

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 10/08/2025.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Stefanie Yaemi Takita

**Principais causas de internação em crianças com
Síndrome de Down.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientador: Professora Associada Cátia Regina Branco da Fonseca

**Botucatu
2023**

Stefanie Yaemi Takita

**Principais causas de internação em crianças com
Síndrome de Down.**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientadora: Professora Associada Cátia Regina Branco da Fonseca

Botucatu
2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Takita, Stefanie Yaemi.

Principais causas de internação em crianças com
Síndrome de Down / Stefanie Yaemi Takita. - Botucatu, 2023

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Cátia Regina Branco da Fonseca

Capes: 40101088

1. Internação. 2. Pediatria. 3. Síndrome de Down.

Palavras-chave: Internação; Pediatria; Síndrome de down.

Dedicatória

Dedico este trabalho

Aos meus pais, Carlos e Sonomi,

Que desde criança apoiaram meus sonhos,

Buscando até o impossível para realizá-los.

A minha orientadora, Dra. Cátia,

Que desde meu primeiro ano de faculdade,

Acompanha, orienta e ilumina minha trajetória acadêmica,

Sendo minha inspiração como profissional, estudante e pessoa.

"At times, our own light goes out and is rekindled by a spark from another person. Each of us has cause to think with deep gratitude of those who have lighted the flame within us." - Albert Schweitzer

Agradecimentos

A minha orientadora, Dra. Cátia, escrever estas palavras de agradecimento é uma tarefa que me enche o coração de gratidão e emoção. Ao longo desta jornada acadêmica, você foi muito mais do que uma orientadora para mim; foi uma verdadeira mentora, amiga e guia. Sou verdadeiramente abençoada por ter tido a oportunidade de ser orientada por alguém tão talentosa e apaixonada pelo que faz.

Gostaria de expressar minha profunda gratidão a minha família, Yano e Takita, que mesmo distantes fisicamente, sempre estiveram presente em toda minha trajetória acadêmica. Agradeço também a minha nova família Kawasaki, que sempre trouxe tanta luz ao meu caminho. Sem o incentivo de vocês nada disso teria sido possível.

Agradeço ao meu maior admirador e companheiro William, que me acompanhou e cuidou de mim nos momentos em que mais precisei de acalento e cuidados, me impulsionando a sempre buscar o melhor para mim e para meus pacientes. Obrigada também a Pelota, que ressignificou a palavra felicidade em nossa história.

Aos meus amigos de residência e agora de vida, obrigada por compartilharem risadas, desafios e aprendizados, tornando esta trajetória ainda mais especial. Os momentos que passamos juntos se tornaram as mais ternas lembranças em meu coração! Agradeço também a todos outros amigos que iluminaram cada passo neste caminho.

Sou imensamente grata a minha preceptora e amiga de residência Débora, que desde o início abraçou a preceptoria e seus residentes, dando colo materno e força para seguirmos juntos nesta caminhada.

Aos alunos e logo colegas de profissão William, Ana Beatriz e Giovanna, obrigada pela oportunidade de trabalhar com vocês, por engrandecerem o trabalho e tornarem ele possível, vocês foram essenciais nesta jornada.

A estatística Dra. Lúcia, meus sinceros agradecimentos pelo auxílio e pela disponibilidade.

Aos pacientes, agradeço por poder aprender com vocês não só sobre a medicina, mas também sobre a vida.

Ao HCFMB, obrigada por me acolher desde o princípio, tornando cada pequena lembrança neste lugar especial. Como sempre dizem: “a Unesp é diferente”.

“Olhar para trás, após uma longa caminhada, pode fazer perder a noção da distância que percorremos. Mas, se nos detivermos em nossa imagem, quando a iniciamos e ao término, certamente nos lembraremos de quanto nos custou chegar até o ponto final, e hoje temos a impressão de que tudo começou ontem. Não somos os mesmos, mas somos mais juntos. Sabemos mais uns dos outros. E é por esse motivo que dizer adeus se torna complicado. Digamos, então, que nada se perderá. Pelo menos dentro da gente...” (João Guimarães Rosa).

Takita SY. Principais causas de internação em crianças com síndrome de Down. [Dissertação de Mestrado em Medicina]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP; 2023.

Resumo

A síndrome de Down (SD) é a alteração cromossômica mais comum no mundo. Ela é causada pelo desequilíbrio da constituição cromossômica do 21, por trissomia livre, translocação ou mosaicismo. As crianças e adolescentes com SD apresentam uma desregulação imune e são mais suscetíveis a infecções. Este estudo objetiva avaliar as internações de crianças e adolescentes com SD na enfermaria de pediatria do Hospital das Clínicas de Botucatu (HCFMB), a fim de caracterizar esta população de crianças, com maior risco para internação, a fim de aprimorar a assistência à essas crianças, visando redução destas internações e óbitos. Trata-se de um estudo observacional, transversal, com coleta de dados retrospectivos no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2021, de crianças e adolescentes com SD, na enfermaria, pronto socorro e Unidade de Terapia Intensiva pediátrica do HCFMB. (UTI) Foram coletados dados relativos à idade, diagnóstico, seguimento ambulatorial, tempo de internação e necessidade de UTI, comorbidades e possíveis fatores de risco para o óbito. Foram incluídas as crianças internadas neste período na enfermaria de pediatria e UTI, com idade de 30 dias de vida até 15 anos de idade. Realizada análise estatística pelo programa SAS. Resultados: foram incluídas 80 crianças com SD, perfazendo um total de 283 internações, sendo que 46 delas apresentavam mais de uma internação no período do estudo. A faixa etária de maior prevalência foi de um a três anos, e a principal causa foi decorrente de problemas no aparelho respiratório (99 casos), dentre estas as principais causas foram as pneumonias (50%), e a insuficiência respiratória aguda (14%). O tempo médio de internação foi de oito dias e em 82 internações as crianças necessitaram de cuidados intensivos. A principal causa de internação na UTI foi também a relacionada ao aparelho respiratório (36%), seguido por malformações cardíacas (14%). Durante as internações em UTI houve 13 óbitos, sendo que pudemos verificar mais prevalência de cardiopatias e também em alguns casos, urinocultura positiva nestas crianças. Concluímos que ações de prevenção, como vacinações, e de melhor monitoramento destas crianças, sem seguimento ambulatorial, ou nas internações devem ser realizadas. Assim, elaboramos uma proposta de escore de risco para morte para as crianças e adolescentes com SD internadas em UTI, sendo que aqueles pacientes com cinco ou mais pontos devem ser monitorizados com maior atenção. Será realizada reunião com as equipes da genética, da cardiologia e da UTI pediátrica para discussão deste escore e uma proposta de um fluxo de vigilância a estes pacientes no HCFMB e quem sabe posteriormente para a comunidade pediátrica.

Descritores: Síndrome de Down; Crianças; Unidade de Internação; Avaliação em Saúde

Takita SY. Causes of hospitalization in children with down Syndrome. [Master's Thesis in Medicine]. Botucatu: Botucatu Medical School – UNESP; 2023.

Abstract

Down syndrome (DS) is the most common chromosomal disorder in the world. It is caused by the imbalance of the chromosomal constitution of 21, by free trisomy, translocation or mosaicism. Children and adolescents with Down syndrome have immune dysregulation and are more susceptible to infections. This study aims to evaluate hospitalizations of children and adolescents with DS in the pediatric ward of Hospital das Clínicas de Botucatu (HCFMB), in order to classify the population of children included in the study regarding age, diagnosis, outpatient follow-up, length of stay and need for Intensive Care Unit (ICU). Thus, it will be possible to improve care for these children, aiming to reduce these hospitalizations. It was an observational, cross-sectional study, with retrospective data collection from the last 10 years of hospitalization, from January 2013 to December 2021, of children and adolescents with DS, in the pediatric ward, emergency room and ICU of HCFMB. Children hospitalized in this period in the pediatric ward and ICU, in the age range of 30 days to 15 years (age of acceptance for admission to this service) were included in this study. Those who at some point had the exclusion of the diagnosis of DS were excluded. The evaluation of comorbidities that culminated in the need for hospitalization in this population can be the focus of actions to improve diagnoses and conducts for this population, in order to prevent worsening and hospitalizations in future populations. The statistical analysis of the data was performed. In this analysis, 80 children with DS were evaluated, with a total of 283 hospitalizations and it was noticed that 46 of them had more than one hospitalization in this period. The most prevalent age group was 1 to 3 years, and the main cause was due to problems in respiratory system (99 cases). Among respiratory causes, the main cause of hospitalization was due to pneumonia, in 50% of cases, followed by acute respiratory failure, in 14%. The average hospitalization time was 8 days and in 49 hospitalizations the children required the ICU. The main cause of hospitalization in the ICU was due to respiratory causes (36%), followed by cardiac malformations (14%). During the ICU hospitalizations, there were 13 deaths, and we observed a higher prevalence of heart conditions and, in some cases, positive urine cultures in these children. We concluded that preventive actions, such as vaccinations and improved monitoring of these children, without outpatient follow-up or during hospitalization, should be carried out. Thus, we have developed a proposal for a risk score for mortality in children and adolescents with DS admitted to the ICU, and those patients with five or more points should be monitored more closely. A meeting will be held with the genetics, cardiology and pediatric ICU teams to discuss this score and propose a surveillance plan for these patients at the HCFMB and potentially for the pediatric community in the future.

Key-words: Down Syndrome; children; hospitalization; health evaluation

Sumário

1. Introdução.....	9
2. Objetivos	15
3. Método.....	16
4. Resultados.....	19
5. Discussão.....	31
6. Limitações do estudo	35
7. Considerações finais e Conclusões	36
8. Referências bibliográficas.....	38
9. Anexos.....	43

INTRODUÇÃO

1.1. A síndrome de Down e as interações em crianças e adolescentes

A Síndrome de Down (SD) é a alteração cromossômica mais comum no mundo e a causa mais comum de deficiência no desenvolvimento intelectual na população. Possui incidência estimada no Brasil de 1 a cada 600 nascidos vivos, aumentando conforme a idade materna, e ocorre independente de classe social, etnia ou gênero (SBP, 2020; NDSS, 2020; MALT EA, *et al.*, 2013). Foi descrita pela primeira vez pelo médico John Langdon Down em 1866, porém, apenas no século XX com o avanço das pesquisas genéticas, o médico Jerome Lejeune identificou a presença de um cromossomo adicional no par 21, em 95% dos casos, justificando os termos Síndrome de Down ou Trissomia 21 (LEJEUNE, 1979; NDSS, 2020).

Ela é causada pelo desequilíbrio da constituição cromossômica do 21, por trissomia livre, translocação ou mosaicismos deste cromossomo. A idade materna é o principal contribuinte para estes processos, principalmente quando a fecundação ocorre a partir dos 35 anos de idade. O pai contribui com cerca de 5%, tendo maior ocorrência quando ele possui mais de 55 anos de idade (Nakadonari, 2006).

O diagnóstico é clínico e pode ser dado de acordo com as características físicas da pessoa. Fenotipicamente, na SD pode haver braquicefalia, fontanelas amplas, orelhas pequenas com implantação baixa, telecanto, epicanto, ponte nasal achatada, hipoplasia da face média, sinofris, macroglossia e protusão da língua, pele redundante na nuca, braquidactilia, entre outras características. Mesmo que não defina prognóstico, aspecto físico ou capacidade intelectual, o cariótipo é essencial para aconselhamento genético da família. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

As crianças com síndrome de Down podem apresentar distúrbios de deglutição e disfagia, predispondo a morbididades pulmonares, broncoaspiração e alteração de experiências alimentares (Jackson *et al.*, 2019). Têm predisposição a sobrepeso e obesidade, principalmente a partir dos 2 anos de idade, pelo aumento dos níveis séricos de leptina, pelo baixo gasto energético no sono e pela pouca realização de atividade física. Consequentemente, podem apresentar apneia obstrutiva do sono, dislipidemia, hiperinsulinemia, anormalidades ortopédicas e problemas cardiovasculares (Bertapelli *et al.*, 2016). Podem também ter déficit cognitivo e de linguagem, por alterações auditivas e maior predisposição a otites médias, habilidades

motoras orais comprometidas pela anatomia e hipotonia, dificuldades na fonética e na semântica (Roberts *et al.*, 2007). São predispostos a alterações endocrinológicas como baixa densidade mineral óssea, hipogonadismo e disfunções tireoideanas (hipotireoidismo subclínico, hipotireoidismo congênito e tireoidites autoimunes). Além disso, por serem predispostos a doenças autoimunes, podem ter diabetes mellitus tipo 1, alopecia areata, vitiligo e doença celíaca. (Whooten, 2017). Por conta disso, o seu seguimento deve ser multidisciplinar e multiprofissional.

Nas crianças e adolescentes com Síndrome de Down, a maturação das células T no timo são aberrantes. Elas apresentam uma menor resposta aos antígenos, uma vez que produzem menos moléculas essenciais para o reconhecimento do antígeno específico das células T (Murphy *et al.*, 2005). Além disso, é observado que nos primeiros anos de vida de uma criança com síndrome de Down, há uma menor aumento de linfócitos B e T, o que sugere um distúrbio do sistema imune adaptativo (De Hingh *et al.*, 2005). Nestas crianças, há uma diminuição na produção de derivados ativos do oxigênio, o que afeta na capacidade dos leucócitos em destruir os agentes agressores. Assim, apresentam uma desregulação imune e são mais susceptíveis a infecções (Licastro *et al.*, 2005).

Dentre as internações hospitalares destas crianças, segundo estudo de Soares *et al.*, 50% são decorrentes de problemas respiratórios. Isso ocorre por conta das múltiplas comorbidades que pode estar associada a síndrome, como SAOS, doenças de vias aéreas inferiores, cardiopatias congênitas, obesidade relativa, hipotonia, hipertensão pulmonar, hipoplasia pulmonar, obstrução de vias aéreas superiores, imunodeficiências, dentre outras. Assim, além de serem mais suscetíveis a internação, ficam mais tempo em ambiente hospitalar e necessitam de suporte ventilatório desproporcional à doença (Soares *et al.*, 2004).

Em dezembro de 2019, foi reportado o surgimento de uma pneumonia de origem desconhecida em Wuhan, China. Posteriormente, o vírus SARS-COV 2 foi isolado nas vias aéreas dos pacientes infectados. Ele disseminou rapidamente pelo mundo, causando inúmeras mortes por covid-19, e levando a Organização Mundial de Saúde (OMS) a declarar pandemia em março de 2020 (Ciotti *et al.*, 2020). Os que tem a síndrome de Down têm marcadores de autoimunidade crônicas, tendo altos níveis de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias. Visto que o SARS-COV 2 predispõe a uma tempestade de citocinas e a SD é associada a outras comorbidades que podem agravar a infecção pelo vírus, como cardiopatia congênita, SAHOS, foi

sugerido que eles devem ser mais bem monitorizados nesta pandemia (Espinosa, 2020). Foram desenvolvidos fluxogramas de tratamento a crianças com SD e covid-19, dentre eles o proposto pelo Bambino Gesù Children's Hospital, na Noruega. Nele, a presença ou não de sintomas como febre, tosse, mialgia, cefaleia, odinofagia, de acordo com a gravidade deles, indicaria ou não a necessidade de internação hospitalar (Callea *et al.*, 2020).

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BELO, W. A., et al. Perfil Clínico-hospitalar De Crianças Com Cardiopatia Congênita. *Cadernos Saúde Coletiva*, v. 24, n. 2, Instituto de Estudos em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Apr. 2016, pp. 216–20. DOI: 10.1590/1414-462X201600020258.

BENHAOURECH, Sanaa et al. Congenital heart disease and Down syndrome: various aspects of a confirmed association. *Cardiovascular journal of Africa*, v. 27, n. 5, p. 287-290, 2016. DOI: 10.5830/CVJA-2016-019.

BENITO, Linconl Agudo Oliveira et al. Comorbidades e fatores de risco identificados em pessoas que vieram a óbito por Síndrome Respiratória Aguda Grave por Covid-19. *Revista de Divulgação Científica Sena Aires*, v. 10, n. 3, p. 607-623, 2021.

BERTAPELLI, F.; PITETTI, K.; AGIOVLASITIS, S.; GUERRA-JUNIOR, G. Overweight and obesity in children and adolescents with Down Syndrome—prevalence, determinants, consequences, and interventions: A literature review. *Research in Developmental Disabilities*, v. 57, p. 181–192, 2016.

BOSI, MARIA LUCIA MAGALHÃES; UCHIMURA, KYOKO YASSUI. Qualidade e subjetividade na avaliação de programas e serviços de saúde. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 18, n. 6, p. 1561-1569, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 81 de 20 de janeiro de 2009. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2009 [citado em 6 Abr 2020]. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2009/GM/GM-81.html>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down. 1. ed., 1. reimp. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 60 p. il.

BROOK, R. H.; APPEL, F. A. Evaluación de la calidad de la atención: selección de un método de auditoria médica. In: ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE LA SALUD. Investigaciones sobre servicios de salud: una antología. Washington: OPAS, 1992. p. 535-545. (Publicación Científica; 534).

CALLEA, Michele et al. COVID-19 and Down syndrome. *Acta Paediatrica* (Oslo, Norway: 1992), v. 109, n. 9, p. 1901, 2020.

CAPPELLESSO, Vaniéli Regina; AGUIAR, Aldalice Pinto de. Cardiopatias congênitas em crianças e adolescentes: caracterização clínico-epidemiológica em um hospital infantil de Manaus-AM. *O mundo da saúde*, v. 41, n. 2, p. 144-153, 2017.

CIOTTI, Marco et al. The COVID-19 pandemic. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, v. 57, n. 6, p. 365-388, 2020.

CLIFT, Ashley Kieran et al. COVID-19 Mortality Risk in Down Syndrome: Results From a Cohort Study of 8 Million Adults. *Annals of internal medicine*, v. 174, n. 4, p. 572-576, 2021. doi:10.7326/M20-4986.

COSTA-CARVALHO, B. T. et al. Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in Down syndrome patients. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, v. 39, n. 12, p. 1587-1592, 2006. doi:10.1590/s0100-879x2006001200010.

DATASUS. Morbidade Hospitalar do SUS por local de internação. Acesso em fevereiro de 2022. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sih/nidescr.htm#:~:text=Faixa%20et%C3%A1ria%20do%20paciente%2C%20nas,e%20mais%20e%20idade%20ignorada>.

DE HINGH, Y. C. M. et al. Intrinsic Abnormalities of Lymphocyte Counts in Children with Down Syndrome. *The Journal of Pediatrics*, v. 147, n. 6, p. 744–747, 2005.

DIAS-DA-COSTA, J. S.; MADEIRA, A. C. C.; LUZ, R. M.; BRITTO, M. A. P. Auditoria médica: programa de pré-natal em posto de saúde na região Sul do Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v. 34, n. 4, p. 329-336, 2000.

DONABEDIAN, A. Evaluación y monitoreo de la calidad de los servicios de salud. In: CONSEJO NACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGIA. Secretaria de Salubridad y Asistencia, organization. Seminario de investigación de servicios de salud. 2a ed. Queretaro: Memorial Queretaro, 1978. p. 65-81.

EMES, David et al. COVID-19 in Children with Down Syndrome: Data from the Trisomy 21 Research Society Survey. *Journal of Clinical Medicine*, v. 10, n. 21, p. 5125, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10215125>.

ESPINOSA, Joaquin M. Down syndrome and COVID-19: a perfect storm?. *Cell Reports Medicine*, v. 1, n. 2, 2020.

GARRISON, Michelle M. et al. Risk of death for children with down syndrome and sepsis. *The Journal of pediatrics*, v. 147, n. 6, p. 748-752, 2005. DOI: 10.1016/j.jpeds.2005.06.032.

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP [Internet]. Disponível em: <http://www.hcfmb.unesp.br> [Acesso em: 22 de julho de 2023].

JACKSON, A. et al. Associations between age, respiratory comorbidities, and dysphagia in infants with Down syndrome. *Pediatric Pulmonology*, 2019. DOI: 10.1002/ppul.24458.

JOFFRE, Christelle et al. Children with Down syndrome: Clinical course and mortality-associated factors in a French medical paediatric intensive care unit. *Journal of Paediatrics and Child Health*, v. 52, n. 6, p. 595-599, 2016.

KABYLBEKOVA, Aliya et al. Clinical characteristics of congenital and developmental cataract in Kazakhstan. *Indian journal of ophthalmology*, v. 70, n. 12, p. 4325-4330, 2022. DOI: 10.4103/ijo.IJO_939_22.

KIMURA, Takeshi et al. Utilization and efficacy of palivizumab for children with Down syndrome. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*, v. 62, n. 6, p. 677-682, 2020. doi:10.1111/ped.14157.

LEJEUNE, J. Biochemical investigations and trisomy 21 (author's transl). *Annales de Génétique*, Paris, v. 22, n. 2, p. 67-75, 1979.

LEUNG, Char et al. Risk for Severe Illness and Death among Pediatric Patients with Down Syndrome Hospitalized for COVID-19, Brazil. *Emerging infectious diseases*, v. 29, n. 1, p. 26-35, 2023. doi:10.3201/eid2901.220530

LICASTRO, F. et al. Derangement of non-specific immunity in Down syndrome subjects: Low leukocyte chemiluminescence activity after phagocytic activation. *American Journal of Medical Genetics*, v. 37, n. S7, p. 242–246, 2005.

LOPES, Gilselena Kerbaudy et al. Estudo epidemiológico das infecções neonatais no Hospital Universitário de Londrina, Estado do Paraná. *Acta Scientiarum. Health Sciences*, v. 30, n. 1, p. 55-63, 2008.

LORENA, S. H. T. Síndrome de Down: epidemiologia e alterações oftalmológicas. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, v. 71, n. 3, p. 188–190, 2012. doi:10.1590/s0034-72802012000300009.

LUNA, Manuel Sánchez et al. Expert consensus on palivizumab use for respiratory syncytial virus in developed countries. *Paediatric respiratory reviews*, v. 33, p. 35-44, 2020. doi: 10.1016/j.prrv.2018.12.001.

MALLE, Louise et al. Individuals with Down syndrome hospitalized with COVID-19 have more severe disease. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, v. 23, n. 3, p. 576-580, 2021. doi:10.1038/s41436-020-01004-w

MALT, E. A. et al. Health and disease in adults with Down syndrome. *Tidsskrift for den Norske Lægeforening, Christiania*, v. 133, n. 3, p. 290-294, 2013.

MARTINS, Kamila Rosa. Avaliação clínica, laboratorial e citogenética de pacientes com Síndrome de Down vacinados com vacina pneumocócica polissacarídica 23 valente: um estudo retrospectivo. 2022.

MARTINS, Melissa Amorim et al. Relação da COVID-19 em pacientes pediátricos com a síndrome de Down: uma revisão bibliográfica. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, n. 5, p. 19013-19022, 2021.

MODESTO, M. G. Reforma Sanitária e Informação em Saúde: avaliação dos registros médicos em um Distrito Sanitário de Salvador, Bahia. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 8, n. 1, p. 62-68, 1992.

MORA-BAUTISTA, Víctor Manuel. Anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario en niños con síndrome de Down. *Revista Colombiana de Nefrología*, v. 5, n. 1, p. 54-60, 2018.

MUSTACCHI, Z.; SALMONA, P.; MUSTACCHI, R. Trissomia 21 (Síndrome de Down): nutrição, educação e saúde. São Paulo: Memnon, 2017.

MURPHY, M.; LEMPERT, M. J.; EPSTEIN, L. B. Decreased level of T cell receptor expression by Down syndrome (trisomy 21) thymocytes. *American Journal of Medical Genetics*, v. 37, n. S7, p. 234–237, 2005.

NAKADONARI, E. K.; Soares, A. A. Síndrome de Down: considerações gerais sobre a influência da idade materna avançada. *Arquivos Multidisciplinares de Investigação*, v. 10, n. 2, p. 5-9, 2006.

NATIONAL DOWN SYNDROME SOCIETY (NDSS). Down syndrome. New York: NSDD, 2020. Disponível em: <https://www.ndss.org/about-down-syndrome/down-syndrome/>. Acesso em: 1 nov. 2020.

NISHIHARA, R. et al. Hematological parameters in children with Down syndrome. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, Rio de Janeiro, v. 51, n. 2, p. 85-90, 2015.

NOGUTI, Juliana et al. Uso de profilaxia Antibiótica para pacientes portadores de Síndrome de Down. *Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial*, v. 10, n. 4, p. 31-38, 2010.

NOVAES, H. M. D. Avaliação de programas, serviços e tecnologias em saúde. *Revista de Saúde Pública*, v. 34, n. 5, p. 547-559, 2000.

PINHO, V. P. Avaliação de um Sistema de Informações para o nível local do Sistema Único de Saúde, através de dados de atendimento médico em Centros de Saúde de Botucatu-SP [tese]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo; 2003.

RASKIN, S. Raras e subdiagnosticadas: um dia para as raras. *Gazeta do Povo* [Internet]. 3 Mar 2010 [citado em 28 Abr 2020]. Disponível em: <https://www.gazetadopovo.com.br/opiniaio/artigos/raras-e-subdiagnosticadas-bfmoddvv6waoovtu5u3rugtse/>.

ROBERTS, J. E.; PRICE, J.; MALKIN, C. Language and communication development in Down syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, v. 13, n. 1, p. 26–35, 2007.

RODRIGUES, Renata Labronici Figueira. Infecções no pós-operatório de cirurgia cardíaca em crianças com Síndrome de Down. Dissertação de mestrado. 2013.

SANTORO, Stephanie L et al. Surgical, medical and developmental outcomes in patients with Down syndrome and cataracts. *SAGE open medicine*, v. 5, 2050312117715583, 19 Jun. 2017. DOI: 10.1177/2050312117715583.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO (SES-SP). Diretoria Regional de Saúde – DRS VI – Bauru [Internet]. Bauru: SES-SP; 2020 [citado em 11 Abr 2020]. Disponível em: <www.saude.sp.gov.br>.

SEIFERT, Harry A et al. Female gender increases the risk of death during hospitalization for pediatric cardiac surgery. *The Journal of thoracic and Cardiovascular surgery*, v. 133, n. 3, p. 668-675, 2007. doi:10.1016/j.jtcvs.2006.11.014.

SO, S. A. et al. Hospitalizations of infants and young children with Down syndrome: evidence from inpatient person-records from a statewide administrative database. Journal of intellectual disability research : JIDR, v. 51, Pt 12, p. 1030-8, 2007. doi:10.1111/j.1365-2788.2007.01013.x

SOARES, J. A. et al. Distúrbios respiratórios em crianças com síndrome de Down. Arq Ciênc Saúde, v. 11, n. 4, p. 230-3, 2004.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). Sobrevida de crianças com Down e defeitos cardíacos congênitos tem aumentado nos últimos 30 anos. [acesso jul 2023]. SBC. 18 de março de 2022. Disponível em: <https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjGrN6Dy7aAAxXOLrkGHhA6EQFnoECA8QAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.portal.cardiol.br%2Fpost%2Fsobrevida-de-crian%25C3%25A7as-com-down-e-defeitos-card%25C3%25ADacos-cong%25C3%25AAnitos-tem-aumentado-nos-%25C3%25BAltimos-30-anos&usq=AOvVaw1eDdR8fHiROEeCg9ZexuzV&opi=89978449>

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). **Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down**. São Paulo: Departamento Científico de Genética, 2020.

STOLL, Claude et al. Associated congenital anomalies among cases with Down syndrome. European journal of medical genetics, v. 58, n. 12, p. 674-680, 2015. DOI: 10.1016/j.ejmg.2015.11.003.

TĂTARU, Cătălina Ioana et al. Clinical and therapeutic particularities of congenital cataracts in pediatric patients with Down syndrome. Romanian journal of ophthalmology, v. 64, n. 2, p. 168-175, 2020.

WHOOTEN, R.; SCHMITT, J.; SCHWARTZ, A. Endocrine manifestations of Down syndrome. Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity, v. 1, 2017.