



Jornal de Pediatria

ISSN: 0021-7557

assessoria@jped.com.br

Sociedade Brasileira de Pediatria
Brasil

Bernardo Wicher, Ivonne; Gonçalves de Oliveira Ribeiro, Maria Ângela; Barbieri Marmo, Denise; da Silva Santos, Camila Isabel; Dalbo Contrera Toro, Adyleia Aparecida; Teixeira Mendes, Roberto; de Brito Lira Cielo, Flávia Maria; Dirceu Ribeiro, José

Avaliação espirométrica e da hiper-responsividade brônquica de crianças e adolescentes com asma atópica persistente moderada submetidos a natação

Jornal de Pediatria, vol. 86, núm. 5, septiembre-octubre, 2010, pp. 384-390

Sociedade Brasileira de Pediatria

Porto Alegre, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=399738179006>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal

Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

Prevalence of congenital heart defects in patients with Down syndrome in the municipality of Pelotas, Brazil

Prevalência de cardiopatias congênicas em portadores da síndrome de Down na cidade de Pelotas (RS)

Luciana T. Vilas Boas¹, Elaine P. Albernaz², Rafaéla Gonçalves Costa³

Resumo

Objetivo: Determinar a prevalência de cardiopatias congênicas em portadores da síndrome de Down na cidade de Pelotas (RS), descrevendo os tipos mais frequentes e avaliando os fatores associados.

Métodos: Estudo transversal que incluiu crianças portadoras de síndrome de Down nascidas e residentes em Pelotas no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2005. Os dados foram obtidos através de entrevistas realizadas nos domicílios dos pacientes, com as mães ou seus familiares legais. Para o estudo dos fatores relacionados à presença de cardiopatia congênita, foram realizadas análises univariada e bivariada.

Resultados: Foram entrevistadas 47 mães de pacientes com síndrome de Down, sendo que 22 (46,8%) pacientes apresentavam diagnóstico de cardiopatia congênita. Destes, 28% receberam avaliação cardiológica precoce, antes dos 3 meses de vida. A cardiopatia mais frequente foi a comunicação interatrial (17%); o defeito do septo atrioventricular ocorreu em cinco pacientes. A análise bivariada entre o desfecho presença de cardiopatia congênita e os fatores preditores idade materna, idade paterna, cor dos pais e da criança, presença de outras malformações e sexo da criança mostraram que as associações não foram estatisticamente significativas.

Conclusões: As prevalências de síndrome de Down e de cardiopatia congênita em nossa região apresentam-se semelhantes às encontradas por outros autores, ressaltando-se a importância da suspeita diagnóstica e do encaminhamento precoce por parte dos pediatras para avaliação cardiológica. Destaca-se também o baixo número de pacientes que realizaram cariótipo. Além disso, o número de malformações associadas foi inferior ao encontrado por outros autores.

J Pediatr (Rio J). 2009;85(5):403-407: Síndrome de Down, cardiopatia congênita, prevalência.

Abstract

Objective: To determine the prevalence of congenital heart defects in patients with Down syndrome in the municipality of Pelotas, Brazil, describing the most frequent types and assessing the associated factors.

Methods: Cross-sectional study including children with Down syndrome who were born and lived in Pelotas from January 2000 to December 2005. Data were collected by means of home interviews with mothers or guardians. Univariate and bivariate analyses were carried out to analyze the factors related to congenital heart defect.

Results: Forty-seven mothers of patients with Down syndrome were interviewed. Twenty-two (46.8%) of the patients had a diagnosis of congenital heart defect. Of them, 28% had early cardiac evaluation before 3 months of life. The most frequent heart defect was interatrial communication (17%); atrioventricular septal defect affected five patients. Bivariate analysis between the outcome congenital heart defect and the predicting factors maternal age, paternal age, parents' and child's skin color, presence of other malformations and child's sex showed that the associations were not statistically significant.

Conclusions: The prevalence of Down syndrome and congenital heart defects in our region is similar to the rates found by other authors; therefore, we highlight the importance of diagnostic suspicion and early referral by pediatricians to cardiac evaluation. Another relevant aspect is the small number of patients who underwent karyotype testing. In addition, the number of associated malformations was lower than that found by other authors.

J Pediatr (Rio J). 2009;85(5):403-407: Down syndrome, congenital heart defect, prevalence.

1. Mestranda, Saúde e Comportamento, Universidade Católica de Pelotas (UCPel), Pelotas, RS.
2. Doutora, Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), Pelotas, RS. Professora adjunta, Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, UCPel, Pelotas, RS.
3. Acadêmica de Medicina, UCPel, Pelotas, RS.

Este trabalho foi desenvolvido no Centro de Ciências da Vida e da Saúde, Universidade Católica de Pelotas (UCPel), Pelotas, RS.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Vilas Boas LT, Albernaz EP, Costa RG. Prevalence of congenital heart defects in patients with Down syndrome in the municipality of Pelotas, Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(5):403-407.

Artigo submetido em 08.05.09, aceito em 01.07.09.

doi:10.2223/JPED.1934

Introdução

Nos últimos anos, a síndrome de Down tem recebido especial atenção, principalmente pelo fato de ser a anomalia cromossômica mais comum entre os neonatos^{1,2}. Sua incidência na população geral é de aproximadamente 1 em 600 até 1.000 nascimentos, mas ela pode variar conforme a idade materna. Em mães com idade superior a 45 anos³, a síndrome pode chegar a ocorrer em 1 em cada 30 nascimentos.

O diagnóstico é feito basicamente pelo fenótipo do paciente, sendo confirmado posteriormente pelo cariótipo. Aproximadamente 95% dos portadores da síndrome de Down apresentam trissomia primária; os demais têm a forma de translocação (5%) ou mosaico (2 a 3%)⁴, sendo o risco de recorrência de 1% na população geral^{1,2}.

A grande maioria dos pacientes terá hipotonia generalizada e retardo no desenvolvimento neuropsicomotor. É provável que inúmeras malformações possam se fazer presentes, isoladas ou associadas com alterações da tireoide, alterações gastrointestinais, ósseas, oculares e hematológicas⁵.

Embora muitas das malformações citadas possam definir o curso clínico dessas crianças, as cardiopatias congênitas são as condições que influenciam diretamente tanto o prognóstico quanto a sobrevida dos pacientes⁶, sendo a maior causa de morbidade e mortalidade nos primeiros 2 anos de vida⁷⁻⁹. Freeman et al., em um estudo de base populacional, procuraram observar a relação entre presença de cardiopatia congênita e idade materna, mas não encontraram associação entre as duas variáveis¹⁰.

Sabe-se que a prevalência de anomalias cardíacas congênitas em pacientes com síndrome de Down é de 40 a 50%^{7,8}. Dos pacientes que apresentam cardiopatia congênita, metade manifesta defeito no septo atrioventricular (DSAV), que raramente ocorre como uma cardiopatia isolada (2,8%)^{7,9}. Em um estudo de 10 anos de revisão de DSAV, foi observada alta mortalidade quando relacionado à síndrome de Down¹¹.

Além do DSAV, a comunicação interatrial (CIA), a comunicação interventricular (CIV) e a persistência do canal arterial (PCA) são frequentes na síndrome de Down. Essas patologias são associadas a menores índices de mortalidade e menores complicações⁷. Existe uma grande divergência na literatura quanto à cardiopatia de maior prevalência na síndrome de Down: alguns autores citam o DSAV^{7,11-13}, enquanto outros mencionam a CIV¹⁴.

Em estudo realizado no Brasil, Granzotti et al. observaram a presença de um número significativo de crianças com tetralogia de Fallot, doença pouco comum na síndrome de Down². Já outros estudos apresentam baixa incidência dessa doença nos referidos pacientes^{9,10}.

Nos últimos anos, observou-se significativa melhora na expectativa de vida de pacientes com síndrome de Down que apresentam cardiopatia, seja pelo diagnóstico precoce, seja pelos tratamentos cirúrgicos efetivos. Sem dúvida, isso exige um melhor preparo clínico dos profissionais que cuidam dessas crianças e um adequado suporte do sistema de saúde¹⁰.

Na literatura, há citações indicando uma alta taxa de mortalidade no primeiro ano de vida desses pacientes¹⁵.

Calderon-Colmenero et al., em um estudo retrospectivo, demonstraram a importância de um diagnóstico clínico precoce e posterior correção cirúrgica¹⁶: quando corrigidos cirurgicamente e precocemente, os pacientes apresentavam melhor sobrevida em relação aos que não haviam realizado correção cirúrgica^{9,11,16}.

Dados da literatura comprovam que os portadores da síndrome de Down podem apresentar anomalias pulmonares estruturais precoces (alterações de microvasculatura pulmonar¹⁷) seguidas de hipertensão pulmonar. Em vigência de cardiopatia congênita com fluxo sanguíneo da esquerda para a direita, haveria maior fluxo intrapulmonar, com piora da hipertensão, evoluindo para hipertensão pulmonar permanente (síndrome de Eisenmenger), situação esta irreversível e incompatível com a vida^{18,19}.

Quanto aos fatores de risco associados à mortalidade, vários estudos determinaram as cardiopatias congênitas como os mais prevalentes, seguidas pelas anomalias do trato digestivo e pela leucemia^{8,9,20}. Sabe-se que, quanto mais tardiamente ocorrer a indicação cirúrgica da cardiopatia congênita, pior será o prognóstico da criança²¹⁻²³.

No Brasil, observa-se escassez de dados relacionados às cardiopatias congênitas dos pacientes com síndrome de Down^{8,24}, situação esta de alta prevalência, visto que vários pacientes consultam tardiamente, muitas vezes impossibilitando a realização de correção cirúrgica e, consequentemente, aumentando morbidade e mortalidade^{7,15,25,26}.

O objetivo deste estudo foi identificar a prevalência das cardiopatias congênitas em pacientes com síndrome de Down na cidade de Pelotas (RS), descrevendo os tipos mais frequentes e relatando os fatores associados.

Métodos

Estudo transversal no qual os pacientes foram identificados através do banco de dados de pacientes nascidos com malformações congênitas na cidade de Pelotas, através do registro de ecocardiogramas de clínicas cardiológicas, do registro dos pacientes atendidos nos ambulatórios de cardiologia pediátrica da Universidade Federal de Pelotas e do Hospital Beneficência Portuguesa de Pelotas e, ainda, através dos registros dos seguintes centros e associações que atendem crianças com necessidades especiais: Centro de Reabilitação de Pelotas (CERENEPE), Sistema de Informação de Nascidos Vivos (SINASC), Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) e Associação dos Familiares e Amigos do Down (AFAD). Essas foram as fontes de dados pesquisadas na cidade de Pelotas.

A amostra foi estimada com base no número de nascimentos ocorridos na cidade de Pelotas: cerca de 4.800 nascimentos/ano, sendo aproximadamente oito pacientes/ano, num total de 48 (0,1-0,2%) crianças com síndrome de Down. Na amostra, foram contemplados todos os pacientes portadores de síndrome de Down nascidos e residentes em Pelotas no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2005, diagnosticados clinicamente ou com resultado de cariótipo positivo para síndrome de Down. Foram considerados pacientes portadores de cardiopatia congênita todos aqueles

que possuíam ecocardiograma ou descrição cirúrgica de cardiopatia congênita, definindo o diagnóstico.

A coleta de dados foi realizada através de questionário estruturado, pré-codificado, aplicado às mães em visita domiciliar, entre janeiro de 2006 e janeiro de 2007. Efetuou-se o controle de qualidade através de um pré-teste dos questionários, de um manual de instruções, de uma revisão dos questionários, bem como através de revisitas a uma amostra aleatória de 10% da população, com aplicação de um questionário sintetizado para avaliar a qualidade e veracidade dos dados coletados.

Foi realizada dupla digitação no programa Epi-Info versão 6.02. O Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para Windows versão 10.0 foi utilizado para analisar os dados. Foram feitos o cálculo das frequências das variáveis e a análise bivariada entre o desfecho (cardiopatia congênita) e os fatores preditores (sexo, cor, renda familiar, escolaridade). Foram consideradas como estatisticamente significativas as associações com valores de $p < 0,05$.

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de Pelotas e da Universidade Católica de Pelotas. As mães assinaram um termo de consentimento pós-informado para a realização das entrevistas. Pacientes sem investigação cardiológica foram encaminhados ao Ambulatório de Cardiopediatria da Universidade Federal de Pelotas para serem avaliados, sem ônus aos familiares.

Resultados

Foram entrevistadas 47 mães/familiares de crianças portadoras de síndrome de Down nascidas e residentes em Pelotas. Dessas, 48,9% eram do sexo masculino e 87,2% da cor branca. Quanto à cor dos pais, 82,5% eram brancos. A distribuição da amostra conforme características socioeconômicas e demográficas encontra-se na Tabela 1. A maioria dos pais tinha 5 ou mais anos de escolaridade e renda familiar menor ou igual a três salários mínimos. Em relação à idade materna na gestação do paciente, pôde-se observar que 49% tinham mais que 35 anos; já quanto à idade paterna, observou-se que a maioria (57,4%) tinha idade superior a 40 anos. A maioria das mães era multipara (87,2%).

A Tabela 2 mostra as características da amostra quanto ao diagnóstico da síndrome e de cardiopatias. É possível observar que 49% das crianças não realizaram o cariótipo. Nos pacientes que tinham cariótipo, a trissomia do cromossomo 21 foi a alteração mais frequente (40,4%). Outras malformações não-cardíacas associadas estavam presentes em oito pacientes (17%), como refluxo gastroesofágico, hipotireoidismo, sindatilia, hipoplasia renal, entre outras.

A idade para avaliação de cardiopatia congênita mostrou-se precoce, pois 63,8% dos pacientes foram avaliados nos primeiros 6 meses de idade, sendo que a maioria realizou ecocardiograma (93,6%). Observou-se também que todos os pacientes possuíam pelo menos uma avaliação cardiológica em algum momento da vida.

O diagnóstico de cardiopatia congênita maior esteve presente em 46,8% da amostra (22 pacientes), da seguinte

forma: 36,3% dos pacientes apresentaram DSAV, 36,3% apresentaram CIA e 27,4% apresentaram outras cardiopatias (CIV e PCA). O DSAV ocorreu em oito pacientes (36,3%), sendo cinco com DSAV total e três com DSAV parcial. Sete pacientes não lembravam o resultado do exame e três não realizaram o ecocardiograma.

Somente 2,1% dos pacientes tiveram diagnóstico pré-natal de síndrome de Down. Em 83% dos casos, o pediatra foi responsável por solicitar a avaliação cardiológica, e 14,9% haviam sido submetidos a correção cirúrgica até o momento da coleta dos dados.

Três pacientes que não haviam feito ecocardiograma foram encaminhados para sua realização; apenas um compareceu, apresentando resultado normal.

Foi realizada análise bivariada entre o desfecho presença de cardiopatia congênita e os seguintes fatores preditores: idade materna (≤ 35 anos e > 35 anos), idade paterna (≤ 35 anos e > 35 anos), cor dos pais e da criança, presença de outras malformações e sexo da criança. Nenhuma das associações foi estatisticamente significativa.

Tabela 1 - Distribuição da amostra conforme características socioeconômicas, demográficas e reprodutivas (n = 47)

Variável	n	%
Renda familiar (salários mínimos)		
> 6	10	21,3
3,1-6	5	10,6
1,1-3	22	46,8
≤ 1	10	21,3
Escolaridade materna (anos)		
≥ 12	5	10,6
9-11	12	25,5
5-8	23	48,9
0-4	7	14,9
Escolaridade paterna (anos)		
≥ 12	7	14,9
9-11	9	19,1
5-8	21	44,7
0-4	7	14,9
Ignorada	3	6,4
Idade da mãe na gestação (anos)		
≤ 30	10	21,3
31-35	14	29,8
36-40	13	27,7
≥ 41	10	21,3
Idade do pai (anos)		
≤ 30	2	4,3
31-35	2	4,3
36-40	15	31,9
≥ 41	27	57,4
Ignorada	1	2,1
Paridade		
Primiparidade	6	12,8
Multiparidade	41	87,2
Total	47	100

Tabela 2 - Cardiopatias congênitas nas crianças com síndrome de Down (n = 47)

Variável	n	%
Diagnóstico pré-natal de síndrome de Down		
Sim	1	2,1
Não	46	97,9
Resultado do cariótipo		
Trissomia	19	40,4
Mosaicismo	1	2,1
Ignorado	4	8,5
Não realizou	23	48,9
Malformações associadas (não-cardíacas)		
Presentes	8	17,0
Ausentes	39	83,0
Idade ao diagnóstico (meses)		
0-6	30	63,8
7-12	10	21,3
13-18	2	4,3
≥ 19	5	10,6
Ecocardiograma		
Realizado	44	93,6
Não realizado	3	6,4
Cardiopatias congênitas		
Ausente/forame oval/hipertensão pulmonar	15	31,9
Presente	22	46,8
Ignorado	10	21,3
Total	47	100

Discussão

Comparando os dados do presente estudo com a literatura¹⁻⁴, constatou-se uma prevalência semelhante quanto à presença de síndrome de Down na população (8%) e à prevalência de cardiopatia congênita nesses pacientes (46,8%). Das cardiopatias congênitas conhecidas, encontrou-se alta prevalência de CIA (36,3%) e DSAV (36,3%); não houve nenhum caso de tetralogia de Fallot, embora esta tenha sido citada por outros autores⁵.

Sabe-se que, ao nascimento, todas as crianças com síndrome de Down deveriam passar por uma avaliação cardíaca, devido à alta prevalência de associação com malformações cardíacas, que aumentam a mortalidade no primeiro ano de vida^{5,7}. No presente estudo, destaca-se o fato de que a grande maioria dos pacientes realizou um ecocardiograma (93,6%), indicando a realização de uma avaliação cardíaca adequada e precoce; a idade ao diagnóstico, na maioria dos pacientes, foi inferior a 12 meses de vida (85,1%).

O diagnóstico clínico precoce e a posterior correção cirúrgica são extremamente importantes, a fim de evitar uma evolução desfavorável do ponto de vista pulmonar, com desenvolvimento de hipertensão pulmonar precoce⁸⁻¹². Neste estudo, observou-se um bom preparo dos profissionais que cuidam desses pacientes, em sua maioria pediatras: a maioria dos pacientes foi submetido a investigação e diagnóstico no primeiro ano de vida.

As idades materna e paterna eram avançadas na maioria dos pacientes, sendo que cerca de metade das mães e 89% dos pais tinham idade superior a 35 anos na gestação. A relação entre idade materna e a ocorrência da anomalia cromossômica já é bastante conhecida. Entretanto, a idade dos pais não influenciou a ocorrência de cardiopatia congênita, resultado semelhante ao encontrado em outros estudos^{8,11,22}.

Observou-se uma baixa frequência de realização de cariótipo na amostra: cerca de 50% dos pacientes não foram submetidos ao exame, apesar de ele ter papel confirmatório no diagnóstico da síndrome de Down. Tal achado provavelmente se explique pelo fato de haver grande dificuldade, em nosso meio, para a realização do exame, talvez pelo alto custo. Deve-se ressaltar também a prevalência de malformações não-cardíacas associadas (17%), que foi inferior no presente estudo em comparação ao encontrado por outros autores^{5,8,11}. Esses resultados, apesar de serem bem menos frequentes que os defeitos cardíacos, também merecem atenção.

Alguns autores salientam a importância de um diagnóstico cardiológico precoce para uma boa evolução cirúrgica do paciente. Nesse sentido, cabe ressaltar a importância da realização da ecocardiografia fetal com o objetivo de diagnosticar precocemente as diversas cardiopatias congênitas, inclusive levantando a suspeita de síndrome de Down e programando seu nascimento de forma mais adequada^{12,16,26}.

Os resultados deste trabalho devem ser vistos com reserva, pois, apesar de a amostra estudada ter contemplado todos os pacientes com síndrome de Down nascidos em Pelotas no período proposto pelo estudo, seu tamanho foi pequeno. Entretanto, devido à quase inexistência de dados nacionais e à relevância do tema, a alta prevalência de cardiopatia encontrada na amostra, assim como os achados consistentes com outros estudos, mostram a importância de um acompanhamento e investigação minuciosos nos pacientes portadores de síndrome de Down.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Dr. Gilberto Garcias pelo fornecimento da listagem dos pacientes portadores de síndrome de Down incluídos em seu estudo sobre malformações congênitas e às acadêmicas Rafaéla Gonçalves Costa, Priscila Poncelét, Natália Barros, Mariana Frederes e Marina Estrela pela colaboração na coleta dos dados da pesquisa.

Referências

1. Ferencz C, Neil CA, Boughman JA, Rubin JD, Brenner JI, Perry LW. *Congenital cardiovascular malformations associated with chromosome abnormalities: an epidemiologic study*. J Pediatr. 1989;114:79-86.
2. Granzotti JA, Paneto IL, Amaral FT, Nunes MA. Incidência de cardiopatias congênitas na Síndrome de Down. J Pediatr (Rio J). 1995;71:28-30.
3. Down JL. Observations on an ethnic classification of idiots. Clinical Lecture Reports. 1866;3:259-62.
4. Jones KL. Smith's recognizable patterns of human malformations. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 1997.

5. Beherman RE, Vaughan VC. Nelson textbook of pediatrics. 13th ed. Philadelphia, PA: WB Sanders; 1987.
6. Fabia J, Drolette M. Life tables up to age 10 for mongols with and without congenital heart defects. J Ment Defic Res. 1970;14:235-42.
7. Mikkelsen M, Poulsen H, Nielsen KG. Incidence, survival, and mortality in Down syndrome in Denmark. Am J Genet Suppl. 1990;7:75-8.
8. Rodríguez LH, Reyes JN. Cardiopatías congénitas en el síndrome de Down. Bol Med Hosp Infant Mex. 1984;41:622-5.
9. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Study of Down syndrome in 238,942 consecutive births. Ann Genet. 1998;41:44-51.
10. Freeman SB, Taft LF, Dooley KJ, Allran K, Sherman SL, Hassold TJ, et al. Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. Am J Med Genet. 1998;80:213-7.
11. Hayes C, Johnson Z, Thornton L, Fogarty J, Lyons R, O'Connor M, et al. Ten-year survival of Down syndrome births. Int J Epidemiol. 1997;26:822-9.
12. Torfs CP, Christianson RE. Anomalies in Down syndrome individuals in a large population-based registry. Am J Med Genet. 1998;77:431-8.
13. Pinto FF, Nunes L, Ferraz F, Sampayo F. Down's syndrome: different distribution of congenital disease between the sexes. Int J Cardiol. 1990;27:175-8.
14. Laursen HB. Congenital heart disease in Down's syndrome. Br Heart J. 1976;38:32-8.
15. Dunlop KA, Mulholland HC, Casey FA, Craig B, Gladstone DJ. A ten year review of atrioventricular septal defects. Cardiol Young. 2004;14:15-23.
16. Calderon-Colmenero J, Flores A, Ramirez S, Patino-Bahena E, Zabal C, Garcia-Montes JA, et al. Results of surgical treatment of congenital heart defects in children with Down's syndrome. Arch Cardiol Mex. 2004;74:39-44.
17. Chi TPL, Krovetz J. The pulmonary vascular bed in children with Down syndrome. J Pediatr. 1975;86:533-8.
18. Shaher RM, Farina MA, Porter IH, Bishop M. Clinical aspects of congenital heart disease in mongolism. Am J Cardiol. 1972;29:497-503.
19. Leonard S, Bower C, Petterson B, Leonard H. Survival of infants born with Down's syndrome: 1980-96. Paediatr Perinat Epidemiol. 2000;14:163-71.
20. Källén B, Mastroiacovo P, Robert E. Major congenital malformations in Down syndrome. Am J Med Genet. 1996;65:160-6.
21. Boy R, Neto JG, Vargas FR, Fontana C, Almeida JC, Llerena Jr J. Síndrome de Down - análise clínica, citogenética e epidemiológica de 165 casos. J Pediatr (Rio J). 1995;71:88-92.
22. Lejeune JM, Gautier M, Turpin R. Etudes des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. C R Hebd Seances Acad Sci. 1959;248:602-3.
23. Polani PE, Briggs JH, Ford CE, Clarke CM, Berg JM. A mongol girl with 46 chromosomes. Lancet. 1960;1:721-4.
24. Clarke CM, Edwards JH, Smallpeice V. 21-Trissomy/normal mosaicism in an intelligent child with some mongoloid characteristic. Lancet. 1961;1:1028-30.
25. Pueschel SM. Clinical aspects of Down syndrome from infancy to adulthood. Am J Med Genet Suppl. 1990;7:52-6.
26. Tandon R, Edwards JE. Cardiac malformations associated with Down's syndrome. Circulation. 1973;47:1349-55.

Correspondência:

Luciana Thomaz Vilas Boas
Av. Dom Joaquim, 1491/401, Três Vendas
CEP 96020-260 - Pelotas, RS
Tel.: (53) 3283.6085, (53) 8114.8894
Fax: (53) 3222.1667
E-mail: ltvb@terra.com.br