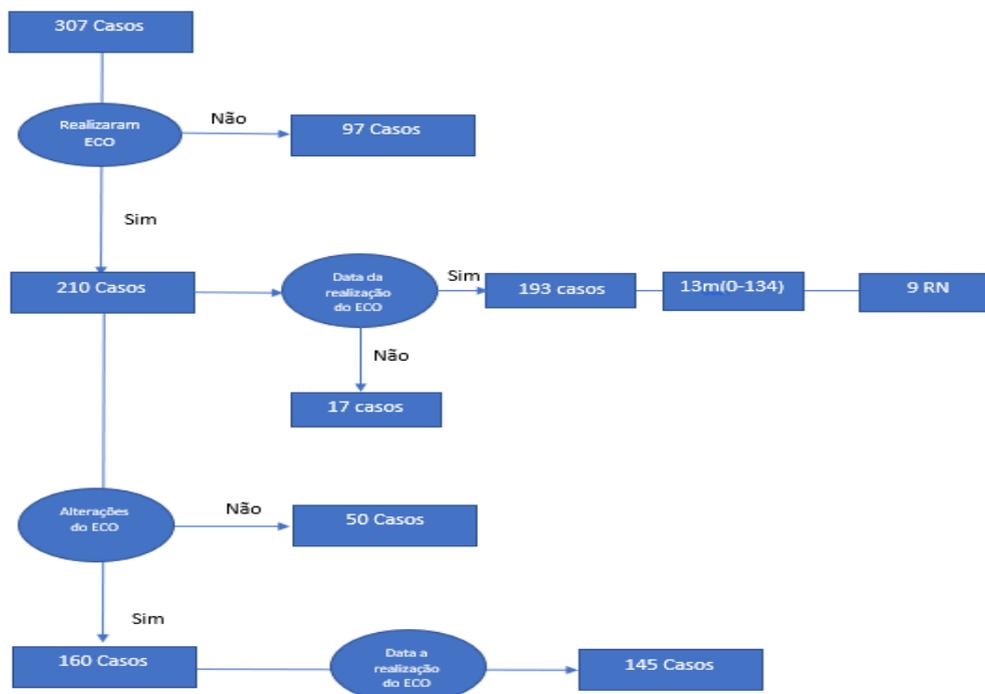


Tabela 1: Prevalência de ecocardiograma realizado para pacientes com SD ao longo dos anossegundo a classificação da cardiopatia em isolada e múltipla.

Ano da realização do exame	Número de exames realizados	de	Prevalência da CC	CC Isolada	CC Múltipla
2002 – 2007	3(3F)	3	(100%)(3F)	2 (67%)(2F)	1 (33%)(1F)
2008 – 2013	60(34M; 26F)	43	(71,7%)(24M;19F)	25 (58,1%)(18M;7F)	18 (41,9%)(6M;12F)

2014 – 2019	130(77M;53F)	99 (76%)(61M;38F)	62 (62,6%)(36M;26F)	37 (37,4%)(25M;12F)
2002-2019	193 (111M; 82F)	145(85M;60F)	89 (46%) (54M; 35F)	56(29%)(31M;25F)

3.1 TIPOS DE CARDIOPATIAS

As alterações de ECO segundo o sexo foram mostradas na Tabela 2. A alteração mais frequente foi Forame Oval Patente (FOP), sendo isolada em 32,7% (52 casos) e associada em um menor número de casos (13,8%-22 casos), mas a CC mais frequente foi a comunicação interatrial (CIA), seguida de comunicação interventricular (CIV) e defeito do septo átrio-ventricular (DSAV).

A CIA foi mais prevalente associada a outras alterações (19,5%-31 casos) do que de forma isolada (13,2%-21 casos), sendo a associação mais comum com CIV (17 casos-28,8%), seguida da associação compersistência do canal arterial ou PCA (14 casos-23,7%).

A prevalência de valvopatias (Tabela 2) foi de 20,4% (22 casos), ocorrendo predominantemente associadas a outras CC, principalmente CIA (N = 10).

Tabela 2: Prevalência das alterações ecocardiográficas em crianças com síndrome de Down segundo o sexo.

Tipo de alteração ecocardiográfica	N	Sexo		% das CC	% dos que fizeram ECO*
		Masculino	Feminino		
Forame Oval Patente	74	51	23	46,5%	35,2%
Comunicação Interatrial	52	23	29	32,7%	24,8%
Persistência do Canal Arterial	39	19	20	24,5%	18,6%
Comunicação Interventricular	35	19	16	22,0%	16,7%
Defeito de septo atrioventricular	15	9	6	10,1%	7,6%
Estenose Pulmonar Valvar	4	3	1	2,5%	1,9%

Hipertensão Pulmonar	4	3	1	2,5%	1,9%
Insuficiência Mitrál	4	2	2	2,5%	1,9%
Insuficiência Tricúspide	3	1	2	1,9%	1,4%
Tetralogia de Fallot	3	2	1	1,9%	1,4%
Cleft Mitrál	3	2	1	1,9%	1,4%
Prolapso Mitrál	3	1	2	1,9%	1,4%
Escape Valvar Aórtico	1	1	0	0,63%	0,48%
Insuficiência valvar Pulmonar	1	1	0	0,63%	0,48%

*Incluindo os casos com ECO normal

4 DISCUSSÃO

As CC estão presentes em 54-66% das crianças com SD e são a principal causa de morte até os 20 anos de idade(1).Após a recomendação da Sociedade Brasileira de Pediatria e das Diretrizes de Atenção à Pessoa com Síndrome de Down [3], elaborada pelo Ministério da Saúde do Brasil em 2012 que preconizaram a realização do ECOlogo após o diagnóstico de SD, esse exame passou a ser incorporadona prática clínica dos pacientes com SD, passando de exceção para rotina no serviço que apresentamos. Com isso houve um aumento do número de casos de SD com ECO realizados (Tabela1)

Nos estudos da literatura realizados nos últimos 5 anos(4-22), a prevalência de CC em SD variou de 64%(7)a 76%(11), sendo semelhante a encontrada no nosso estudo (76%).

A prevalência de cardiopatias isoladas (55,9%-78,4%) e múltiplas (21,6%–44,1%) variou na literatura (5)(6)(7-9)(10) Segundo o estudo de Bergström et al. (2016), os riscos dos defeitos cardíacos em complexidade diminuíram em cerca de 40% quando comparado de 1992-1994 a 2010-2012 (11). Em nossa casuística, a CC isolada também foi mais prevalente do que a CC múltipla ao longo do tempo (Tabela 1). Isso pode ter acontecido devido a nossa amostra ser de pacientes acompanhados no ambulatório. É

possível que os casos com CC múltiplas, que são mais graves, tenham falecido durante o internamento no período neonatal.

Apesar das orientações sobre o acompanhamento dos casos de S. Down segundo as diretrizes do Ministério da Saúde do Brasil (2012), apenas 9% dos casos que acompanhamos eram neonatos na primeira consulta e apenas 4,5% fizeram ECO no período neonatal. O fato de haver uma fila de espera para consultas na Central de Regulação de consultas do SUS pode ser responsável por esse atraso na consulta e realização de exames e por isso é fundamental que o pediatra possa orientar as mães de crianças com S. Down, bem como solicitar o ECO para todas as crianças que nascem com S. Down.

A realização do ECO no período neonatal para todos os pacientes com SD ocorreu na Suécia em 1992[12] [13], enquanto em um estudo norte americano (2000-2012) com uma amostra de 2.328 pacientes com Síndrome de Down [11], o ECO foi realizado entre 1 dia de vida e 27 semanas, sendo realizado na primeira semana de vida em 64% dos casos. Diferente, desses países, no Brasil a orientação para realização do ECO em SD iniciou-se em 2012 e antes dessa data poucos pacientes fizeram o exame.

Apesar da SD ser mais comum no sexo masculino em alguns estudos, o sexo feminino é mais prevalente nos casos com CC (13). Segundo uma metanálise brasileira (2017), o sexo feminino é um fator de risco para CC na SD e para o DSAV na SD, mas não para CIV, CIA, PAC e FOP[14] Contudo, em nossa casuística, o sexo masculino prevaleceu (58,1%) na amostra de pacientes com CC. Resultado semelhante foi encontrado em dois outros estudos da literatura (10,21). Além disso, também prevaleceu o sexo masculino na amostra de pacientes com DSAV (62,5%). Portanto, é possível que haja, no Brasil e em outros países, maior prevalência regional do sexo masculino entre os pacientes com CC na SD. As alterações gênicas na SD podem explicar essa divergência na estatística. São necessários estudos populacionais brasileiros para explicar esta e outras divergências com a literatura.

O estudo americano de Bergström et al. (2016) realizou uma análise comparativa de dois períodos distintos, objetivando avaliar a prevalência das CC. O primeiro intervalo foi entre 1992-1994 e o segundo foi entre 2010-2012. Os autores concluíram que o defeito do septo ventricular (DSV) era 46% e reduziu para 30%, enquanto o DSAV passou de 14% para 31%[15]. O nosso estudo não permitiu essa avaliação devido ao pequeno número de casos nas décadas anteriores.

A CC mais comum na maioria dos estudos com SD é o DSAV em outros estudos nos seguintes países: Suécia (42%)[15], Noruega (20,3%)[3], Jamaica (50%)[16], Brasil (52,9% e 45,3%)[17][18], Arábia Saudita (42,9%)[19], Algéria (44,5%)[8], Marroco (29,9%)[9], Alemanha (51%)[20], Itália (20%)[10]. Na nossa amostra, o DSAV foi infrequente (7,6%). A segunda CC mais comum foi CIV nos seguintes países: Tailândia (28,6%)[21], Egito (39,8%)[5], Estados Unidos (21,8%)[6], Itália (45,5%)[4], Malásia (32,1%)[22], Paquistão (56,5%)[23]. A PCA foi mais frequente nos Estados Unidos (57,6%)[2] e na Etiópia (36,5%)[7] e a CIA no México (46,9%)[24].

Segundo Bull (2020) as CC mais comuns na SD são DSAV (45%), CIV (35%), CIA (8%), PCA (7%) e Tetralogia de Fallot (4%), no entanto nossa casuística teve como alterações do ECO mais frequentes na SD: FOP (74%), CIA (52%), PCA (39%), CIV (35%), DSAV (16%). Devemos levar em consideração que muitos estudos excluem FOP da casuística [6][22][7] e ainda que a frequência das cardiopatias pode variar dependendo se o estudo foi realizado no início da vida, incluindo casos que pode haver óbito precoce devido a cardiopatia ou como no nosso estudo, em que os pacientes foram avaliados no ambulatório, portanto, a maioria não tem a gravidade do início da vida, mesmo se retirássemos o FOP da casuística. Essa diferença poderia ser relacionada as alterações gênicas dos casos de SD [25]. Esse estudo poderia ser realizado no futuro, pois nossa metodologia atual inclui apenas um estudo observacional.

Na literatura DSAV geralmente é uma CC isolada nos casos de SD[3]. Contudo, no estudo que apresentamos, 62,5% (N = 10) dos pacientes com DSAV tinham outra CC associada, principalmente CIA e PCA. Essa diferença pode estar relacionada ao menor número de casos do nosso estudo comparado com os estudos da literatura. A associação de CC mais comum nos estudos foi DSAV + PCA nos Estados Unidos (15,6%)[6], na Jamaica (20%)[16] e na Algéria (9%)[8], seguida por CIV + PCA no Egito (4,1%)[5] e no Paquistão (4,3%)[23]. Contudo, na nossa amostra, as associações mais comuns foram CIA + CIV e de CIA + PCA. Isso se deve, possivelmente, à elevada prevalência de CIA na amostra.

Em nossa amostra a prevalência de hipertensão pulmonar (1,9%) foi semelhante ao que é descrito na literatura (1,2 - 5,2%)[11].

Nosso estudo foi realizado em um ambulatório de genética, mas devemos lembrar que se o mesmo estudo for realizado em um ambulatório de cardiologia ou em uma maternidade de referência para pacientes de risco, poderemos encontrar mudanças nos dados apresentados. Porém vale salientar que esse estudo é inédito em nossa região e deve

ser utilizado para planejamento de medidas de saúde pública local, visando a melhor assistência desses pacientes, revertendo na melhor qualidade de vida dessa população.

5 CONCLUSÃO

A prevalência de alterações ecocardiográficas nos casos de SD foi 76%. O maior número de casos ocorreu no sexo masculino. As cardiopatias congênitas mais comuns foram FOP, CIA, PCA, CIV e DSAV respectivamente. A realização do ECO para casos de SD tem aumentado ao longo dos anos após a implementação das diretrizes do Ministério da Saúde nesses casos.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 1. ed., 1. reimp. – Brasília : Ministério da Saúde, 2013. 60 p.: il.ISBN 978-85-334-1952-0
2. Cua CL, Haque U, Santoro S, Nicholson L, Backes CH. Differences in mortality characteristics in neonates with Down's syndrome. *J Perinatol.* 2017 Apr;37(4):427-431. doi: 10.1038/jp.2016.246. Epub 2017 Jan 12. Erratum in: *J Perinatol.* 2017 Apr;37(4):465. PMID: 28079865.
3. Brodwall K, Greve G, Leirgul E, Klungsøyr K, Holmstrøm H, Vollset SE, Øyen N. The five-year survival of children with Down syndrome in Norway 1994-2009 differed by associated congenital heart defects and extracardiac malformations. *Acta Paediatr.* 2018 May;107(5):845-853. doi: 10.1111/apa.14223. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29341296.
4. Santoro M, Coi A, Spadoni I, Bianchi F, Pierini A. Sex differences for major congenital heart defects in Down Syndrome: A population based study. *Eur J Med Genet.* 2018 Sep;61(9):546-550. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.05.013. Epub 2018 May 9. PMID: 29753092.
5. El-Gilany AH, Yahia S, Wahba Y. Prevalence of congenital heart diseases in children with Down syndrome in Mansoura, Egypt: a retrospective descriptive study. *Ann Saudi Med.* 2017 Sep-Oct;37(5):386-392. doi: 10.5144/0256-4947.2017.386. PMID: 28988253; PMCID: PMC6074196.
6. Bogarapu S, Pinto NM, Etheridge SP, Sheng X, Liesemer KN, Young PC, Saarel EV. Screening for Congenital Heart Disease in Infants with Down Syndrome: Is Universal Echocardiography Necessary? *Pediatr Cardiol.* 2016 Oct;37(7):1222-7. doi: 10.1007/s00246-016-1419-2. Epub 2016 Jun 9. PMID: 27278630.
7. Muntha A, Moges T. Congenital Cardiovascular Anomalies among Cases of Down Syndrome: A Hospital Based Review of Cases in TikurAnbessa Specialized Hospital, Ethiopia. *Ethiop J Health Sci.* 2019 Mar;29(2):165-174. doi: 10.4314/ejhs.v29i2.3. PMID: 31011264; PMCID: PMC6460451.
8. Boussof K, Zaidi Z, Amrane M, Hammoudi N, Mebarki M, Amalou SA. Study of congenital heart diseases in patients with Down syndrome in Algeria. *East Mediterr Health J.* 2017 Nov 19;23(9):632-636. doi: 10.26719/2017.23.9.632. PMID: 29178121
9. Benhaourech S, Drighil A, Hammiri AE. Congenital heart disease and Down syndrome: various aspects of a confirmed association. *Cardiovasc J Afr.* 2016 Sep/Oct;27(5):287-290. doi: 10.5830/CVJA-2016-019. PMID: 27805241; PMCID: PMC5370349.
10. Baban A, Olivini N, Cantarutti N, Calì F, Vitello C, Valentini D, Adorisio R, Calcagni G, Alesi V, Di Mambro C, Villani A, Dallapiccola B, Digilio MC, Marino B, Carotti A, Drago F. Differences in morbidity and mortality in Down syndrome are related

to the type of congenital heart defect. *Am J Med Genet A*. 2020 Jun;182(6):1342-1350. doi: 10.1002/ajmg.a.61586. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32319738.

11. Bull MJ. Down Syndrome. *N Engl J Med*. 2020 Jun 11;382(24):2344-2352. doi: 10.1056/NEJMra1706537. PMID: 32521135.

12. Lagan N, Huggard D, Mc Grane F, Leahy TR, Franklin O, Roche E, Webb D, O' Marcaigh A, Cox D, El-Khuffash A, Grealley P, Balfe J, Molloy EJ. Multiorgan involvement and management in children with Down syndrome. *Acta Paediatr*. 2020 Jun;109(6):1096-1111. doi: 10.1111/apa.15153. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31899550.

13. Versacci P, Di Carlo D, Digilio MC, Marino B. Cardiovascular disease in Down syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2018 Oct;30(5):616-622. doi: 10.1097/MOP.0000000000000661. PMID: 30015688.

14. Diogenes TCP, Mourato FA, de Lima Filho JL, Mattos SDS. Gender differences in the prevalence of congenital heart disease in Down's syndrome: a brief meta-analysis. *BMC Med Genet*. 2017 Oct 6;18(1):111. doi: 10.1186/s12881-017-0475-7. PMID: 28985718; PMCID: PMC6389118.

15. Bergström S, Carr H, Petersson G, Stephansson O, Bonamy AK, Dahlström A, Halvorsen CP, Johansson S. Trends in Congenital Heart Defects in Infants With Down Syndrome. *Pediatrics*. 2016 Jul;138(1):e20160123. doi: 10.1542/peds.2016-0123. Epub 2016 Jun 1. PMID: 27252035.

16. Livingstone-Sinclair K, Scott C, Trotman H. Adherence to health management guidelines for children with Down's syndrome at the Bustamante Hospital for Children, Jamaica. *Trop Doct*. 2018 Oct;48(4):301-305. doi: 10.1177/0049475518788468. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30114985.

17. Sica CD, Cesa CC, Pellanda LC. Growth curves in Down syndrome with congenital heart disease. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2016 Sep-Oct;62(5):414-20. doi: 10.1590/1806-9282.62.05.414. PMID: 27656850.

18. Santos FCGB, Croti UA, Marchi CH, Murakami AN, Brachine JDP, Borim BC, Finoti RG, Godoy MF. Surgical Treatment for Congenital Heart Defects in Down Syndrome Patients. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2019 Jan-Feb;34(1):1-7. doi: 10.21470/1678-9741-2018-0358. PMID: 30810666; PMCID: PMC6385838.

19. Morsy MM, Algrigri OO, Salem SS, Abosedera MM, Abutaleb AR, Al-Harbi KM, Al-Mozainy IS, Alnajjar AA, Habeb AM, Abo-Haded HM. The spectrum of congenital heart diseases in down syndrome. A retrospective study from Northwest Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2016 Jul;37(7):767-72. doi: 10.15537/smj.2016.7.14536. PMID: 27381537; PMCID: PMC5018641.

20. Pfitzer C, Helm PC, Rosenthal LM, Berger F, Bauer UMM, Schmitt KR. Dynamics in prevalence of Down syndrome in children with congenital heart disease. *Eur J Pediatr*. 2018 Jan;177(1):107-115. doi: 10.1007/s00431-017-3041-6. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29127498.

21. Jaruratanasirikul S, Limpitikul W, Dissaneevate P, Booncharoen P, Tantichantakarun P. Comorbidities in Down syndrome livebirths and health care intervention: an initial experience from the birth defects registry in Southern Thailand. *World J Pediatr.* 2017 Apr;13(2):152-157. doi: 10.1007/s12519-016-0093-z. Epub 2017 Jan 15. PMID: 28101777.
22. Zahari N, Mat Bah MN, A Razak H, Thong MK. Ten-year trend in prevalence and outcome of Down syndrome with congenital heart disease in a middle-income country. *Eur J Pediatr.* 2019 Aug;178(8):1267-1274. doi: 10.1007/s00431-019-03403-x. Epub 2019 Jun 20. PMID: 31222391.
23. Yaqoob M, Manzoor J, Hyder SN, Sadiq M. Congenital heart disease and thyroid dysfunction in Down syndrome reported at Children`s Hospital, Lahore, Pakistan. *Turk J Pediatr.* 2019;61(6):915-924. doi: 10.24953/turkjpmed.2019.06.013. PMID: 32134586.
24. Corona-Rivera JR, Nieto-García R, Gutiérrez-Chávez AS, Bobadilla-Morales L, Rios-Flores IM, Corona-Rivera A, Fabián-Morales GE, Zavala-Cortés I, Lugo-Iglesias C, Peña-Padilla C. Maternal risk factors for congenital heart defects in infants with Down syndrome from Western Mexico. *Am J Med Genet A.* 2019 Sep;179(9):1857-1865. doi: 10.1002/ajmg.a.61300. Epub 2019 Jul 19. PMID: 31321895.
25. Asim A, Kumar A, Muthuswamy S, Jain S, Agarwal S. "Down syndrome: an insight of the disease". *J Biomed Sci.* 2015 Jun 11;22(1):41. doi: 10.1186/s12929-015-0138-y. PMID: 26062604; PMCID: PMC4464633.
26. Dobosz A, Bik-Multanowski M. Long-term trends in the prevalence of congenital heart defects in patients with Down syndrome in southern Poland. *Dev Period Med.* 2019;23(3):184-189. doi: 10.34763/devperiodmed.20192303.184189. PMID: 31654997; PMCID: PMC8522406.
27. NUSSBAUM R.L., MCINNES R.R, WILLARD H.F. Thompson & Thompson *Genética Médica.* 8ed. Perroti-Garcia AJ trad. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.
28. Oliveira PHA, Souza BS, Pacheco EN, Menegazzo MS, Corrêa IS, Zen PRG, Rosa RFM, Cesa CC, Pellanda LC, Vilela MAP. Genetic Syndromes Associated with Congenital Cardiac Defects and Ophthalmologic Changes - Systematization for Diagnosis in the Clinical Practice. *Arq Bras Cardiol.* 2018 Jan;110(1):84-90. doi: 10.5935/abc.20180013. PMID: 29538527; PMCID: PMC5831306.
29. Rafii MS, Kleschevnikov AM, Sawa M, Mobley WC. Down syndrome. *HandbClin Neurol.* 2019;167:321-336. doi: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00017-0. PMID: 31753140.