

# SÍNDROME DE DOWN: ASPECTOS HISTÓRICOS, GENÉTICOS, CLÍNICOS E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

*Data de aceite: 01/03/2024*

### **Antonia Claudia da Conceição Palmeira**

Universidade Estadual do Maranhão  
(UEMA)  
Zé Doca - Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/8834474096531833>

### **Julyanne Nataly Dias Barros**

Universidade Estadual do Maranhão  
(UEMA)  
Zé Doca - Maranhão  
<https://lattes.cnpq.br/3792247622932240>

### **Edielson de Oliveira de Souza**

Universidade Estadual do Maranhão  
(UEMA)  
Zé Doca - Maranhão  
<https://lattes.cnpq.br/2088147257246729>

### **Wilder Rodrigues Cunha Leal**

Universidade Estadual do Maranhão  
(UEMA)  
Zé Doca - Maranhão  
<https://lattes.cnpq.br/7691946688827445>

### **Walisson Araujo Sousa**

Universidade Estadual do Maranhão  
(UEMA)  
Zé Doca - Maranhão  
<https://lattes.cnpq.br/7022831230486835>

### **Emanoel da Luz Silva Sousa**

Universidade Estadual do Maranhão  
(UEMA)  
Zé Doca - Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/4565170398249432>

### **Maiza de Souza Palmeira**

Universidade Estadual do Maranhão  
(UEMA)  
Zé Doca - Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/8887251842273290>

### **Larissa Rodrigues de Sousa**

Universidade Estadual do Maranhão  
(UEMA)  
Zé Doca - Maranhão  
<https://lattes.cnpq.br/5592182089146389>

### **Eliel Barbosa Teixeira**

Universidade Federal do Pará (UFPA)  
Belém - Pará  
<http://lattes.cnpq.br/7240638804398730>

### **Jaqueline Diniz Pinho**

Universidade Estadual do Maranhão  
(UEMA)  
Zé Doca - Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/6694295336757147>

**RESUMO:** Abordar as características genéticas, fatores de risco, aspectos físicos e clínicos, avanços e perspectivas futuras da Síndrome de Down (SD). A SD é a alteração genética mais frequente em humanos, independente de etnia, gênero ou classe social. Ela compreende uma

condição genética derivada das alterações que ocorrem no cromossomo 21. Tal alteração, pode ocorrer na gestação, durante a divisão das células do embrião, por trissomia 21 simples, translocação cromossômica ou por mosaïcismo, afetando o desenvolvimento do indivíduo, determinando algumas características físicas e cognitivas peculiares, como a baixa estatura, dismorfia facial, prega simiesca, prega epicântica, hipotonia muscular generalizada, complicações congênitas, acometimentos ortodônticos, audíveis, visuais, cardíacos e atraso intelectual. Este artigo aborda informações sobre a SD. Explorando tópicos diversos incluindo mutações cromossômicas, fatores de risco, aspectos físicos e clínicos, diagnóstico e tratamento da Síndrome, avanços e perspectivas futuras. O presente estudo visa abordar informações fundamentais, contribuindo para a difusão do conhecimento deste campo que está em constante avanço.

**PALAVRAS-CHAVE:** Síndrome de Down, Genética, Mutações Cromossômicas.

## DOWN SYNDROME: HISTORICAL, GENETIC, CLINICAL ASPECTS, AND THERAPEUTIC PERSPECTIVES

**ABSTRACT:** To discuss the genetic characteristics, risk factors, physical and clinical aspects, advances and future prospects of Down Syndrome (DS). DS is the most common genetic alteration in humans, regardless of ethnicity, gender or social class. It is a genetic condition derived from alterations in chromosome 21. This alteration can occur during gestation, during the division of the embryo's cells, by simple trisomy 21, chromosomal translocation or mosaicism, affecting the individual's development, determining some peculiar physical and cognitive characteristics, such as short stature, facial dysmorphia, simian fold, epicanthic fold, generalized muscular hypotonia, congenital complications, orthodontic, audible, visual and cardiac disorders and intellectual delay. This article covers information on DS. It explores diverse topics including chromosomal mutations, risk factors, physical and clinical aspects, diagnosis and treatment of the syndrome, advances and future prospects. This study aims to address fundamental information, contributing to the dissemination of knowledge in this field which is constantly advancing.

**KEYWORDS:** Down Syndrome, Genetics, Chromosomal Mutations.

## INTRODUÇÃO

A primeira descrição sobre o “mongolismo” ocorreu em 1866 por John Langdom Down, o qual publicou o texto “Observations on Ethnic Classifications of Idiots”, com o intuito de classificar “eticamente” os tipos de deficiência mental existentes, e foi durante esse trabalho que se caracterizou o “mongolismo” como determinado grupo étnico de “deficiência”, devido à sua semelhança com o povo mongol (Zaman *et al.*, 2022). A teoria do Dr. Down, em consonância com o pensamento evolucionista da época, foi influenciada pela ideia de que fenômenos patológicos estariam ligados a regressões às raças mais primitivas da história (Antonarakis *et al.*, 2020). A “doença”, caracterizada por Jhon Langdom Down, foi nomeada, em sua homenagem, como “Síndrome de Down” (SD) (Laignier *et al.*, 2021).

Atualmente, segundo o último Censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2022), o Brasil apresenta cerca de 300 mil pessoas com SD, também conhecida como trissomia do cromossomo 21, sendo que a cada 700 nascimentos, em média, 1 bebê nasce com a síndrome. A SD é derivada de uma alteração que ocorre em um cromossomo autossômico, durante a divisão das células do embrião, seja por translocação ou por mosaïcismo esta condição genética afeta o desenvolvimento do indivíduo, determinando algumas características físicas e cognitivas peculiares (De Santana *et al.*, 2022).

Entre as características físicas manifestadas por pessoas com esta alteração, destaca-se a baixa estatura, a dismorfia facial, a prega simiesca, a prega epicântica, a hipotonia muscular generalizada e as complicações congênitas, visto com maior frequência também acometimentos ortodônticos, audíveis, visuais e cardíacos, o atraso intelectual também é uma característica desta síndrome (GHOSH *et al.*, 2009). As características mencionadas são influenciadas por fatores, tais como: herança genética, estimulação pós-natal, educação, ambiente, condições clínicas. Diante disso, torna-se de suma importância identificar as características fenotípicas dessas crianças ao nascer, uma vez que o diagnóstico da síndrome de Down é clínico (Smith *et al.*, 2018).

Sabe-se que a SD é a alteração genética mais frequente em humanos, independente de etnia, gênero ou classe social, e que, devido aos avanços na área de saúde, tem-se observado uma melhora da qualidade e da expectativa de vida dessas pessoas (Coutinho *et al.*, 2021). Ao longo do artigo abordaremos as características genéticas, fatores de risco, aspectos físicos e clínicos, avanços e perspectivas futuras.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Características genéticas da SD

A genética desempenha um papel fundamental na determinação da suscetibilidade de um indivíduo a certas condições e sua saúde geral, compreender os fundamentos genéticos das doenças permite a detecção precoce, diagnóstico preciso e abordagens de tratamento personalizadas (De Santana *et al.*, 2022). A alteração genética na SD presente desde o desenvolvimento intra-uterino do feto pode ocorrer de três formas: trissomia 21 simples, translocação cromossômica ou mosaïcismo (Razdan *et al.*, 2023).

Na trissomia 21 simples que é caracterizado como uma mutação cromossômica numérica, do tipo Aneuploidia, ocorre uma alteração cujo quadro clínico global é explicado por um desequilíbrio na constituição cromossômica, devido a presença de um cromossomo 21 extra, como está representado na figura 1 e 2 (Li *et al.*, 2022). Em cerca de 95% dos casos, as células das pessoas com SD possuem um cromossomo extra, chamado cromossomo 21, o qual é representado pelos cariótipos 47, XX, + 21 (para mulheres) ou 47, XY, + 21 (para homens), essa é a forma mais comum da SD (Antonarakis *et al.*, 2020).

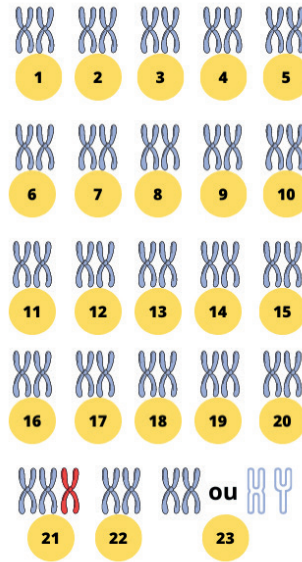


Figura 1. Cariótipo de uma Pessoa com SD.

Fonte: Autores, 2023

A SD também pode manifestar-se por meio de uma mutação cromossômica estrutural, este é o caso da translocação que ocorre entre cromossomos não-homólogos, há uma quebra no cromossomo 21, o qual funde-se a um outro cromossomo (Figura 2); Esse tipo de alteração genética corresponde a 5% dos casos (Plaiasu, 2017).

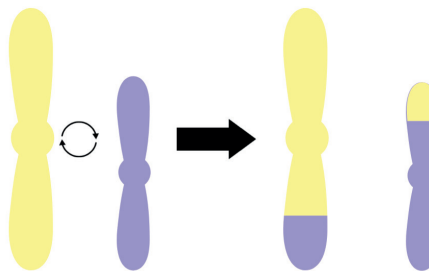


Figura 2. Translocação

Fonte: Autores, 2023

Em relação aos parceiros de translocação do cromossomo 21, identificamos 3 parceiros, como descrito na tabela 1. A translocação mais comum na SD é conhecida como translocação robertsoniana, e ocorre entre os cromossomos 14 e 21 (Canoy *et al.*, 2022). Ocorrendo também em casos mais raros com os cromossomos 13 e 15 (Maciejewski *et al.*, 2012).

Parceiros de Translocação	Referência
Cromossomo 14	Jythoy <i>et al.</i> , 2002
Cromossomo 13	Maciejewski <i>et al.</i> , 2012
Cromossomo 15	Verdoni <i>et al.</i> , 2022

Tabela 1. Parceiros de Translocação do cromossomo 21.

Fonte: Autores, 2023.

A alteração genética, caracterizada por um mosaico, representa um grupo menor, no qual as células trissômicas aparecem ao lado de células normais ( Antonarakis *et al.*, 2020). No contexto da SD, indivíduos que apresentam a alteração caracterizada por mosaicismo possuem células com 46 cromossomos e células com 47 cromossomos. A causa mais comum do mosaicismo é a não-disjunção pós-zigótica inicial, na qual o zigoto apresenta uma cópia extra de cromossomo 21. Porém ao longo das divisões mitóticas pode ocorrer a perda desse cromossomo extra em alguma outra célula, resultando em células com números de cromossomos diferentes, como está representado na figura 3. Além disso, o mosaicismo pode ser de linhagem germinativa (afetando somente as células do óvulo e espermatozoides), somático (afetando outras células além das células espermas e óvulos) ou uma combinação de ambos (Nussbaum *et al.*, 2016).

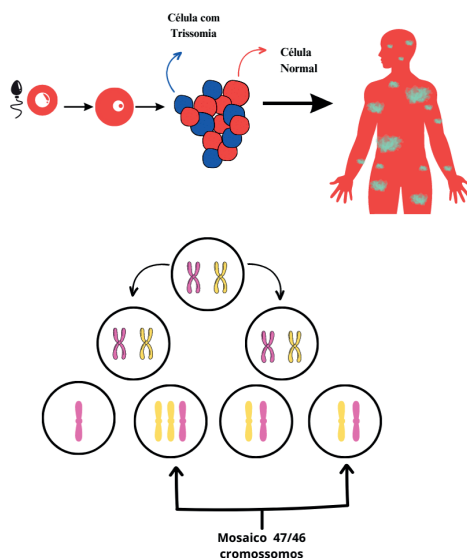


Figura 3. Mosaicismo

Fonte: Autores, 2023.

## Fatores de risco

No que se refere aos fatores de risco, a incidência da SD tem sido relacionada à idade materna (> 35 anos), uma vez que aumenta os riscos de complicações e maior probabilidade de conceber um filho com SD (Chiu *et al.*, 2021). Simões *et al.*, (2021) destacaram que a idade materna tardia resulta no envelhecimento dos óvulos, e está ligado a maior probabilidade de erros na divisão celular durante a meiose, um processo de divisão celular que ocorre em células sexuais, esses erros podem resultar em alterações genéticas nos cromossomos.

Outro fator de risco para a incidência da SD, é o histórico familiar, uma família com histórico dessa síndrome pode transmitir essa característica para os seus descendentes aumentando o risco de ocorrência da condição genética (Yamada *et al.*, 2018).

É importante destacar que a SD é uma alteração genética que geralmente ocorre ao acaso. Portanto, esses fatores de risco são indicativos e não garantem que a criança apresentará a síndrome. O conhecimento genético é útil para entender os riscos específicos com base no histórico de saúde e na genética da família (Simões *et al.*, 2021).

## Aspectos físicos e clínicos

Em relação aos aspectos físicos e clínicos existem numerosos indícios para identificar crianças com SD, alguns dos quais são atípicos e não afetam o crescimento ou a saúde. Existem onze sinais mais comuns na identificação de indivíduos com trissomia do cromossomo 21 (Cunningham, 2008). A Figura 4 apresenta um resumo de algumas dessas características.



Figura 4 - Aspectos físicos e clínicos que podem estar presentes em um paciente com SD.

Fonte: Autores, 2023

Os problemas cardíacos são uma das complicações mais comuns associadas à SD (Silva *et al.*, 2019). Essas anomalias cardíacas podem variar em gravidade, desde malformações leves até problemas estruturais graves que requerem intervenção cirúrgica, tais casos representam um grande desafio para a saúde dos indivíduos com a síndrome e exigem monitoramento regular e cuidados especializados (Johannisson *et al.*, 2019).

Além dos problemas cardíacos, a deficiência intelectual é uma característica comum da síndrome (Streda *et al.*, 2022). A maioria dos indivíduos afetados apresenta atraso no desenvolvimento cognitivo e habilidades de aprendizado limitadas (Halliday *et al.*, 2019). Segundo os achados de Jones *et al.*, (2020) as dificuldades intelectuais associadas à SD variam amplamente, desde casos leves de dificuldade de aprendizado até uma deficiência intelectual mais profunda. Essa limitação intelectual pode afetar a capacidade de comunicação, aprendizado acadêmico, autonomia e integração social dos indivíduos, tornando essencial o acesso a programas educacionais e de suporte especializados.

Quanto à fertilidade das pessoas com SD podem variar, a maioria das mulheres possuem dificuldades significativas para conceber e engravidar (Parizot *et al.*, 2019). Tal fato ocorre devido à presença de anormalidades na estrutura e função dos ovários, que podem levar a problemas de ovulação e produção inadequada de hormônios reprodutivos. Além disso, a idade reprodutiva das mulheres com SD habitualmente está associada a um início precoce da menopausa, o que também pode afetar sua fertilidade (Goldstein *et al.*, 2019)

Homens com SD, apresentam espermatozóides com menor motilidade e anormalidades na morfologia, o que pode dificultar a fertilização (Johannisson *et al.*, 2019). No entanto, em alguns casos podem ter fertilidade preservada e serem capazes de conceber um filho (Sheridan *et al.*, 1989).

## Diagnóstico e tratamento

Em relação ao diagnóstico laboratorial, este pode ser efetuado por meio de uma análise citogenética, como o exame de cariótipo, com o uso da citogenética convencional quanto os moleculares são utilizados para diagnosticar a alteração genética, pois são capazes de identificar a presença da trissomia 21 (Copedè, 2016). Normalmente, é realizado em células do sangue periférico, mas também pode ser feito em outras amostras, como células do líquido amniótico ou biópsia das vilosidades coriônicas durante a gravidez (Gekas *et al.*, 2011). Outra forma de diagnóstico é por meio da observação do fenótipo após o nascimento da criança (Gupta; Kabra, 2014).

No tocante ao tratamento, é caracterizado por uma variedade de características distintas em indivíduos afetados (Johannisson *et al.*, 2019). Embora não haja uma cura para alterações genéticas, o tratamento mais comumente utilizado envolve uma abordagem multidisciplinar, incluindo estimulação e diferentes terapias, como fonoaudiologia, terapia

ocupacional, fisioterapia e psicopedagogia personalizada (Gupta; Kabra, 2014). Às intervenções médicas, como cirurgias cardíacas corretivas, podem ser necessárias para tratar as anomalias e melhorar a função cardíaca (Schlosser, 2015).

A compreensão dos desafios de saúde associados a esta síndrome são fundamentais para fornecer um atendimento adequado e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados. A abordagem multidisciplinar, envolvendo profissionais da saúde, educadores e terapeutas, desempenha um papel crucial no manejo dos problemas cardíacos e deficiência intelectual, esses tratamentos visam melhorar a qualidade de vida das pessoas com trissomia do cromossomo 21 e ajudar no desenvolvimento de habilidades específicas (Micheletto *et al.*, 2009). É importante ressaltar que cada indivíduo é único e requer um plano de cuidados personalizado, levando em consideração suas necessidades específicas (Schlosser; 2015).

## Avanços e perspectivas futuras

Como visto, a deficiência cognitiva é uma característica comum em pessoas com SD (Gupta; Kabra, 2014). Um estudo recente de Manfredi-Lozano *et al.*, (2022) demonstra que o tratamento baseado no hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), que está em déficit em pacientes com SD, pode melhorar a capacidade cognitiva do paciente.

O GnRH desempenha um papel importante na regulação do sistema reprodutivo humano (Choi, 2018). É produzido no hipotálamo, uma região do cérebro, e atua na adeno-hipófise (uma glândula na base do cérebro) para fomentar a síntese do hormônio folículo-estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH) (Charlton *et al.*, 1983). O FSH e LH participam da gametogênese estimulando a maturação dos gametas (Sykiotis *et al.*, 2010). A falta de GnRH resulta na redução dos níveis de FSH e LH que podem levar a distúrbios no ciclo menstrual nas mulheres, ocasionando irregularidades menstruais e dificuldades na ovulação (Santoro *et al.*, 1988). Nos homens, pode causar baixa produção de espermatozoides e baixos níveis de testosterona, afetando a fertilidade e o desenvolvimento sexual (Gupta; Kabra, 2014).c

Manfredi-Lozano e colaboradores (2022) observaram que o GnRH também desempenha um papel na regulação de processos cognitivos no cérebro. A expressão do gene que secreta o GnRH está alterada em pacientes com SD, e isso se deve a atuação dos microRNAs que são moléculas reguladoras da expressão gênica, e no caso da SD o miR-200b, está desregulado. Após um período de tratamento, os resultados revelaram melhorias significativas na capacidade cognitiva dos indivíduos que receberam terapia com GnRH. Esses achados promissores sugerem que o uso de GnRH pode ser uma abordagem promissora para melhorar a cognição em indivíduos com SD, abrindo novas possibilidades de intervenções terapêuticas para essa população (Messina *et al.*, 2016; Fereeburn, 2021). No entanto, mais pesquisas são necessárias para compreender completamente os



mecanismos subjacentes e determinar a eficácia e segurança a longo prazo da terapia com GnRH como tratamento para a SD.

Além disso, outra abordagem que tem sido explorada é o uso de RNAs longos não codificantes (lncRNA), a exemplo do lncRNA XIST, o qual tem a capacidade de inativar o cromossomo extra 21 nas células de indivíduos com SD. O objetivo dessa abordagem é imitar o processo natural de inativação do cromossomo X nas células femininas, mas aplicando-o ao cromossomo extra 21 nas células com SD, essa abordagem tem o potencial de corrigir o desequilíbrio de dosagem cromossômica em células derivadas de pacientes com SD (Czerminski, 2020). No entanto, é importante ressaltar que essa linha de pesquisa requer mais estudos para compreender completamente os efeitos e a segurança dessas abordagens.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SD é a condição genética, causada por diferentes alterações genéticas, como Trissomia 21 simples, Translocação e Mosaicismo, resultando em características físicas e clínicas peculiares. Idade materna e fatores ambientais são fatores de risco para a SD. O diagnóstico precoce possibilita que a criança inicie o tratamento multidisciplinar que envolve intervenções como fonoaudiologia, terapia ocupacional, fisioterapia, cumpre mencionar também que esse acompanhamento ajudará no desenvolvimento da autonomia e inclusão social. Acrescenta-se a isto o fato de que é importante que a ciência continue investindo em pesquisas com SD visando a melhoria na qualidade de vida e ampliação da perspectiva de tratamento para essa população. Com o avanço contínuo do conhecimento e das abordagens terapêuticas, há esperança de proporcionar melhores condições de vida para pessoas com SD. Portanto, ressaltamos a importância do atendimento adequado às pessoas com SD considerando suas necessidades individuais e a inclusão efetiva independentemente de raça ou posição social.

## REFERÊNCIAS

ANTONARAKIS, et al. **Down syndrome**. Nature Reviews Disease Primers, 2020; 6: 9.

CANOY, R. J. *et al.* **Factors That Affect the Formation of Chromosomal Translocations in Cells**. Cancers, 2022; 14; 5110.

COUTINHO, KA et al. **Síndrome de Down, genética e prole: uma revisão de literatura/Down syndrome, genetics and prole: a literature review**. Brazilian Journal of Health Review, 2021; 4: 17935-47.

COPPEDÈ, F. **Risk factors for Down syndrome**. Archives of toxicology, 2016; 2917–2929. PMID: 27600794.

CUNNINGHAM, C. **Síndrome de Down: Uma introdução para pais e cuidadores**. Artmed, 2008; 3.

CHIU NF, et al. **Immunoassay-Amplified Responses Using a Functionalized MoS<sub>2</sub>-Based SPR Biosensor to Detect PAPP-A2 in Maternal Serum Samples to Screen for Fetal Down's Syndrome.** International Journal of Nanomedicine, 2021; 16: 2715-2733.

CHOI D. **Evolutionary Viewpoint on GnRH (gonadotropin-releasing hormone) in Chordata - Amino Acid and Nucleic Acid Sequences.** Development and Reproduction. 2018; 22 (2): DR.2018.22.2.119.

CHARLTON HM, et. al. **The effects of daily administration of single and multiple injections of gonadotropin-releasing hormone on pituitary and gonadal function in the hypogonadal (*hpg*) mous.** Endocrinology Society, 1983; 113: 535–544.

CZERMINSKI JT, LAWRENCE JB. **Silencing Trisomy 21 with XIST in Neural Stem Cells Promotes Neuronal Differentiation.** Developmental Cell, 2020; 5: devcel.2019.12.015.

DE SANTANA, TDF. et al. **Fundamentos e aplicações da farmacogenômica no tratamento de doenças.** Recima21- Revista Científica Multidisciplinar, 2022; 3: e371652-e371652.

FEREEBURN, A; MUNN R. G. K. **Signalling pathways contributing to learning and memory deficits in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome.** Neuronal Signalling, 2021; 5: NS20200011.

GOLDSTEIN H. **Menarche, menstruation, sexual relations and contraception of adolescent females with Down syndrome.** Eur J Obstetrics Gynecology Reproductive Biology. 1988; 27(4) :PMID: 2968286.

GUPTA, N. A; KABRA, M. **Diagnosis and management of Down syndrome.**The Indian Journal of Pediatrics, 2014; 81: PMID: 24127006.

GEKAS J, et al.**Rapid testing versus karyotyping in Down's syndrome screening: cost-effectiveness and detection of clinically significant chromosome abnormalities.**European Journal of Human Genetics, 2011;19(1):3-9.

GHOSH S, F. E. *et al.* **Etiology of Down syndrome: Evidence for consistent association among altered meiotic recombination, nondisjunction, and maternal age across populations.** American journal of medical genetics, 2009; 149: 1415-1420.

HALLIDAY et al. **Translating translation in Down syndrome.** Science, 2019; 366 (6467): 797-798.

IBGE. **Ministério Celebra o Dia Internacional da Síndrome de Down.** 2022.

JOHANNISSON et al. **Down's syndrome in the male. Reproductive pathology and meiotic studies.** Human Genetics, 1983; 63: 132-8.

JONES, A. et al. **Cognitive profile in Down syndrome individuals with and without early Alzheimer's disease: the importance of sex differences.** Journal of Alzheimer's Disease, 2020; 77(4): 1567-1579.

LAIGNIER, MR. et al. **Down Syndrome in Brazil: Occurrence and Associated Factors.** International Journal of Environmental Research and Public Health, 2021; 18 (22), 11954.

LI, R, ZHU, J. **Effects of aneuploidy on cell behaviour and function.** Nature reviews. Molecular cell biology, 2022; 23. PMID: 34987171.

MESSINA, A. *et al.*, **A microRNA switch regulates the rise in hypothalamic GnRH production before puberty.** *Nature neuroscience*, 2016; 19: 835–844.

MICHELETTO, M. R. D. *et al.* **Adesão ao tratamento após aconselhamento genético na Síndrome de Down.** *Psicologia em Estudo*, 2009; 14: 491–500

MANFREDI-LOZANO *et al.* **GnRH replacement rescues cognition in Down syndrome.** *Science*, 2022; 377.

MACIEJEWSKI, E. *et al.* **Down syndrome with partial trisomy of chromosome 21 because of a de-novo unbalanced translocation t (13;21) (q10;q22).** *Clinical dysmorphology*, 2012; 21 :200-203.

PARIZOT, E. D. R. *et al.* **Down syndrome and infertility: what support should we provide?.** *Journal of assisted reproduction and genetics*, 2019; 6: 1063-1067.

PLAIASU, V. **Down Syndrome - Genetics and Cardiogenetics.** *Maedica*, 2017; 12(3): PMID: 29218069

RAZDAN, A. *et al.* **Nondisjunction in Trisomy 21: Origin and Mechanisms.** *Asian Journal of Biochemistry, Genetics and Molecular Biology*, 2023; 2: 1-9.

SHERIDAN R. *et al.* **Fertility in male with trisomy 21.** *Journal of medical genetics*, 1989. 26.:294-8.

SANTORO J. D, *et al.* **Neurologic complications of Down syndrome: a systematic review.** *Journal of neurology*, 2021; 268: 4495-4509.

SMITH, J. *et al.* **Cardiac phenotypes in Down syndrome: insights from noninvasive imaging.** *Cardiology in the Young*, 28(1): 112-120.

STREDA, C., VASQUES, C. K. **Síndrome de Down e Deficiência Intelectual: História e Lógica de uma Associação.** *Revista Brasileira de Educação Especial*, 2022; 28: e0085.

SYKIOTIS, G. P. *et al.* **Deciphering Genetic Disease in the Genomic Era: The Model of GnRH Deficiency.** *Science translational medicine*, 2010; 2: 32rv2.

SIMÕES, V. F. S. F., *et al.* **Síndrome de Down: correlação com a idade materna avançada.** *Uningá Journal*, 2016; 50: 2318-0579.

SCHLOSSER, R. W; KOUL, R. K. **Speech output technologies in interventions for individuals with autism spectrum disorders: A scoping review.** *AAC: Augmentative and Alternative Communication*, 2015; 31. PMID: 26170252

NUSSBAUM, R. L. *et al.* **THOMPSON & THOMPSON: Genética Médica;**Rio de Janeiro; Thomson Digital, 2016, 875p.

YAMADA T, *et al.* **Maternal age-specific risk for trisomy 21 based on the clinical performance of NIPT and empirically derived NIPT age-specific positive and negative predictive values in Japan.** *Journal of human genetics*, 2018; 63: 1035-1040.

ZAMAN, S; FORTEA, J. **The crucial history of Down syndrome.** *Lancet Neurol*, 2022; 21. PMID: 35182507.