

Síndrome de Down: Uma Revisão

Rubiana Aparecida Corrêa¹ Elenice Stroparo²

Resumo

A Síndrome de Down (SD) é uma doença multi-sintomática causada por uma anomalia genética que altera o número de cópias do cromossomo 21. A manifestação da doença ocorre muito cedo no desenvolvimento embrionário decorrente da expressão em triplicata dos genes presentes nesse cromossomo. Presume-se que sua incidência é de 1 para cada 800 nati-vivos. A compreensão da natureza da doença e de suas implicações na vida dos portadores se faz cada vez mais necessária uma vez que movimentos políticos e sociais de inclusão social para essas pessoas vem ganhando força no Brasil. Os avanços alcançados pela ciência em conjunto com iniciativas populares para esclarecimento da população a respeito da SD tem contribuído significativamente para a melhora da qualidade de vida e longevidade das pessoas com SD, visto que sua expectativa de vida vem aumentando notavelmente nos últimos anos. Neste artigo, foram abordadas as características físicas, as causas, a natureza genética da SD, e os novos estudos na área, como: métodos de diagnóstico pré-natal, terapias e tratamentos em desenvolvimento.

Palavras-chave: Síndrome de Down. Saúde de Down. Diagnóstico Pré-natal.

Abstract

Down Syndrome (DS) is a multi-symptomatic disease caused by a genetic abnormality that changes the number of copies on chromosome 21. The manifestation of the disease occurs very early in embryonic development due to the triplicate expression of these genes present in this chromosome. It is assumed that its incidence is 1 for every 800 births. Understanding the nature of the disease and its implications in the life of the patients become necessary since political and social movements for social inclusion has been gaining strength in Brazil. The progress made by science in conjunction with popular initiatives to clarify the population about the SD has contributed significantly to the improvement of quality of life and longevity of people with Down syndrome, since their life expectancy has been increasing in recent years. In this article, the physical characteristics have been addressed, the causes, the genetic nature of SD and the new studies in the area, such as: prenatal diagnostic methods, therapies and treatments under development.

Keywords: Down Syndrome. Down Health. Prenatal diagnosis.

Introdução

A Síndrome de Down (SD) foi primeiramente descrita pelo médico britânico John Landgon Down em 1866, mas a existência de um cromossomo 21 a mais nos portadores de SD só foi descoberta quase 100 anos mais tarde pelo geneticista Jérôme Lejeune em 1958. Inicialmente notou-se que as características faciais dos pacientes com SD eram muito semelhantes às feições dos povos nativos da Mongólia, como face achatada, olhos bem espaçados e testa ampla. Por este motivo os portadores da doença eram muitas vezes cognominados como mongoloides pela sociedade da época (Siqueira et al., 2006).

¹ Acadêmica do Curso de Bacharelado em Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR).

² Farmacêutica Bioquímica, Profa. Dra. Adjunta do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR).

O material genético de um ser humano normal é composto por 46 cromossomos, sendo um par sexual e 22 pares autossômicos, cuja representação cariotípica é 46,XX para mulheres e 46,XY para homens. Qualquer alteração, numérica ou estrutural, nesse conjunto diploide pode provocar danos ou até mesmo impedir o desenvolvimento embrionário normal.

No caso da SD as células apresentam um cromossomo 21 a mais em seu conjunto diploide. Essa anomalia cromossômica leva a uma expressão gênica irregular durante o desenvolvimento embrionário, provocando inúmeras alterações no organismo do indivíduo. Por consequência, o indivíduo gerado sob essas circunstâncias apresenta sinais de carência intelectual, dificuldade de fala, baixa coordenação motora e diversas outras condições. Os primeiros sinais e sintomas são vistos logo no início da gestação, a partir da 11ª semana, onde é verificado por meio de ultrassonografia translucência nucal aumentada e o osso nasal diminuído (Siqueira et al., 2006).

A trissomia do cromossomo 21 acontece devido a uma erro durante a formação dos gametas que darão origem a um novo indivíduo. Durante a gametogênese pode ocorrer uma distribuição desigual de cromossomos, onde o gameta recém formado fica com o material genético desbalanceado com um cromossomo extra. A união de um gameta desbalanceado com um gameta normal dá origem a um embrião com a trissomia parcial do cromossomo 21.

A trissomia parcial é a forma da doença mais frequente dentre todas, ocorrendo em média em 95% dos casos, sendo 90% provenientes da meiose materna e apenas 5% da meiose paterna (Moreira et al., 2000). Em casos mais raros, a trissomia pode ocorrer apenas em parte das células do indivíduo, caracterizando o mosaicismo genético, onde uma fração das células é normal e a outra não. O mosaicismo corresponde a apenas 2% dos casos e ocorre pela não-disjunção durante a mitose de algumas células do embrião (Nussbaum, 2002).

Uma terceira forma para a progressão da doença é quando o terceiro 21 é herdado apenas por estar fusionado a um outro cromossomo, fenômeno conhecido como translocação robertsoniana. A nova célula recebe um conjunto haploide de cada gameta, ficando ao total com 46 cromossomos, mas recebe um cromossomo 21 extra por ele estar ligado a outro, sendo geralmente associado aos cromossomos 14, 21 ou 22, fenômeno que ocorre com os cromossomos acrocêntricos (Ferreira, 2014).

Dentre todas as doenças que se originam de alterações genéticas, a SD é a mais frequente na população. Estima-se que a cada 800 crianças nascidas vivas, uma seja Down. A maior incidência de casos é observada em mulheres de idade avançada, acima de 35 anos de idade. Estudos comprovaram que há uma relação diretamente proporcional entre o avanço da idade materna a probabilidade de erros genéticos durante a formação dos gametas e conseqüentemente durante o desenvolvimento embrionário, podendo resultar em alterações fisiológicas, malformações e abortos espontâneos (Siqueira et al., 2006).

2 Metodologia

Este trabalho consiste em uma revisão de literatura sobre a Síndrome de Down. Os artigos dos anos de 1999 a 2014 foram pesquisados nas seguintes bases de dados: Pubmed, Science Direct, utilizando as seguintes descrições: Alteração cromossômica do 21, portadores de síndrome de Down, síndrome de Down, trissomia do 21, translocação robertsoniana, Idade materna avançada e mongolismo.

3 Discussão

3.1 Incidência

A maior incidência em filhos de mulheres com 35 anos ou mais (tabela 1). Não há uma causa que seja específica para a presença de um cromossomo extra, alguns fatores podem aumentar chance do desenvolvimento da síndrome, como a idade materna, exposição a radiações, infecções ou predisposição genética. Acredita-se que as mulheres com idade mais avançadas tem mais chance de ter filhos com trissomia devido ao envelhecimento dos óvulos à medida que também envelhecem (Pereira & Costa, 1999).

Tabela 1: Incidência de idade materna avançada.

Idade Materna	Ocorrência da Síndrome de Down
15 - 29 anos	1/500
30 -34 anos	1/800
35 - 39 anos	1/270
40 - 44 anos	1/100
> de 45 anos	1/50

Nota: As anormalidades hereditárias resultam de alterações gênicas ou cromossômicas. Autor: Gustavo Barboza, 2013.

3.2 Características

Existe uma enorme variação entre as características dos portadores da SD, as principais e as que mais aparecem são: Deficiência intelectual apresentando um grande grau de retardo mental, hipotonia muscular com seus músculos frouxos ou moles, com isso o bebê possui uma grande dificuldade para andar, rolar, levantar, e também pela aceitação de alimentos sólidos, devido ao baixo tônus muscular dos músculos da boca, em geral toda musculatura apresenta-se com baixo tônus (Griffiths et al., 2006).

Com bases nos dados de Griffiths et al., (2006), outros fatores acometem esses indivíduos, como problemas cardíacos de mal formação ventricular, pregas epicânticas (olhos inclinados para

cima, aparência oriental, por isso a comparação com os povos da Mongólia), manchas claras na íris dos olhos (chamada de manchas ou pontilhados de Brushfield, mais frequentes em crianças de olhos azuis), problemas oculares; e no céu da boca por ser profundo, boca pequena, língua grande e sulcada; atraso no crescimento dentário; orelhas pequenas e com dobras nas pontas, com localização abaixo inferior a cabeça; pode ocorrer perda da audição; pode apresentar tamanho cefálico menor do que o normal; pescoços mais curtos, com dobras de pele frouxa na região posterior do pescoço.

Outros sinais clínicos apresentam-se como baixa estatura e peso elevado, tornando o indivíduo mais susceptível ao desenvolvimento de obesidade. Ainda, pode-se observar nas mãos apenas uma prega palmar, e também possuir clinodactilia (o quinto dedo das mãos pode curvar-se levemente para dentro); Nos dedos dos pés pode existir um espaço entre o primeiro e o segundo dedo, que é chamado de sulco profundo. No tórax pode apresentar um tanto afunilado, sendo o esterno é achatado. A pele pode ser mais sensível tendo reação exacerbada a agentes pouco nocivos. Os cabelos na maior parte são lisos e finos. Sendo que nos recém nascidos as características mais apresentáveis são a hipotonia muscular baixa, fissuras palpebrais oblíquas e orelhas pequenas (Griffiths et al., 2006).

Outros problemas que podem ser apresentados pelos portadores são os distúrbios tireoidianos, envelhecimento precoce, mais suscetibilidade às leucemias e a alteração na coluna cervical (instabilidade atlanto-axial) (Mancini, 2003).

Pessoas com SD tem quase 100% de chances de apresentar alterações cerebrais características da Doença de Alzheimer a partir dos 40 anos de idade. A uma perda degenerativa de regiões cerebrais caracterizando perdas cognitivas superiores, iniciando por perda de memória constante. Contudo, nem todos desenvolvem os sintomas do mal de Alzheimer (Matos et al., 2007).

Crianças com SD tem mais propensão a apresentar desordens hematológicas, como alterações mieloproliferativas e Leucemia mielóide aguda (LMA), do que uma criança normal. Pode levar a alteração no sistema hematopoiético, a mielodisplasia transitória na infância, a macrocitose eritrocitária em crianças com Down (Correa & Silva, 2011).

3.3 Sexualidade

Algumas pessoas com SD possuem vida sexual normal, devido a maturidade e adequação familiar, entretanto, é comum possuírem dificuldade para lidar com a sexualidade, pois a família acaba priorizando outros fatores e o indivíduo acaba tendo dificuldades na comunicação e na compreensão social, dificultando o seu desenvolvimento (Moreira & Gusmão, 2002).

Conforme estudos de Moreira & Gusmão (2002), a educação social deveria ser considerada parte do processo de educação para crianças e adolescentes com SD, sendo um aspecto de autoestima e valores morais para cada ser humano.

Os pais tratam os filhos com SD num comportamento infantil, pois teme assumir as consequências de um relacionamento sexual que pode resultar numa gravidez com risco de reincidência da síndrome, isso faz com que o indivíduo com SD, não tenha atitudes harmoniosas sobre seus desejos sexuais com os pais e profissionais (Castelão et al., 2014).

3.4 Exames Laboratoriais

No período gestacional a ultrassonografia revela algumas alterações, como a translucência nucal aumentada e diminuição do osso nasal (Bischoff et al., 2002).

Os exames mais utilizados para esse tipo de acometimento requer a realização de procedimentos com riscos abortivos de 1%, como por exemplo a biópsia de vilosidades coriônicas, amniocentese e cordocentese. Hoje em dia surgem várias pesquisas de exames que auxiliam no diagnóstico que são mais simples e com nulas chances de serem abortivas, como por exemplo a utilização de material fetal isolado no sangue periférico materno. A criação de técnicas que permitem a identificação e o isolamento de células fetais intactas e de DNA fetal livre no sangue materno, tem auxiliado no diagnóstico precoce das anormalidades cromossômicas (Bischoff, 2005).

As células fetais já aparecem na corrente sanguínea materna na 6^o semana de gestação. O exame é realizado pela técnica de separação magnética das células de linfócitos, eritrócitos e de trofoblastos, e separação por carga de fluxo, o diagnóstico é usado a hibridização fluorescente *in situ* (FISH) (Figura 1) ou por PCR. Esse método usa sondas fluorescentes para observar genes ou sequências de DNA em cromossomos. É usado para mostrar um excesso de cópias de um gene e sequências que estão em falta (deleções) ou se moveram (translocação). Usam sondas com corantes fluorescentes de cores diferentes para cada cromossomo facilitando sua identificação (Bischoff, 2005).

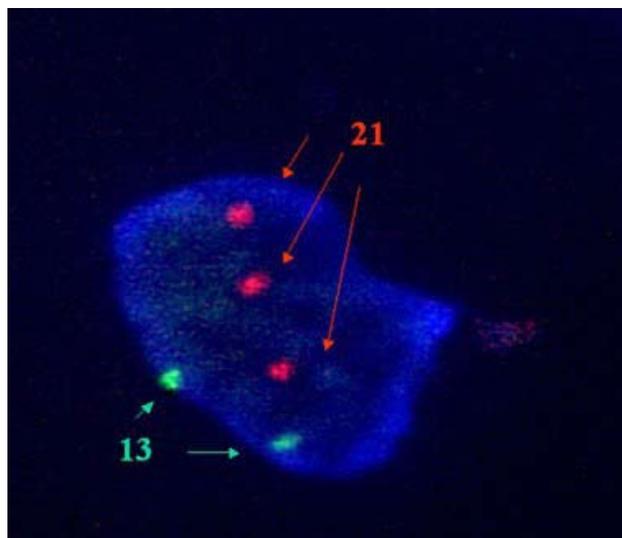


Figura 1 - Método de FISH - Mostrando os cromossomos 13 em verde e o 21 em vermelho, com a trissomia do 21. Fonte: Estratificação de risco para síndrome de Down. Fleury, 2008.

O procedimento de amniocentese consiste na coleta de líquido amniótico. Com auxílio de uma seringa inserida no útero da gestante a partir da 16ª semana de gestação, o líquido amniótico é coletado para análise citogenética. As vilosidades coriônicas são coletadas entre 9ª a 11ª semanas de gestação inserindo um tubo delgado através da vagina e retirando um pequeno fragmento do tecido da placenta o qual segue para análise citogenética. O resultado mostra os cromossomos e se há algum tipo de alteração ou trissomias (Gundersen, 2007).

Com bases nos dados de Gundersen (2007), para a confirmação de qual forma o Recém-nascido com SD está relacionado, pode ser realizado uma coleta de sangue periférico para análise de citogenética, e tentar descobrir se há possíveis chances dos pais serem algum portador da translocação robertsoniana e auxiliar nas próximas gestações.

A realização do exame de cariotipagem é essencial para cada suspeita e dúvida que o médico possa ter. O cariótipo é considerado identidade genética do ser humano. Este exame emprega-se em organizar os cromossomos em pares, alinhados pelo centrômero, de acordo com o tamanho, posição do centrômero e padrão de exibição de bandas. A coloração de bandeamento revela bandas intrínsecas que são específicas para cada cromossomo (Batista et al., 2012).

3.5 técnica do Bandejamento G

O bandeamento G é a mais utilizada para obtenção de cariótipos das mais variadas espécies, e pela ação da enzima tripsina com a coloração de Giemsa (GTG) (Batista et al., 2012). Inicia-se com coleta de 3 a 5 mL de sangue periférico em uma seringa heparinizada. A cultura é feita de amostras de sangue total, ou dos linfócitos; As células são colocadas em meio de cultivo enriquecido com soro fetal bovino, penicilina e estreptomicina para garantir condições assépticas, e fitohemaglutinina e agente mitogénico para induzir o crescimento de linfócitos T. Logo após é incubado em 37°C com 5% de CO₂, durante 3 dias. Para bloquear as células em metáfase é adicionado colchicina no meio de cultivo. A colchicina impede a formação do fuso acromático e cessa o ciclo celular em metáfase, com espalhamento dos cromossomos pelo núcleo e contração gradual dos cromossomos. A colchicina atua durante 20 minutos em estufa a 37°C. Logo, após a centrifugação, o sobrenadante é descartado e adicionado um soluto hipotônico (KCl) que provocará a lise da membrana plasmática dos linfócitos, resultando em uma suspensão nuclear que auxilia ainda mais no espalhamento dos cromossomos. Logo após a centrifugação é adicionado o fixador de ácido acético:metanol à 9% para a fixação celular. São realizadas várias lavagens com o fixador para remover os restos celulares. Na última lavagem uma quantidade adequada de fixador permanece na suspensão para então, colocado por gota em lâmina para realização da coloração. Em seguida, se coloca ser gotejados em lâmina de vidro com a pipeta pasteur, com uma determinação de altura para o melhor espalhamento dos cromossomos. Neste momento, é importante que os cromossomos fiquem separados para melhor análise. A coloração mais utilizada é a Giemsa que permite visualizar constrição centromérica, e identificar os grupos e cromossomos diferentes. As



lâminas são deixadas para secar em estufa a 90° durante uma hora, quando é posta na enzima tripsina. Em seguida a lâmina é passada novamente na coloração Giemsa, eles apresentam-se um padrão de cromossomos com bandas claras e escuras. Apartir daí, são análises em micrômetros para obtenção de diagnósticos. Essa técnica de bandeamento G é a mais utilizada nos laboratórios pois seu método é simples (Rodrigues, 2014).

3.6 Cariótipos



FIGURA 2: Cariótipo normal masculino (46, XY) FONTE: Lâminoteca de um laboratório de análise genética do Paraná, 2015.

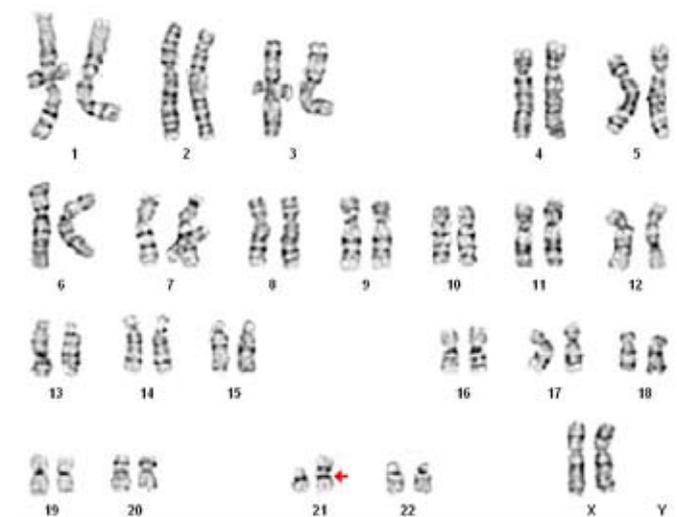


FIGURA 3: Cariótipo alterado masculino (47, XY, +21) FONTE: Lâminoteca de um laboratório de análise genética do Paraná, 2015.



FIGURA 4: Cariótipo alterado masculino (45, XY, der(14;21) (q10;q10) FONTE: Lâminoteca de um laboratório de análise genética do Paraná, 2015.



FIGURA 5: Cariótipo alterado feminino (46, XX, +21, der(21;21) (q10;q10) FONTE: Lâminoteca de um laboratório de análise genética do Paraná, 2015.

3.7 Expectativa de Vida

Indivíduos com SD apresentam aumento na expectativa de vida graças à prevenção, cuidados e avanços da ciência. No Brasil, alcançou-se a expectativa de vida de 55 anos já em 2000, sendo que em 1991 era de apenas 35 anos. Tudo se deve a uma dependência e promoção de vida, desde crianças, como a estimulação precoce, à respeitar seus limites, dando mais responsabilidades (Moreira et al., 2000).

Conforme dados de Rosa et al., (2014), a inexperiência dos pais por enfrentar os pré-conceitos e julgamentos pela sociedades pode dificultar o comprometimento intelectual e assim, reduzir as capacidades funcionais e cognitivas do indivíduo, levando-o para uma baixa qualidade de vida no envelhecimento. A preocupação dos pais por não saber se há profissionais adequados e preparados para cuidar de seus filhos, faz com que o indivíduo tenha baixa qualidade de vida, geralmente um bom desempenho social.

3.8 Preconceito

O indivíduo com Down sofre preconceito já bem no início de vida, quando começa a ser visto pelos colegas da escola com um olhar de discriminação, excluindo-os das tarefas da escola com amigos e brincadeiras. O preconceito afasta as crianças com SD de ir frequentar os parques, escolas, creches, lanchonetes, igrejas, restaurantes, transportes, entre outros (Saad, 2003).

Baseando em Saad (2003), nota-se que o preconceito é visto pela sociedade por pessoas mal informadas. Muitas pessoas desinformadas confundem deficiência mental com doença mental.

As pessoas com SD têm seus direitos básicos desrespeitados, muitas pessoas não sabem o que é a SD e muitas vezes chamam de doença, porém, não buscam informação para poder entender. Essas pessoas podem trabalhar com carteira assinada, votar, estudar, ter conta bancaria, namorar, casar, ou seja, ter uma vida normal como qualquer outra pessoa (Carvalho, 2015).

3.9 Aprendizagem

Na aprendizagem a criança com SD tem um processo lento se comparada às crianças normais. Este fato tem início desde o sugar o leite materno, engolir, sustentar a cabeça, sentar, andar devido a sua hipotonia. Os pais precisam ser mais presentes, pois quanto mais a criança for estimulada, maior serão suas chances de aprendizagem e aquisição de agilidade (Ferreira, 2014).

O acompanhamento escolar por profissionais treinados e qualificados para atender indivíduos com baixo desempenho se faz necessário para estimulação do desenvolvimento, independência e socialização. Toda criança aprende brincando, socializa e descobre cores, brinquedos grandes, frios, baixos, entre outros (Melo & Mafia, 2011).

3.10 Tratamentos

A melhor forma de intervenção é a fisioterapia, é importante para ajudar a criança que está em crescimento a prevenir o desenvolvimento de padrões anormais de movimentos compensatórios, e nas doenças no sistema nervoso central é a terapia aquática. Dentre as diversas técnicas existentes atualmente, a hidrocinesioterapia tem sido amplamente usada para possibilitar inúmeras atividades funcionais seguindo o modelo de reabilitação neuromotora, fazendo que seja a mais ativa possível.

A fisioterapia na água garante também reabilitação neurológica como: ajuste do tônus; melhora da sensibilidade, da noção de esquema corporal e espacial; facilitação das reações de endireitamento e da aquisição das habilidades motoras; auxílio no desenvolvimento da coordenação dos movimentos; e facilitação as reações de equilíbrio (Toble et al., 2013).

A fisioterapia faz com que a criança estabeleça autoconfiança e ampliação de relação com o meio ambiente, por desenvolver as aquisições neuropsicomotoras. A equoterapia é um método terapêutico educacional que utiliza o cavalo dentro de uma abordagem interdisciplinar, buscando o desenvolvimento biopsicossocial de indivíduos com síndrome. A equoterapia é um dos poucos recursos que possibilita uma maior participação, integração ou acompanhamento mais próximo por parte dos pais durante a sessão, sendo um tratamento para reeducação motora e mental (Ferreira, 2008).

No processo de desenvolvimento da linguagem o trabalho do fonoaudiólogo tem um papel importante na vida dos pais e da criança, com o objetivo de fortalecer os músculos da face, além de estimular o desenvolvimento cognitivo da linguagem. O processo é terminado quando o paciente que tem a síndrome estiver com condições de se comunicar, dizendo o que pensa e o que sente sem ter dificuldades na compreensão para poder interagir e conquistar seu espaço na sociedade (Mustacchi, 2008).

Todos os tratamentos acima abordados buscam melhorar a qualidade de vida dos pacientes com SD.

4 Considerações finais

Os indivíduos com SD são discriminado pelos seus atos, sofrem preconceito nas escolas e na sociedade numa era onde a sociedade está avançada e as informações globalizadas, porém se faz necessário o entendimento da doença e interesse por parte dos pais no desenvolvimento dessa criança, para que ela cresça num ambiente sadio e que enfrente os desafios com confiança, pois com a estimulação precoce o paciente torna-se apto para desenvolver seu potencial. Tratamento com fonoaudiólogo, fisioterapias para reeducação motora, são fundamentais bem como o convívio com colegas e professores.

Na verdade não existe um tratamento exclusivo que possa reverter a Síndrome de Down. Porém há ações que reduzem os efeitos dos problemas congênitos e medidas de inclusão da criança na sociedade. Os pais precisam ter paciência e dar todo o carinho e atenção ao filho para superar as dificuldades que venham a enfrentar.

Algumas Ong's agem no auxílio dos indivíduos com Down e portadores, como: Movimento Down, Love Down, Mano Down, Federação Brasileira das Associações de Síndrome de Down, Reviver Down, Associação Brasileira de assistência e desenvolvimento social, entre outras.

No entanto, o supremo método terapêutico de que necessitam é o carinho, a compreensão e o amor.

Referências

- ARAKI, I.P.M.; BAGAGI, P.S. Síndrome de Down e o seu desenvolvimento motor, Revista Científica Eletrônica de Pedagogia, Garça, v.15, nº 23, p.1-6, 2014.
- BATISTA, M.P.; COSTA, W.L.; GOMES, A.C.; AMARAL, W.N. Importância do estudo genético pré-natal, Revista Feminina, Goiânia, v.40, nº 1, p.5-11, 2012.
- BISCHOFF F.Z.; SINACORI, M.K.; DANG, D.D.; MARQUEZ-DO, D.; HORNE, C.; LEWIS, D.E. Cell-free DNA and intact fetal cells in maternal blood circulation: implications for first and second trimester non-invasive prenatal diagnostic. Human Reproduction Update, Oxford, v.8, nº 6, p.493-500, 2002.
- BISCHOFF, F.Z. LEWIS, D.E.; SIMPSON, J.L. Cell-free fetal DNA in maternal blood: kinetics, source and structure. Human Reproduction Update, Oxford, v.11, nº 1, p.59-67, 2005.
- CARVALHO, M. D. A ignorância gera discriminação. Revista Reviver Down, Curitiba, v.1, nº 1, p.1-5, 2015.
- CASTELÃO, T.; SCHIAVOB, M.; JURBERGC, P. Sexualidade da pessoa com Down, Revista Reviver Down, Curitiba, v.1, nº 1, p.1-4, 2014.
- CORREA, C.T.; SILVA, J.E.P. Alterações hematológicas de indivíduos portadores da síndrome de Down. Revista Infarma, Passo Fundo, v.23, nº 9/12, p.42-46, 2011.
- FERREIRA, J.B. Os benefícios da equoterapia no tratamento de portadores de síndrome de Down. Revista Universidade, Rio de Janeiro, v.1, nº 1, p.1-47, 2008.
- FERREIRA, S. R. Síndrome de down: breves orientações para a família down. Revista Portal da educação, Rio de Janeiro, v.1, nº 1, p.1-10, 2014.
- GRIFFITHS, A.; WESSLER, S.R.; LEWONTIN, R.C.; CARROLL, S.B. *Introdução a genética*, 8 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006.
- GUSMÃO, F.A.E.; TAVARES, E.J.M.; MOREIRA, L.M.A. Idade materna e síndrome de Down no nordeste do Brasil. Revista Caderno Saúde Pública, Rio de Janeiro, v.19, nº 4, p.973-978, 2003.
- LEVINE, R. L.; GILLILAND, D. G. Myeloproliferative disorders. Blood. Washington, v.112, nº 1, p.2190-2198, 2008.
- LOPES, L.F. Síndrome mielodisplásica na infância. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, São Paulo, v.28, nº 3, p.226-237, 2006.
- MANCINI, M.C.; SILVA, P.C.; GONÇALVES, S.C.; MARTINS, S.M.; SAMPAIO, R.F. Comparação do desempenho funcional de crianças portadores de Síndrome de Down e crianças com desenvolvimento normal aos 2 e 5 anos de idade. Revista Arquivos de Neuropsiquiatria. Minas Gerais, v.61, nº 2-B, p.409-415, 2003.
- MATOS, S.B.; SANTOS, L.C.; PEREIRA, C.S.; BORGES, K.S. Síndrome de Down: avanços perspectivas. Revista Saúde.com, Ilhéus, v.3, nº 2, p.77-86, 2007.
- MELO, A.A.S.; MAFIA, E.D. O que é síndrome de Down e as dificuldades enfrentadas pelos enfermeiros. Revista Saúde e Beleza, São Paulo, v.1, nº 1, p.1-10, 2011.
- MENDONÇA, M. S.C. Síndrome de Down: Da mastigação à fala. Revista Portal da educação, Paraíba, v.1, nº 1, p.1-8, 2005.
- MORAIS, D.M.R.; LIMA, F.M.R.; DI PACE, A.M.; VIRGINIO, F.B. Síndrome de Down: Uma frequente anomalia genética. Revista World Gate Brasil Ltda. Paraíba, v.1, nº 1, p.1-8, 2009.
- MOREIRA, L.M.; EL-HANI, C.N.; GUSMAO, F.A. A síndrome de down e sua patogênese: considerações sobre o determinismo genético. Revista Brasileira de Psiquiatria, São Paulo, v.22, nº 2, p.9-96, 2000.
- MOREIRA, L.M.; GUSMAO, F.A. Aspectos genéticos e sociais da sexualidade em pessoas com síndrome de

down. Revista Brasileira de Psiquiatria, São Paulo, v.24, nº 2, p.9-94, 2002.

MUSTACCHI, Z. Guia do bebê com Síndrome de Down. 1ªed. São Paulo: Associação mais 1, 2008.

NAKADONARI, E.K.; SOARES, A. A.; Síndrome de Down: considerações gerais sobre a influência da idade materna avançada. Revista Arquivos do Mudi, Maringá, v.10, nº 2, p.5-9, 2006.

NUNES, M.D.R.; DUPAS, G. Independência da criança com síndrome de Down: a experiência da família. Revista Latino-Americana de Enfermagem, São Carlos, v. 19, nº 4, p.1-9, 2011.

NUSSBAUM, R.; MCINNES, R.; WILLARD, H. Thompson e Thompson. Genética Médica, 6ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

PEREIRA, A.A.; COSTA, G.B. Análise comparativa de um paciente portador de síndrome de Down que se submeteu a atendimento fisioterapêutico tardio com relação a pacientes que se submeteram a atendimento fisioterapêutico precoce. Revista Fisioterapia e pesquisa, São Paulo, v.6, nº 1, p.1-79, 1999.

RODRIGUES, J. Técnicas de análises cromossômicas. Revista Ciências, Chaves, v.1, nº 1, p.1-6, 2014.

ROSA, E.R.A.; VIANNA, L.G.; MORAES, C.F.; ALVES, V.P. Idosos com SD: como está sua condição social na sociedade. Revista Kairos Gerontologia, São Paulo, v.17, nº 2, p.223-237, 2014.

SAAD, S.N. Preparando o caminho da inclusão: dissolvendo mitos e preconceitos em relação à pessoa com síndrome de Down. Revista Brasileira de Educação Especial, Marília, v.9, nº 1, p.57-78, 2003.

SILVA, N. L. P.; DESSEN, M. A.; Crianças com síndrome de Down e suas interações familiares. Revista Psicologia: reflexão e crítica, Porto Alegre, v.16, nº 3, p.503-514, 2003.

SILVA, R. H. A.; MORAES, T. P.; MORAES, G. Implicações do estresse oxidativo sobre o metabolismo eritrocitário de pessoas com síndrome de Down. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, São Paulo, v.125, nº 4, p.1-100, 2003.

SIQUEIRA, V.; MOREIRA, V. Síndrome de down: translocação robertsoniana. Revista Saúde & Ambiente em revista. Duque de Caxias, v.1, nº 4, p.:23-29, 2006.

TAUB, J. W. Down syndrome and leukemia – it's in the cards. Blood, Washington, v.103, nº 1, p.2434-2436, 2004.

TOBLE, A.M.; BASSO, R.P.; LACERDA, A.C.; PEREIRA, K.; REGUEIRO, E.M.G. Hidrocinesioterapia no tratamento fisioterapêutico de um lactente com Síndrome de Down: estudo de caso. Revista Fisioterapia em Movimento. Curitiba, v.26, nº 1, p.8-23, 2013.