

## Principais cardiopatias congênitas na Síndrome de Down e sua prevalência: revisão de literatura

/

## Main congenital heart diseases in Down Syndrome and its prevalence: literature review

DOI:10.34117/bjdv8n7-045

Recebimento dos originais: 23/05/2022

Aceitação para publicação: 30/06/2022

### Luiz Antonio Mendes Franco

Acadêmico de Medicina pelo Instituto Metropolitano de Ensino Superior, Univaço,  
Ipatinga Mg (Imes)  
Endereço: Rua Sobrália, Nº 11, Cidade São João do Oriente, Centro - Minas Gerais  
CEP: 35146-000  
E-mail: Luizmfrano05@gmail.com

### Iara Gail Lopes

Pós-Graduada em Inovação, Gestão e Práticas Docentes no Ensino Superior pela  
Faculdades Santo Agostinho (Fasa-Itabuna)  
Endereço: Rua João Patricio Araujo, 17, Veneza 1, Ipatinga - Minas Gerais, Brasil,  
CEP: 35164251  
E-mail: Iaragail@hotmail.com

### Analina Furtado Valadão

Farmacêutica, Doutora em Bioquímica e Imunologia pela Universidade Federal de  
Minas Gerais (UFMG)  
Endereço: Rua João Patricio Araujo, 17, Veneza 1, Ipatinga - Minas Gerais, Brasil,  
CEP: 35164251  
E-mail: Analina.valadao@univaco.edu.br

### RESUMO

Introdução: A Síndrome de Down (SD) é a anormalidade cromossômica numérica mais comum em recém-nascidos vivos. Os portadores da trissomia do cromossomo 21, além de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, podem apresentar alterações morfofisiológicas. As cardiopatias congênitas são definidas como alterações estruturais do coração e/ou dos grandes vasos da base e o seu diagnóstico pode ser feito no período gestacional, neonatal ou até mesmo na vida adulta. Objetivos: Identificar as principais anomalias cardíacas nos portadores de Síndrome de Down e sua prevalência nos últimos 10 anos em estudos nacionais e internacionais. Método: Trata-se de uma pesquisa de revisão de literatura do tipo descritiva. Foi realizada uma busca de dados virtuais no *Scientific Electronic Library Online (Scielo)*, na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e na *United States National Library of Medicine (PubMED)*. Desenvolvimento: As doenças cardíacas estão entre os defeitos congênitos mais frequentes no nascimento, acometendo 8 a 10 crianças a cada 1.000 nascidos vivos. A prevalência de cardiopatias congênitas em crianças diagnosticadas com SD é de 40 a 60%, o defeito mais comum encontrado é o do septo atrioventricular, porém encontram-se casos de comunicação interventricular, comunicação interatrial e Tetralogia de Fallot. Conclusão: Nota-se que a principal cardiopatia congênita presente no estudo foi o defeito do septo atrioventricular, além

aumento das incidências dessas alterações morfofisiológicas no sexo feminino, já os pacientes masculinos apresentam uma mortalidade superior nas primeiras semanas após nascimento.

**Palavras-chave:** Síndrome de Down, trissomia do cromossomo 21, anormalidades cardiovasculares, anormalidades congênitas, prevalência.

## ABSTRACT

**Introduction:** Down Syndrome (DS) is the most common numerical chromosomal abnormality in live newborns. Chromosome 21 trisomy carriers, in addition to neuropsychomotor development delay, may present morphophysiological changes. Congenital heart diseases are defined as structural changes in the heart and/or great vessels at the base and their diagnosis can be made during pregnancy, neonatal or even adulthood. **Objectives:** To identify the main cardiac anomalies in Down syndrome patients and their prevalence in the last 10 years in national and international studies. **Method:** This is a descriptive literature review research. A search of virtual data was performed in the Scientific Electronic Library Online (SciELO), in the Virtual Health Library (BVS) and in the United States National Library of Medicine (PubMed). **Development:** Heart diseases are among the most frequent birth defects, affecting 8 to 10 children per 1,000 live births. The prevalence of congenital heart disease in children diagnosed with DS is 40 to 60%, the most common defect found is that of the atrioventricular septum, but there are cases of ventricular septal defect, interatrial communication and Tetralogy of Fallot. **Conclusion:** It is noted that the main congenital heart disease present in the study was the atrioventricular septal defect, in addition to the increased incidence of these morphophysiological changes in females, whereas male patients have a higher mortality in the first weeks after birth.

**Keywords:** Down syndrome, trisomy 21, cardiovascular abnormalities, congenital abnormalities, prevalence.

## 1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Down (SD) é a anormalidade cromossômica numérica mais comum em recém-nascidos. Ocorre em aproximadamente 1 a cada 800 nascimentos, e seu diagnóstico geralmente acontece durante a gestação e no período neonatal. Os recém-nascidos apresentam comprimento e peso adequados ao nascimento; contudo, habitualmente apresentam hipotonia (MARCDANTE; KLIEGMAN, 2018). Essa anomalia cromossômica leva muitas vezes a uma gestação inviável, visto que, em cerca de 70% a 80% dos casos, ocorre aborto espontâneo (MOREIRA *et al.*, 2000).

Os portadores da trissomia do cromossomo 21, além de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, podem apresentar alterações morfofisiológicas (SANTORO *et al.*, 2020; LAUTESLAGER *et al.*, 2020). Stoll *et al.* (2015) analisaram os registros de 402.532 gestações em território europeu entre 1979 e 2008. Destas, 728 apresentavam SD

com pelo menos uma anomalia anatômica. As alterações morfofisiológicas do coração foram as mais frequentes, com 323 casos (44%), seguidas das anomalias do trato gastrointestinal, com 42 casos (6%); musculoesqueléticas, com 35 casos (5%); trato genitourinário, com 28 casos (4%); sistema respiratório, com 13 casos (2%); e outras anomalias computaram 26 casos. Ainda, os mesmos autores relatam as principais cardiopatias congênitas encontradas no estudo, sendo elas: os defeitos do septo atrioventricular (30%), o defeito do septo atrial (25%), o defeito do septo ventricular (22%), o canal arterial patente (5%), a coarctação da aorta (5%) e a tetralogia de Fallot (3%).

As cardiopatias congênitas são definidas como uma alteração estrutural do coração e/ou dos grandes vasos da base. O diagnóstico pode ser feito durante a gestação, nos primeiros meses de vida ou no indivíduo já adulto. A internação desses pacientes acontece geralmente no primeiro caso, devido a complicações decorrentes de alterações fisiológicas do sistema cardiovascular, como o fechamento do ducto arterioso e queda da resistência do sistema respiratório. Um estudo de casos de autópsias revelou que 90% das crianças portadoras de cardiopatias congênitas (CC) morrem no primeiro ano de vida, principalmente no primeiro mês após o nascimento (DUTRA, 2010; DUFFNER, 2011; CROTI *et al.*, 2012; SBP, 2017). Lopes *et al.* (2018) demonstraram que recém-nascidos que possuem cardiopatias congênitas apresentam uma sobrevida 70% menor nos primeiros 28 dias de vida, comparados a pacientes na mesma faixa etária sem esse defeito congênito.

Dessa forma, neonatos e lactentes cardiopatas geralmente apresentam cianose, insuficiência cardíaca, sopro e arritmia. A cianose pode ser do tipo diferencial, no qual os membros superiores e inferiores apresentam coloração distintas, um azulado e outro avermelhado, indicando, respectivamente, má e boa perfusão sanguínea. A insuficiência cardíaca manifesta-se nos recém-nascidos por meio de taquipneia, dispneia e interrupções mais frequentes das mamadas, sudorese e taquicardia. Exames de imagem podem, ainda, demonstrar cardiomegalia. A insuficiência cardíaca é reflexo do fechamento do canal arterial e diminuição da resistência vascular. A ausculta do sopro cardíaco instiga a suspeita de anomalia cardíaca (RODRIGUES; RODRIGUES, 2009). O sopro advém de alterações denominadas *shunts*, principalmente da esquerda para direita ou do remodelamento obstrutivo de estruturas cardíacas. A arritmia acontece raramente, sendo o bloqueio atrioventricular o mais frequente (DUTRA, 2010; AZEKA *et al.*, 2014; SBP, 2017; MARCDANTE; KLIEGMAN, 2018).

Os principais fatores de risco correlacionados às cardiopatias congênitas citados na literatura são: idade materna superior a 30 anos, o diabetes *mellitus* materno pré-gestacional, o diabetes *mellitus* gestacional detectado no primeiro mês, mãe portadora de fenilcetonúria, autoanticorpos maternos Anti-RO e Anti-LA, o uso materno de IECA – Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina –, ácido retinóico e anti-inflamatórios não esteroidais, infecções virais como rubéola, reprodução assistida e anomalias genéticas (LIU *et al.*, 2013; PEDRA *et al.*, 2019).

Nos últimos anos, estudos têm mostrado o aumento da incidência de SD. Mudanças como a inserção da mulher no mercado de trabalho e o surgimento de métodos anticoncepcionais hormonais estimularam a reprodução em idade mais avançada (acima de 30 anos). O método de reprodução assistida, no qual os gametas são captados e fecundados de forma artificial, tem se apresentado como escolha preferencial dessas mulheres e seus parceiros. A grande desvantagem desse método é a não seleção natural dos gametas, sobretudo dos espermatozoides, que deveriam passar pelas barreiras fisiológicas do trato reprodutivo feminino e depois realizar a fecundação do óvulo materno, permitindo, nesse processo, a perpetuação de uma prole saudável, com a redução de características físicas e genéticas desfavoráveis (BENAVIDES-LARA; BARBOZA-ARGÜELLO, 2019; MARTINI *et al.*, 2019).

Assim, este estudo tem como objetivo identificar as principais anomalias cardíacas associadas aos portadores de Síndrome de Down e sua prevalência nos últimos 10 anos em estudos nacionais e internacionais.

## 2 MÉTODO

Trata-se de uma pesquisa de revisão de literatura do tipo descritiva. Após a definição do tema, foi realizada uma busca de dados virtuais no *Scientific Electronic Library Online (Scielo)*, na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e na *United States National Library of Medicine (PubMed)*, publicados no período de 2010 a 2020, em língua portuguesa, inglesa e espanhola. Para isso, foram empregados termos padronizados pela literatura científica, utilizando as palavras cadastradas nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH), tais como: “prevalence”, “heart disease” e “down syndrome”, juntamente com os descritores booleanos OR, NOT e AND.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados com os descritores mencionados, em revistas indexadas e estudos observacionais, tais como estudos de casos, de coorte, de caso-controle e transversais. Ademais, os critérios classificatórios dos

estudos estabeleceram-se por meio da tabela do Quallis CAPES, conforme encontrado na Plataforma Sucupira, disponível em: <https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/>. A classificação foi por meio do Quallis dos periódicos, e as obras selecionadas foram classificadas de acordo com as seguintes estratificações: A1 e A2 (excelência internacional); B1 e B2 (relevância nacional); B3 e B4 (relevância intermediária). Para periódicos sem classificação no Quallis, foi considerado fator de impacto 0,8 ou maior.

Foram excluídos artigos fora do intervalo de tempo, cartas, teses, dissertações, monografias, manuais, resumos de congressos. Após leitura exploratória e seleção do material, principiou-se a leitura analítica, possibilitando a organização das ideias por ordem de importância e suas sintetizações, que visaram a fixação das ideias essenciais para a solução do problema da pesquisa.

As informações extraídas dos artigos selecionados se referiram aos seguintes itens: título do periódico e do artigo, ano e local. Além desses itens, foram observadas informações sobre as metodologias utilizadas, os resultados alcançados e as conclusões a que os autores chegaram. Com isso, foram selecionados 16 artigos

### **3 DESENVOLVIMENTO**

#### **3.1 EMBRIOLOGIA DO SISTEMA CARDIOVASCULAR**

De início, é de suma importância o destaque da embriologia básica para um perfeito entendimento da formação do sistema circulatório. Durante o século 20, o conhecimento dos eventos que ocorrem durante o desenvolvimento cardíaco foi obscurecido por descrições conflitantes, juntamente com o uso de terminologias notavelmente diferentes. A embriologia é o estudo do desenvolvimento pré-natal com a obstetrícia, a medicina perinatal, a pediatria e a anatomia clínica. Ela é responsável pelo conhecimento relativo ao início da vida humana e a mudanças que ocorrem durante o desenvolvimento pré-natal, ajudando no entendimento das causas de alterações na estrutura humana e esclarecendo questões anatômicas, que explicam como se desenvolvem as relações normais e anormais. O conhecimento que os médicos têm do desenvolvimento normal e das causas de anomalias é importante para dar ao embrião e ao feto maiores chances de se desenvolverem normalmente (MOORMAN *et al.*, 2003; MOORE; PERSUAD, 2013).

Na terceira semana já é possível notar o eixo primitivo, que formará o esqueleto axial e que virá a ser a coluna vertebral. Assim que a linha primitiva começa a produzir as células do epiblasto, forma-se o endoderma do embrião. Elas organizam para formar o

mesoderma embrionário. As vesículas celômicas surgem dando origem às cavidades do corpo, onde, nesse momento, ocorre a formação dos primeiros vasos sanguíneos na parede do saco vitelino, no qual o coração está sendo representado por um par de tubos cardíacos endoteliais, fundindo-se no final da terceira semana e formando os capilares na cavidade coronal, o que resultará, após várias divisões, no complexo sistema circulatório do corpo humano (MONTANARI, 2013; MOHAN; BOUKENS; CHRISTOFFELS, 2018; NASCIMENTO *et al.*, 2018).

Os dobramentos do coração são os responsáveis por reorientar as suas regiões. Entretanto, é fundamental particularizar os átrios e os ventrículos diante da formação das câmaras do coração. Tal individualização e divisão internamente dos átrios e dos ventrículos é comumente conhecida como septação cardíaca. Diante disso, com a septação do coração os átrios esquerdo e direito são desenvolvidos, da mesma forma que os ventrículos esquerdo e direito. É importante destacar que o processo de septação é moderadamente complexo e as câmaras realizam a septação concomitante. Todavia, com a finalidade de favorecer o entendimento divide-se a septação do coração em partes, sendo elas a septação atrioventricular; a septação interventricular; a septação interatrial; a septação atrioventricular, o qual ocorre no final da 4ª semana formando dois espessamentos nas paredes cardíacas, sendo conhecidos como coxins endocárdicos, onde um se encontra na parede dorsal e outro na ventral, e advêm na altura do posterior canal atrioventricular (NAZARI; MÜLLER, 2011).

Durante a 5ª semana os coxins endocárdicos alongam, encontram-se e fundem-se, dividindo o canal atrioventricular em canal direito e canal esquerdo. Em se tratando da septação interventricular, nota-se que ocorre a separação do ventrículo direito e esquerdo, sendo iniciado com um espessamento de células no assoalho do ventrículo primitivo, também conhecido como septo interventricular, o qual cresce em direção aos coxins endocárdicos. Ao final da 7ª semana os ventrículos direito e esquerdo já se encontram separados de forma completa. Na septação interatrial, o átrio primitivo inicia a sua divisão no final da 4ª semana, cujo objetivo é formar os átrios direito e esquerdo. A septação dos átrios começa pela formação de dois septos interatriais, o septo primário e o septo secundário (NAZARI; MÜLLER, 2011).

O septo primário cresce em forma de meia-lua a partir do teto do átrio primitivo, indo de encontro aos coxins endocárdicos dorsal e ventral, visto que também estão em processo de fusão. A princípio, o septo primário separa, de forma parcial, o átrio primitivo em átrio direito e esquerdo, observando uma abertura transitória entre os átrios, conhecida

como forame primário. Em consequência do crescimento do septo primário e de sua fusão com os coxins endocárdicos, o forame primário desaparece. Porém, antes do forame primário se fechar, ocorre a apoptose de células na região central do septo primário, resultando na formação de pequenas perfurações que conectam para ocorrer a formação do forame secundário. O septo secundário aumenta o tamanho a partir da parede ventrocranial do átrio primitivo, à direita do septo primário e forma uma separação inconclusa dos átrios direito e esquerdo, onde o espaço que perdura no septo secundário é denominado forame oval (NAZARI; MÜLLER, 2011).

### 3.2 ANORMALIDADES GENÉTICAS NA SÍNDROME DE DOWN

A SD apresenta três possíveis apresentações de cariótipo, por mecanismos distintos: trissomia livre, trissomia por translocação robertsoniana do cromossomo 21 e trissomia livre do cromossomo 21 através de mosaicismo. No primeiro mecanismo ocorre a não disjunção meiótica do cromossomo 21, ou seja, há a presença de um cromossomo inteiro ou parcial a mais. Na translocação robertsoniana, dois cromossomos acrocêntricos passam por deleção dos seus braços curtos e fusão dos braços longos, onde os cromossomos envolvidos são o 14, 22 e o próprio 21 (BINT *et al.*, 2011). No mosaicismo, há duas linhagens cromossômicas diferentes no mesmo indivíduo, o cariótipo geralmente 47, XX; +21/46, XX para o sexo feminino e 47, XY; +21/46, XY para o sexo masculino. Em todos os mecanismos anteriormente citados, o portador apresenta material genético extra, surgindo maior chance de genes promotores e respectivos correspondentes serem separados ou herdados em maior quantidade. O resultado é o desequilíbrio do controle desses genes e seus subprodutos (ABURAWI *et al.*, 2015).

### 3.3 PRINCIPAIS DEFEITOS CARDÍACOS

Grande parte das anomalias cardíacas são de origem multifatorial, estando sujeitas não apenas à genética, mas também a suas relações com o ambiente e com as ofertas nutricionais antes e durante o período gestacional (ABURAWI *et al.*, 2015).

As cardiopatias congênitas são subdivididas em dois grupos principais: no primeiro grupo estão as cardiopatias cianóticas e as acianóticas, as quais são capazes ou não de produzir cianose, enquanto no segundo grupo estão as cardiopatias cianogênicas e acianogênicas, possuindo relação com sopro e insuficiência cardíacas (GRANZOTTI *et al.* 1995, apud ATIK, 2011). As cardiopatias congênitas que possuem características acianogênicas são as mais comuns e normalmente não tão graves quanto as outras,

podendo citar a comunicação interatrial, a comunicação interventricular, a persistência do canal arterial (PCA) e o defeito no septo atrioventricular (DSAV). Além disso, dentre as cardiopatias cianogênicas, a que apresenta maior frequência é a Tetralogia de Fallot, afetando, aproximadamente, 50 a cada 100.000 crianças (SÁ, 2020).

O defeito total do septo atrioventricular possui evolução desfavorável, uma vez que apresenta sinais de insuficiência cardíaca depois da redução da resistência vascular pulmonar em recém-nascidos, de modo que estes apresentam instalação progressiva da doença vascular pulmonar em poucos meses. Diante disso, nota-se a exigência de realização de cirurgias precocemente, nos primeiros meses de vida da criança, quando se apresenta melhor prognóstico. Pode-se declarar, ainda, que esporadicamente identifica-se pacientes com defeito do septo atrioventricular apresentando reduzida repercussão clínica, evoluindo de forma assintomática ou pouco sintomática até a vida adulta. Nessa situação, o paciente não apresenta indicação de intervenção cirúrgica precoce. É válido ressaltar que tais pacientes requerem uma avaliação rigorosa e detalhada, cujo objetivo é conseguir estabelecer a conduta mais adequada, podendo ser expectante ou cirúrgica (ATIK; BARRETO; BINOTTO, 2019).

Além disso, a comunicação interventricular é um defeito que acomete o septo ventricular, ocasionando hiperfluxo pulmonar. De forma isolada, observa-se que esta é a má-formação cardíaca mais comum, representando aproximadamente 35% dos casos. É classificada segundo o local do defeito e sua associação com os padrões anatômicos determinados. Assim, tal classificação apresenta defeitos referentes ao septo membranoso, às valvas atrioventriculares, às valvas arteriais e à porção muscular septal. Em relação ao diagnóstico, observa-se que este pode ser determinado por meio de ecocardiografias. Porém em casos de dúvidas no diagnóstico ou se houver suspeita de hipertensão pulmonar, realiza-se o cateterismo (NEVES *et al.*, 2020).

Ademais, a Tetralogia de Fallot é a má-formação mais frequentemente apresentada em cardiopatias congênitas cianóticas, representando aproximadamente 10% de todas as cardiopatias congênitas. Caracteriza-se por quatro anormalidades fundamentais: o defeito do septo interventricular, o cavalgamento da aorta, a obstrução do efluxo sanguíneo do ventrículo direito e a hipertrofia ventricular direita. Opta-se, em geral, pela reparação definitiva das más-formações cardíacas no primeiro ano de vida, visto que a ausência do tratamento pode levar os pacientes a óbito nos primeiros anos. A correção das más-formações reduz consequências como a hipoxemia, a cianose, a policitemia e outros diversos elementos desfavoráveis. Dessa maneira, o manejo clínico

pode ser paliativo ou definitivo, a depender da necessidade do paciente, onde o tratamento farmacológico é realizado, sobretudo, com bloqueadores beta adrenérgicos, principalmente o propranolol, que reduz a contração e a obstrução do ventrículo direito, propiciando elevação do fluxo da artéria pulmonar (NEVES *et al.*, 2020).

### 3.4 OS DEFEITOS CARDÍACOS E A SOBREVIDA DOS PACIENTES

As cardiopatias congênitas afetam cerca de 0,8% dos recém-nascidos vivos, apresentando taxas de sobrevida de aproximadamente 86%, de acordo com dados internacionais (AVILA *et al.*, 2019).

Há cinco décadas, 70% das crianças com o diagnóstico de cardiopatia congênita possuíam um desfecho desfavorável, indo a óbito antes de alcançarem a idade adulta, uma vez que os procedimentos cirúrgicos e intervencionistas não eram tão disponíveis como atualmente. No entanto, esse cenário modificou-se, sobretudo nos países desenvolvidos, que se organizaram quanto aos cuidados a serem adotados desde a vida fetal à vida adulta, o que vem garantindo uma expectativa de vida de aproximadamente 85% aos recém-nascidos cardiopatas, desde que esses pacientes tenham um manejo adequado (SOARES, 2018).

No estudo de Knowles *et al.* (2012), observou-se que o risco de morte em recém-nascido com cardiopatia congênita foi duas vezes maior nos prematuros com baixo peso ao nascer e APGAR inferior a sete no primeiro minuto de vida. Dessa maneira, o autor afirma que o fato de a cirurgia cardíaca pediátrica não ser facilmente disponível aumenta a incidência de óbitos nos casos de cardiopatia congênita, evidenciando 81/100 mil nascidos vivos no Brasil.

Nota-se que outros países que possuem condições socioeconômicas similares às do Brasil têm uma taxa de incidência global de mortes por cardiopatia congênita de 20 a 30/100 mil nascimentos (KNOWLES *et al.*, 2012).

### 3.5 EPIDEMIOLOGIA DA SÍNDROME DE DOWN E DOENÇA CARDÍACA

A SD afeta um a cada 800 recém-nascidos no mundo. No Brasil, oito mil crianças nascem com SD anualmente, sendo a alteração genética mais diagnosticada em clínicas pediátricas (DONÁ *et al.*, 2015). A incidência de doenças cardíacas na SD é elevada no sexo feminino. Sendo assim, no que se refere ao defeito do septo atrioventricular, comprovou-se que o sexo feminino e a raça negra são duas vezes mais acometidos (LAL *et al.*, 2013).

Dessa forma, a SD está relacionada a diversos fenótipos patológicos. Diante disso, é a moléstia cromossômica mais comum, sendo responsável por 53% de todas as alterações cromossômicas reconhecidas. Em Portugal, nascem 100 a 120 crianças com trissomia 21 anualmente, cuja estimativa é a existência de 12 a 15 mil pessoas portadoras de SD em todo o país (DONÁ *et al.*, 2015).

Ademais, as doenças cardíacas estão entre os defeitos congênitos mais frequentes durante o nascimento, acometendo 8 a 10 crianças a cada 1.000 nascidos vivos. Assim, a prevalência da cardiopatia congênita em crianças diagnosticadas com SD é de 40 a 60%, e a mais comumente encontrada é o defeito do septo atrioventricular, porém há casos de comunicação interventricular, comunicação interatrial e Tetralogia de Fallot (DONÁ *et al.*, 2015).

A incidência e os tipos de doenças cardíacas em pacientes com SD variam entre a literatura e as características da população. Dessa maneira, aproximadamente 16 a 65% destes pacientes possuem doenças cardíacas, sendo que, na Europa e nos Estados Unidos da América, os defeitos do septo atrioventricular são os mais comumente apresentados, enquanto na Ásia os defeitos do septo ventricular são mais comuns (LAL *et al.*, 2013).

Portanto, a cardiopatia congênita representa as comorbidades mais predominantes, visto que aproximadamente 40 a 60% dos pacientes com SD estão relacionados à cardiopatia congênita, sendo esta a fundamental causa de mortalidade nos primeiros anos de vida (BARRIL *et al.*, 2017).

### 3.6 PRINCIPAIS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS DESCRITAS NA SÍNDROME DE DOWN

Visando conhecer as principais cardiopatias congênitas descritas em estudos nacionais e internacionais, foram analisados 16 artigos que atenderam aos critérios de inclusão do estudo. Os anos de pesquisa estipulados foram de 2010 a 2020, sendo que 2011 e 2017 foram os anos com maior quantidade de publicações. Os de menor índice de publicação foram os de 2010, 2015, 2018 e 2019. Após a leitura na íntegra de cada um dos artigos, preencheu-se um instrumento, elaborado pelo autor, contendo: distribuição dos estudos quanto ao título do artigo, autores, objetivo do trabalho e amostra do estudo. Diante disso, foram utilizados 16 artigos, obtendo a sua totalidade (APÊNDICE A) e (APÊNDICE B).

A SD possui como causa principal a trissomia do cromossomo 21, chegando a cerca de 95% dos casos. Sua prevalência ocorre em, aproximadamente, um a cada

setecentos a mil nascidos vivos. Os pacientes apresentam manifestações clínicas importantes, cita-se o atraso no desenvolvimento intelectual, como uma delas. Nota-se um fenótipo característico com mãos pequenas e dedos curtos, orelhas com baixa implantação, prega epicântica, fenda palpebral oblíqua, hipotonia e baixa estatura, existindo variabilidade significativa entre os pacientes. Da mesma forma, os pacientes com SD apresentam elevada incidência de diversas condições, incluindo os defeitos cardíacos congênitos (GEELHOED *et al.*, 2011).

Na Tabela 1 são apresentadas as principais cardiopatias descritas nos artigos pesquisados, onde o N refere-se à quantidade de artigos abordando as principais cardiopatias congênitas em pacientes com SD. Para o cálculo da porcentagem (%) foi realizado regra de três.

Tabela 1: Distribuição dos estudos quanto às principais cardiopatias congênitas na Síndrome de Down.

<b>Principais cardiopatias congênitas em pacientes com Síndrome de Down</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Defeito do septo atrioventricular	13	81,25
Tetralogia de Fallot	10	62,5
Defeito do septo ventricular	9	56,25
Defeito do septo atrial	8	50
Persistência do canal arterial	7	43,75

No estudo de Doná *et al.* (2015), trinta e um praticantes (66%) eram do gênero feminino e dezesseis (34%) do gênero masculino. Comparou-se os dados encontrados com os da literatura, observando maior presença de defeito do septo atrioventricular no gênero feminino, duas vezes mais do que no gênero masculino. Em contrapartida, no estudo de Geelhoed *et al.* (2011) e Bean *et al.* (2011), o gênero masculino era o mais predominante.

De acordo com Diógenes *et al.* (2017), as pacientes do sexo feminino com SD possuem maior chance de doença cardíaca congênita. A explicação para tal achado pode ser devido a uma potencial suscetibilidade de gênero para as diversas vias patogênicas de doença cardíaca congênita, como os defeitos do septo atrioventricular correlacionado às anomalias da matriz extracelular, dentre outras. Ademais, pacientes com SD do sexo masculino possuem maior probabilidade de óbitos antes do nascimento.

Geelhoed *et al.* (2011) enfatizam que os pacientes diagnosticados com SD apresentam, aproximadamente, prevalência de 40-60% para defeitos cardíacos congênitos, sendo comum apresentarem defeitos do septo atrioventricular e do septo ventricular. Contudo, no estudo de El-Gilany, Yahia e Wahba (2016), mais de um terço

das crianças com SD possuem doença cardíaca congênita com defeito do septo ventricular como tipo mais frequente.

Segundo Zahari *et al.* (2019), o defeito do septo ventricular foi o defeito cardíaco mais comumente encontrado. Entretanto, Al-Mendalawi (2016) observou uma elevada frequência de defeitos do septo atrioventricular, enquanto para Baraona *et al.* (2013), a SD possui associação a uma inferior probabilidade de doença arterial coronariana e à presença de arritmias. De acordo com o estudo de Morris *et al.* (2014), grande parte das anomalias cardíacas encontradas foram o defeito do septo atrial, defeito do septo ventricular, os defeitos do septo atrioventricular e a tetralogia de Fallot. 99% dos recém-nascidos apresentaram pelo menos uma dessas anomalias cardíacas. Ademais, os recém-nascidos do gênero feminino diagnosticados com SD possuíam maior propensão a ter uma anomalia cardíaca quando comparados aos bebês do gênero masculino, além de apresentarem menos probabilidade de possuírem uma anomalia não cardíaca.

Kim *et al.* (2014), apresentaram 394 recém-nascidos com SD, onde 224 (56,9%) manifestaram um defeito cardíaco congênito, sendo o mais comumente o defeito do septo atrial, respondendo por 30,5% da SD, seguido pelo defeito do septo ventricular (19,3%), persistência do canal arterial (17,5%) e defeito do septo atrioventricular (9,4%). Para Miller *et al.* (2010), os recém-nascidos com defeitos do septo atrioventricular e com SD apresentaram diversos tipos de alteração morfofisiológicas não cardíacas graves em comparação a crianças sem a síndrome. Os recém-nascidos que possuíam defeitos do septo atrioventricular, mas que não apresentavam a SD, manifestaram defeitos de lateralidade (23,0%), malformações musculoesqueléticas (13,0%), defeitos renais (11,2%), digestivos (6,8%), respiratórios (6,2%), dentre outros. Contudo, foi possível observar a prevalência dos defeitos do septo atrioventricular com a SD de 1,9 a cada 10.000 nascidos vivos.

Stoll *et al.* (2015) relataram que, de todos os pacientes com diagnóstico de SD, 261 (36%) não possuíam grandes anomalias associadas e 467 (64%) possuíam pelo menos uma anomalia, ressaltando que os tipos mais comuns foram anomalias cardíacas, com 323 casos, sendo que 44% destes eram de pessoas com SD. A alteração morfofisiológica cardíaca mais frequente foi o defeito do septo atrioventricular, sendo registrado em 30% dos casos com SD com cardiopatias congênicas, seguido por defeito do septo atrial (25%), defeito do septo ventricular (22%), persistência do canal arterial (5%), coarctação de aorta (5%), tetralogia de Fallot (3%) e outra doença cardíaca congênita (9%).

No estudo de Tan *et al.* (2013), sete pacientes apresentavam tetralogia de Fallot juntamente a um defeito do septo atrioventricular, totalizando 25% de todos os pacientes. Além disso, 10,4% dos pacientes que possuíam defeito do septo atrioventricular apresentaram tetralogia de Fallot. O mesmo estudo expôs que o defeito do septo ventricular era a lesão mais frequentemente apresentada (39,2%), acompanhado por persistência do canal arterial (34,3%), pela comunicação interatrial (23,4%), pelo defeito do septo atrioventricular (15,6%) e pela tetralogia de Fallot (7,3%). Em contrapartida, a literatura mostra que o defeito atrioventricular foi amplamente aceito como o tipo mais comum de defeito cardíaco congênito na trissomia 21, corroborando com o estudo de Tan *et al.* (2013), em que foram observados elevados níveis (25,0%) de crianças com SD e tetralogia de Fallot, apresentando um defeito do septo atrioventricular associado.

Com base no estudo de Morlando *et al.*, realizado em 2017, no Reino Unido, é possível verificar que a taxa de trissomia do cromossomo 21 em fetos com defeitos do septo atrioventricular esteve estável desde os anos 90. Os autores investigaram os nascidos vivos diagnosticados com SD. Dessa forma, concluíram que a taxa de trissomia 21 em recém-nascidos com defeitos do septo atrioventricular durante o segundo trimestre é estável em cerca de 40%.

Ekure *et al.* (2018) observaram que a idade materna média de crianças com SD possuiu significância superior do que a de crianças sem SD, onde 47,3% das mães apresentavam idade superior ou igual a 35 anos, enquanto em apenas 10,7% de casos de SD a mãe possuía idade inferior a 25 anos. A média de idade dos casos de doença cardíaca congênita com SD foram de 17,6 + 30,2 meses vs. 30,8 + 45,2 anos em casos de doença cardíaca congênita sem SD.

Segundo El-Gilany, Yahia e Wahba (2016), é importante mencionar que se deve evitar o tabagismo materno passivo e casamentos de consanguíneos. Deve-se ainda realizar a suplementação de ácido fólico materno, pois pode auxiliar para uma diminuição de doença cardíaca congênita em crianças com diagnóstico de SD. Ademais, nota-se que a triagem pré-natal durante a gestação pode ser valiosa na previsão precoce de doença cardíaca congênita em pacientes com SD. Ademais, há outros fatores de risco que devem ser avaliados, tais como os fatores genéticos.

A suplementação de ácido fólico nas gestantes é utilizada a fim de minimizar a chance de defeitos de tubos neurais e os riscos de defeitos cardíacos congênitos, entre outros defeitos no nascimento. Os pacientes com SD possuem risco elevado de defeitos

cardíacos congênitos, sendo observado um metabolismo anormal do folato. De acordo com a literatura, a ausência de suplementação de ácido fólico materno apresentou maior frequência entre crianças com SD com defeitos do septo atrioventricular ou defeitos do septo atrial, quando comparadas às crianças com SD sem qualquer defeito cardíaco. Além disso, os padrões de associação diferem por raça ou etnia e sexo, sugerindo que a falta de suplementação de ácido fólico, nas gestantes, possui associação direta aos defeitos septais em bebês com SD (BEAN *et al.*, 2011).

Por fim, Bergström *et al.* (2016) afirmam que, pensando no pior cenário, a mudança no fenótipo pode ser resultado de abortos de fetos com SD, porém também pode ser em razão da conscientização das gestantes em realizar o pré-natal frequentemente, apresentando melhorias gerais durante esse período e reduzindo os defeitos cardíacos congênitos.

#### 4 CONCLUSÃO

As evidências das pesquisas sobre as principais cardiopatias congênitas na SD ainda são limitadas quando concernentes à relação dessa síndrome com a cardiopatia. É importante ressaltar que a cardiopatia congênita mais comum, evidenciada na literatura, foi o defeito do septo atrioventricular, seguido por tetralogia de Fallot, defeito do septo ventricular, defeito do septo atrial e a persistência do canal arterial, em que pacientes do sexo feminino diagnosticados com SD apresentam maiores chances de desenvolverem doença cardíaca congênita. Porém, os pacientes do sexo masculino apresentam maiores chances de óbitos antes do nascimento.

Ao abordar o tipo mais comum de defeito cardíaco congênito na trissomia 21, é possível observar achados afirmando a presença do defeito do septo atrioventricular associado à tetralogia de Fallot. Em suma, é importante abordar as principais cardiopatias congênitas em pacientes com SD, a fim de colaborar para o conhecimento dos profissionais da saúde, porém são necessários mais avanços e estudos sobre este tema.

## REFERÊNCIAS

ABURAWI, E. H.; ABURAWI, H. E.; BAGNALL, K. M.; BHUIYAN, Z. A. Molecular insight into heart development and congenital heart disease: An update review from the Arab countries. **Trends in cardiovascular medicine**, v. 25, n. 4, p. 291-301, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1050173814002126>. Acesso em: 10 ago. 2021.

AL-MENDALAWI, M. D. The spectrum of congenital heart diseases in down syndrome: A retrospective study from Northwest Saudi Arabia. **Saudi Medical Journal**, v. 37, n. 11, p. 1294, 2016. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/db62/80d2e6c837acfb2125fd7cf601d138bbcc11.pdf>. Acesso em: 2 out. 2021.

ATIK, E.; BARRETO, A. C.; BINOTTO, M. A. Caso 2/2019-Defeito Total do Septo Atrioventricular, com Síndrome de Down, sem Hipertensão Pulmonar e em Evolução Natural com 33 Anos de Idade. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 112, n. 3, p. 319-320, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/4RCSsjvDMFy74pYGjNHx5Yn/?lang=pt>. Acesso em: 10 set. 2020.

AVILA, W. S.; RIBEIRO, V. M.; ROSSI, E. G.; BINOTTO, M. A.; BORTOLOTTI, M. R.; TESTA, C *et al.* Gravidez em Portadoras de Cardiopatias Congênitas Complexas: Um Constante Desafio. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 113, n. 6, p. 1062-1069, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/3xrxCFKRF7zw8ftSzhNcwgv/?lang=pt>. Acesso em: 4 out. 2020.

AZEKA, E.; JATENE, M. B.; JATENE, I. B.; HOROWITZ, E. S. K.; BRANCO, K. C.; SOUZA, J. D *et al.* I Diretriz de insuficiência cardíaca (IC) e transplante cardíaco, no feto, na criança e em adultos com cardiopatia congênita, da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 103, p. 1-126, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/9nqmYdxLSvW4mZP6L4cDq3f/?lang=pt>. Acesso em: 9 out. 2020.

BARAONA, F.; GURVITZ, M.; LANDZBERG, M. J.; OPOTOWSKY, A. R. Hospitalizations and mortality in the United States for adults with Down syndrome and congenital heart disease. **The American Journal of Cardiology**, v. 111, n. 7, p. 1046-1051, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002914912025696>. Acesso em: 3 out. 2021.

BARRIL, N.; LANÇA, P. M.; CAVALLARI, G.; NACARATO JUNIOR, L. A.; NOSSE, Y. T. Cardiopatia e hipotireoidismo em crianças com Síndrome de Down. **CuidArte, Enfermagem**, v. 11, n. 1, p. 38-41, 2017. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1027728>. Acesso em: 12 set. 2020.

BEAN, L. J. H.; ALLEN, E. G.; TINKER, S. W.; HOLLIS, N. D.; LOCKE, A. E.; DRUSCHEL, C. *et al.* Lack of maternal folic acid supplementation is associated with

heart defects in Down syndrome: a report from the National Down Syndrome Project. **Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology**, v. 91, n. 10, p. 885-893, 2011. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bdra.22848>. Acesso em: 12 out. 2021.

BENAVIDES-LARA, A.; BARBOZA-ARGÜELLO, M. P. Prevalencia al nacimiento de síndrome de Down, según edad materna en Costa Rica, 1996-2016. **Acta Médica Costarricense**, v. 61, n. 4, p. 177-182, 2019. Disponível em: [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-60022019000400177](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022019000400177) Acesso em: 4 ago. 2020.

BERGSTRÖM, S.; CARR, H.; PETERSSON, G.; STEPHANSSON, O.; BONAMY, A. K. E.; DAHLSTRÖM, A *et al.* Trends in congenital heart defects in infants with Down syndrome. **Pediatrics**, v. 138, n. 1, 2016. Disponível em: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/138/1/e20160123/52598/Trends-in-Congenital-Heart-Defects-in-Infants-With?redirectedFrom=fulltext>. Acesso em: 12 out. 2021.

BINT, S. M.; MACKIE OGILVIE, C.; FLINTER, F. A.; KHALAF, Y; SCRIVEN. P.N. Meiotic segregation of Robertsonian translocations ascertained in cleavage-stage embryos implications for preimplantation genetic diagnosis. **Human Reproduction**, v. 26, n. 6, p. 1575-1584, 2011. Disponível em: <https://academic.oup.com/humrep/article/26/6/1575/2914679?login=true>. Acesso em: 6 out. 2020.

CROTI, U. A.; MATTOS, S. S.; JR PINTO, V. C.; AIELLO, V. D.; MOREIRA, V. M. **Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular Pediátrica**. 2ed. São Paulo: Roca, 2012, p. 1240.

DIOGENES, T. C. P.; MOURATO, F. A.; LIMA FILHO, J. L. de; MATTOS, S. da S. Gender differences in the prevalence of congenital heart disease in Down's syndrome: a brief meta-analysis. **BMC Medical Genetics**, v. 18, n. 1, p. 1-5, 2017. Disponível em: <https://bmcmmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12881-017-0475-7>. Acesso em: 12 set. 2021.

DONÁ, T. C. K.; LAWIN, B.; MATURANA, S. C.; FELCAR, J. M. Características e prevalência de cardiopatias congênitas em crianças com Síndrome de Down Submetidas à cirurgia cardíaca em um Hospital na Região Norte do Paraná. **Revista Equilíbrio Corporal e Saúde**, v. 7, n. 1, 2015. Disponível em: <https://revista.pgskroton.com/index.php/reces/article/view/3143>, Acesso em: 7 set. 2020.

DUFFNER, P. K. Clinical report-health supervision for children with Down syndrome. **Pediatrics**, v. 128, n. 6, p. 1212-1212, 2011.

DUTRA, A. **Semiologia Pediátrica**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2010, p. 464.

EKURE, E. N.; KALU, N.; SOKUNBI, O. J.; KRUSZKA, P.; OLUSEGUN-JOSEPH, A. D.; IKEBUDU, D *et al.* Clinical epidemiology of congenital heart disease in Nigerian children, 2012–2017. **Birth defects research**, v. 110, n. 16, p. 1233-1240, 2018.

Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bdr2.1361>. Acesso em: 10 out. 2021.

EL-GILANY, Abdel-Hady; YAHIA, S.; WAHBA, Y. Prevalence of congenital heart diseases in children with Down syndrome in Mansoura, Egypt: a retrospective descriptive study. **Annals of Saudi Medicine**, v. 37, n. 5, p. 386-392, 2017. Disponível em: <https://www.annsaudimed.net/doi/full/10.5144/0256-4947.2017.386>. Acesso em: 19 set. 2021.

GEELHOED, E. A.; BEBBINGTON, A.; BOWER, C.; DESHPANDE, A.; LEONARD, H. Direct health care costs of children and adolescents with Down syndrome. **The Journal of Pediatrics**, v. 159, n. 4, p. 541-545, 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022347611005968> Acesso em: 12 set. 2021.

GRANZOTTI, J. A.; PANETO, I. L. do C.; AMARAL, F. T. V.; NUNES, M. A. Incidência de cardiopatias congênitas na Síndrome de Down. **Jornal de Pediatria**, Rio Janeiro, v. 71, n. 1, p. 28-30, 1995. Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Joao-Granzotti/publication/216006104\\_Incidence\\_of\\_congenital\\_heart\\_defects\\_in\\_Down\\_syndrome/links/53d92e8e0cf2a19eee83c0e3/Incidence-of-congenital-heart-defects-in-Down-syndrome.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Joao-Granzotti/publication/216006104_Incidence_of_congenital_heart_defects_in_Down_syndrome/links/53d92e8e0cf2a19eee83c0e3/Incidence-of-congenital-heart-defects-in-Down-syndrome.pdf). Acesso em: 28 out. 2020.

JOZIASSE, I. C.; SMITH, K. A.; CHOCRON, S.; VAN DINTHER, M.; GURYEV, V.; VAN DE SMAGT, J. J. et al. ALK2 mutation in a patient with Down's syndrome and a congenital heart defect. **European Journal of Human Genetics**, v. 19, n. 4, p. 389-393, 2011. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ejhg2010224>. Acesso em: 18 out. 2021.

KIM, Min-A.; LEE, Y. S.; YEE, N. H.; CHOI, J. S.; CHOI, J. Y.; SEO, K. Prevalence of congenital heart defects associated with Down syndrome in Korea. **Journal of Korean Medical Science**, v. 29, n. 11, p. 1544-1549, 2014. Disponível em: <https://synapse.koreamed.org/articles/1022424>, Acesso em: 26 out. 2021.

KLOESEL, B.; DINARDO, J. A.; BODY, S. C. Cardiac embryology and molecular mechanisms of congenital heart disease—A primer for anesthesiologists. **Anesthesia and Analgesia**, v. 123, n. 3, p. 551, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4996372/>. Acesso em: 13 set. 2020.

KNOWLES, R. L.; BULL, C.; WREN, C.; DEZATEUX, C. Mortality with congenital heart defects in England and Wales, 1959–2009: exploring technological change through period and birth cohort analysis. **Archives of Disease in Childhood**, v. 97, n. 10, p. 861–5, 2012. Disponível em: <https://adc.bmj.com/content/97/10/861.short>. Acesso em: 30 set. 2020.

LAL, P. S.; CHAVAN, B.; DEVENDRAN, V. R.; VARGHESE, R.; MURMU, U. C.; KUMAR, R. S. Surgical outcome of congenital heart disease in Down's syndrome. **Asian Cardiovascular and Thoracic Annals**, v. 21, n. 2, p. 166-169, 2013.

LIU, S.; JOSEPH, K. S.; LISONKOVA, S.; ROULEAU, J.; VAN DEN HOF, M.; SAUVE, R.; KRAMER, M. S. Association between maternal chronic conditions and congenital heart defects: a population-based cohort study. **Circulation**, v. 128, n. 6, p. 583-589, 2013. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001054>. Acesso em: 1 nov. 2020.

LOPES, S. A. V. do A.; GUIMARÃES, I. C. B.; COSTA, S. F. de O.; ACOSTA, A. X.; SANDES, K. A.; MENDES, C. M. C. Mortality for critical congenital heart diseases and associated risk factors in newborns. A cohort study. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 111, n. 5, p. 666-673, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/4zbVV8MP3jDWT9JTgq5zFXH/abstract/?lang=en>. Acesso em: 22 set. 2020.

MARCDANTE, K. J.; KLIEGMAN, R. **Nelson Essentials of Pediatrics**. 8<sup>a</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2018, p.840.

MARTINI, J.; BIDONDO, M. P.; DUARTE, S.; LIASCOVICH, R.; BARBERO, P.; GROISMAN, B. Prevalencia del síndrome de Down al nacimiento en Argentina. **Salud colectiva**, v. 15, n. 29, p. e1863, 2019. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/scol/2019.v15/e1863/es/>. Acesso em: 12 nov. 2020.

MILLER, A.; SIFFEL, C.; LU, C.; RIEHLE-COLARUSSO, T.; FRÍAS, J. L.; CORREA, A. Long-term survival of infants with atrioventricular septal defects. **The Journal of Pediatrics**, v. 156, n. 6, p. 994-1000, 2010.

MOHAN, R. A.; BOUKENS, B. J.; CHRISTOFFELS, V. M. Developmental origin of the cardiac conduction system: insight from lineage tracing. **Pediatric cardiology**, v. 39, n. 6, p. 1107-1114, 2018. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00246-018-1906-8>. Acesso em: 12 nov. 2020.

MONTANARI, T. **Embriologia – Texto, atlas e roteiro de aulas práticas**. Porto Alegre, 2013. Disponível em: <https://bit.ly/33FSa5X>. Acesso em: 21 jan. 2021.

MOORE, K. L.; PERSUAD, T.V.N. **Embriologia Clínica**. Editora Elsevier. 8<sup>a</sup> Edição – Tradução para o Português. São Paulo. 2013.

MOREIRA, L. M. A.; EL-HANI, C. N.; GUSMÃO, F. A.F. A síndrome de Down e sua patogênese: considerações sobre o determinismo genético. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, n. 2, p. 96-99, 2000. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-44462000000200011&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462000000200011&lng=pt&tlng=pt). Acesso em: 10 set. 2020.

MORLANDO, M.; Bhide, A.; FAMILIARI, A.; KHALIL, A.; MORALES-ROSELLÓ, J.; PAPAGEORGHIU, A. T.; CARVALHO, J. S. The association between prenatal atrioventricular septal defects and chromosomal abnormalities. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 208, p. 31-35, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301211516309952>. Acesso em: 14 nov. 2021.

MORRIS, J. K.; GARNE, E.; WELLESLEY, D.; ADDOR, M. C.; ARRIOLA, L.; BARISIC, I. *et al.* Major congenital anomalies in babies born with Down syndrome: A EUROCAT population-based registry study. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 164, n. 12, p. 2979-2986, 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajmg.a.36780>. Acesso em: 14 nov. 2021.

NASCIMENTO, B. R.; BRANT, L. C. C.; OLIVEIRA, G. M. M. D.; MALACHIAS, M. V. B.; REIS, G. M. A.; TEIXEIRA, R. A. *et al.* Epidemiologia das doenças cardiovasculares em países de Língua Portuguesa: dados do "Global Burden of Disease", 1990 a 2016. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 110, n. 6, p. 500-511, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/kRLBQhC7fDSzqYy3HxR9LNn/?lang=pt&stop=previous&format=html> Acesso em: 29 out. 2020.

NAZARI, E. M.; MÜLLER, Y. M. R. **Embriologia Humana**. 170 f. Florianópolis: BIOLOGIA/EAD/UFSC, 2011. Disponível em: <https://uab.ufsc.br/biologia/files/2020/08/Embriologia-Humana.pdf>. Acesso em: 15 dez. 2021.

NEVES, R. A. M. da S.; FELICIONI, F.; RIBEIRO, R. de S.; AFONSO, A. C. B.; SOUZA, N. B de. Cardiopatias Congênitas: manifestações clínicas e tratamento. **Revista Científica Online**, v. 12, n. 1, p. 2020. Disponível em: [http://www.atenas.edu.br/uniatenas/assets/files/magazines/CARDIOPATIAS\\_CONGENITAS\\_manifestacoes\\_clinicas\\_e\\_tratamento.pdf](http://www.atenas.edu.br/uniatenas/assets/files/magazines/CARDIOPATIAS_CONGENITAS_manifestacoes_clinicas_e_tratamento.pdf). Acesso em: 24 set. 2020.

PEDRA, S. R. F. F.; ZIELINSKY, P.; BINOTTO, C. N.; MARTINS, C. N.; FONSECA, E. S. V. B.; GUIMARÃES, I. C. B.; *et al.* Diretriz Brasileira de Cardiologia Fetal - 2019. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 112, n. 5, p. 600-648, 2019. Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20190075>. Acesso em: 10 set. 2020.

RODRIGUES Y. T.; RODRIGUES P. P. B. **Semiologia Pediátrica**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009, p. 394.

SÁ, E.; SILVA, A.; NINA, R.; OLIVEIRA, A. O perfil de crianças com cardiopatias congênitas submetidas à cirurgia cardíaca em um Centro Universitário Do Nordeste. **Revista Inspirar Movimento e Saúde**, v. 20, n. 1, p. 1-17, 2020. Disponível em: [https://web.p.ebscohost.com/abstract?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=2175537X&AN=143434429&h=GXIA%2bj0orFcjpNQxLbxAUq9D%2b%2fFvJ8hTf8tOnhYS%2bZVfU%2bKS7zlYmLQuFounoSnldjHCzu9vY7AH2zRZ2YX4vw%3d%3d&crl=c&resultNs=AdminWebAuth&resultLocal=ErrCrlNotAuth&crlhas\\_hurl=login.aspx%3fdirect%3dtrue%26profile%3dehost%26scope%3dsite%26authtype%3dcrawler%26jrnl%3d2175537X%26AN%3d143434429](https://web.p.ebscohost.com/abstract?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=2175537X&AN=143434429&h=GXIA%2bj0orFcjpNQxLbxAUq9D%2b%2fFvJ8hTf8tOnhYS%2bZVfU%2bKS7zlYmLQuFounoSnldjHCzu9vY7AH2zRZ2YX4vw%3d%3d&crl=c&resultNs=AdminWebAuth&resultLocal=ErrCrlNotAuth&crlhas_hurl=login.aspx%3fdirect%3dtrue%26profile%3dehost%26scope%3dsite%26authtype%3dcrawler%26jrnl%3d2175537X%26AN%3d143434429). Acesso em: 14 set. 2021.

SBP. Sociedade Brasileira de Pediatria. **Tratado de Pediatria**. 4 ed. Barueri, SP. Editora Manole, 2017, p. 1251. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520455869/>. Acesso em: 10 set. 2020.

SOARES, A. M. Mortalidade para Cardiopatias Congênitas e Fatores de Risco Associados em Recém-Nascidos. Um Estudo de Coorte. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 111, n. 5, p. 674-5, 2018.

STOLL, C.; DOTT, B.; ALEMBIK, Y.; Roth M.P. Associated congenital anomalies among cases with Down syndrome. **European Journal of Medical Genetics**, v. 58, n. 12, p. 674–680, 2015. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1769721215300410>. Acesso em: 10 set. 2020.

TAN, M.; XU, C.; SIM, S. K. R.; SEOW, A. L. H.; TAN, T. H.; QUEK, S.C. Types and distribution of congenital heart defects associated with trisomy 21 in Singapore. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 49, n. 3, p. 223-227, 2013. Disponível em:

ZAHARI, N.; BAH, M. N. M.; RAZAK, H. A.; THONG, M. K. Ten-year trend in prevalence and outcome of Down syndrome with congenital heart disease in a middle-income country. **European Journal of Pediatrics**, v. 178, n. 8, p. 1267-1274, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-019-03403-x>. Acesso em: 20 set. 2021.