

Cardiovascular diseases in children with down syndrome: a literature review

Francisco Jazon de Araújo Neto¹, Yana Braga Feijão¹, Gabriel Bruno Jácome de Melo¹,
Lowhana Farias Siqueira¹, Alexia Pompeu Monte¹, Ana Letícia Ribeiro Azevedo¹,
Antonio Marcos de Oliveira Paiva¹, Camille Rodrigues Aggensteiner¹,
Luis Fernando de Lima Castelo Branco¹, Vicente de Paulo Teixeira Pinto¹

RESUMO

A cada 700 nascidos vivos, a estimativa é que um tenha Síndrome de Down, resultado da trissomia do cromossomo 21, caracterizada por atraso cognitivo, malformações cardíacas importantes e redução da expectativa de vida de indivíduos acometidos. Neste estudo analisamos e descrevemos a fisiopatologia das doenças cardiovasculares em crianças com Síndrome de Down, fundamentada em dados de uma revisão integrativa envolvendo todos os artigos publicados nas bases de dados PubMed e Cochrane até abril de 2024, utilizando como descritores: “Heart Disease” AND “Down Syndrome”. Foram localizados 838 artigos que, após aplicação dos critérios de exclusão e inclusão, resultaram em 17 artigos elegíveis para este estudo. A análise dos dados revelou que, devido à superexpressão de genes no cromossomo 21, as cardiopatias congênicas estão frequentemente associadas à Síndrome de Down. Além disso, diagnósticos pré-natais, como triagens de DNA e ecocardiogramas fetais, são essenciais para identificar malformações e otimizar os prognósticos. Para todas as crianças diagnosticadas com síndrome de Down são recomendadas intervenções terapêuticas, como cirurgias ou intervenções percutâneas. Ademais, para melhorar a função motora, especialmente nas crianças mais jovens, programas de fisioterapia são essenciais. Esta revisão ressalta a importância do diagnóstico precoce e do tratamento cirúrgico para crianças acometidas por Doença Cardíaca Congênita associada à Síndrome de Down.

Palavras-chave: Cardiopatias Congênicas; Crianças; Doenças Cardiovasculares; Genética Médica; Síndrome de Down.

ABSTRACT

For every 700 live births, it is estimated that one will have Down Syndrome, the result of trisomy 21, characterized by cognitive delay, major cardiac malformations and reduced life expectancy of affected individuals. In this study, was analyzed and described the pathophysiology of cardiovascular diseases in children with Down Syndrome, based on data from an integrative review involving all articles published in the PubMed and Cochrane databases until april 2024, using the descriptors: “Heart Disease” AND “Down Syndrome.” We located 838 articles, which, after applying the criteria for exclusion and inclusion, resulted in 17 eligible articles for this study. The analysis of the literature revealed that, due to the overexpression of the genes in chromosome 21, congenital heart diseases are frequently associated with Down Syndrome. Furthermore, prenatal diagnostics, such as DNA screenings and fetal echocardiograms, are essential to identify malformations and optimize prognoses. For all children diagnosed with Down Syndrome, therapeutic interventions, such as surgeries and percutaneous interventions, are recommended. Additionally, to improve motor function, especially in younger children, physiotherapy programs are essential. This review highlights the importance of early diagnosis and surgical treatment for children affected by congenital heart disease associated with Down Syndrome.

Keywords: Congenital Heart Defects; Children; Cardiovascular Diseases; Medical Genetics; Down Syndrome.

Autor de correspondência

Francisco Jazon de Araújo Neto

jazon.neto@gmail.com

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Down (SD), causada pela trissomia do cromossomo 21, é uma das síndromes genéticas mais prevalentes, afetando aproximadamente 1 em cada 700 nascidos vivos⁽¹⁾. Essa condição genética é mais comum em indivíduos do sexo masculino e está associada à idade materna avançada durante a gravidez, sendo também a principal causa genética conhecida de atraso no desenvolvimento cognitivo⁽²⁾. No entanto, além das alterações neurocognitivas, a SD está frequentemente associada a malformações congênitas, sendo as cardiovasculares as mais significativas, presentes em até 60% dos pacientes com trissomia do cromossomo 21^(3,4).

Dentre as malformações cardiovasculares observadas, as mais comuns incluem, em ordem decrescente de prevalência: Defeito do Septo Atrioventricular (DSAV), Defeito do Septo Atrial (DSA), Defeito do Septo Ventricular (DSV) e a Tetralogia de Fallot⁽⁵⁾. No entanto, estas alterações possuem distribuição variável em diferentes partes do globo, com maior prevalência do DSV em relação ao DSAV na população asiática, por exemplo^(6,7).

Essas malformações cardíacas são as principais causas de mortalidade infantil em pacientes com SD, principalmente durante o período pós-neonatal⁽⁸⁾. Em tempos passados, a principal abordagem desses pacientes dava-se de forma conservadora, o que resultava, quase que invariavelmente, em hipertensão pulmonar

devido à existência de shunts secundários aos defeitos dos septos cardíacos⁽⁹⁾. No entanto, graças aos avanços na medicina, o diagnóstico precoce e o tratamento cirúrgico das doenças cardíacas congênitas, a expectativa de vida das pessoas com Síndrome de Down tem aumentado consideravelmente nas últimas décadas, chegando a ultrapassar os 60 anos, em comparação com a expectativa de apenas 12 anos de vida, na década de 1940^(10,11).

METODOLOGIA

Este estudo é resultado de uma revisão de literatura integrativa sobre cardiopatias congênitas e Síndrome de Down, com abordagem qualitativa, do tipo exploratória, realizada a partir de pesquisa bibliográfica nas bases de dados da National Library of Medicine (PubMed) e da Cochrane Library, desde o início destas publicações, até abril de 2024, totalizando 838 artigos. A estratégia de pesquisa utilizou o operador booleano AND para a composição da ferramenta de busca, que foi realizada da seguinte forma: “Heart Disease” AND “Down Syndrome”. Os termos selecionados para essa pesquisa foram selecionados dentre os descritores de saúde (DeCS) e seu correspondente Medical Subject Headings (MeSH).

Inicialmente, para analisar a aderência ao tema foi realizada a leitura, de forma individual, dos títulos e resumos dos artigos encontrados. Após essa etapa, que culminou com a exclusão

de artigos que não satisfaziam aos critérios, foi realizada a leitura integral dos textos. Ao final, 17 artigos foram utilizados nesta pesquisa, os quais foram limitados aos seguintes critérios de elegibilidade: artigos de revisão, coorte e ensaios clínicos; trabalhos publicados nos últimos 10 anos; artigos em língua inglesa, portuguesa e espanhola; artigos que abordam problemas cardiovasculares em pacientes com SD. Entre os excluídos: artigos que abordavam mamografias; textos incompletos; artigos com metodologia incompleta e trabalhos que abordam outras síndromes genéticas.

RESULTADOS

Esta pesquisa resultou em 17 artigos, dos quais 11 eram revisões da literatura e 6, estudos de coorte. Todos foram publicados entre 2015 e 2023. Os dados referentes aos resultados e conclusões estão apresentados na Tabela 1, que contém elementos de análise qualitativa e descritiva.

EM ANEXO

DISCUSSÃO

A Síndrome de Down é uma doença prevalente na população geral, que pode apresentar complicações como a Doença Coronariana Congênita associada, o que afeta não apenas a qualidade de vida, mas, também, a expectativa de vida de crianças acometidas, sendo necessário entender esse agravo e abordar as melhores opções terapêuticas existentes.

Abordagem genética e molecular

Estudos genéticos recentes identificaram que a superexpressão de genes do cromossomo 21, causada pela trissomia em indivíduos com SD, atinge diretamente o desenvolvimento cardíaco embrionário, como o gene DSCAM, localizado em 21q22.2, que, ao ser anormalmente expresso, aumenta a adesão entre as células e atua sinergicamente com a superexpressão do gene COL6A1, que aumenta a produção de colágeno tipo VI, envolvido na formação do septo atrioventricular, afetando a fusão do coxim endocárdico causando os Defeitos do Septo Atrioventricular, a malformação cardíaca congênita mais prevalente entre as crianças com SD ^(3,5). Ademais, a superexpressão de RCAN, localizado em 21q22.1, afeta tanto o desenvolvimento embrionário das valvas cardíacas, quanto do septo atrioventricular⁽³⁾.

Além disso, estudos que apontam que RNAs não codificantes (ncRNAs) e Micro RNAs (miRNAs) podem estar associados a modulação da superexpressão de genes da SD associados com a DCC, ao ampliar fatores de transcrição envolvidos na cardiogênese⁽³⁾. Outros fatores importantes são as vias cardiovasculares moleculares, como a diminuição da desfosforilação do Fator Nuclear de Células T Ativadas (NFAT), que afeta a formação das válvulas cardíacas coronarianas e dos septos durante o desenvolvimento embrionário, bem como faz sinalização de hipertrofia cardíaca, levando a insuficiência cardíaca^(4,12).

Ademais, o aumento do estresse oxidativo, pela diminuição de espécies antioxidantes, como a Superóxido Dismutase tipo 1 (SOD1), bem como disfunções mitocondriais e lisossomais, podem ter consequências a níveis celulares e teciduais, como apoptose, autofagia e isquemia, prejudicando o metabolismo energético e a funcionalidade do coração⁽¹²⁾.

Fisiopatologia

Atualmente, existem duas principais hipóteses que podem explicar a patogênese da cardiopatia congênita em pacientes pediátricos com SD, sendo o efeito da dose genética a primeira teoria e as mutações variadas locus-específicas a segunda⁽⁴⁾.

Segundo Versacci et al. (2018), o efeito da dose genética diz que alguns genes localizados no cromossomo 21, como: DSCAM, COL6A1 e COL6A2, apresentam-se aumentados na SD e, devido ao maior número de cópias, a maior expressão desses genes torna-se promotora das Doenças Cardíacas Congênitas.

Já a segunda hipótese, sobre a existência de mutações variadas locus-específicas, propõe que as mutações existentes no cromossomo 21, como as citadas acima, são responsáveis por amplificar a ação de outras mutações, localizadas em outros cromossomos que não o 21^(3,4). Logo, esses genes mutados estariam envolvidos no processo embrionário de formação do sistema cardiovascular, por isso mutações encontradas em pacientes com SD e cardiopatias congênitas não são encontradas em pacientes portadores de cardiopatias congênitas sem associação com a SD^(3,5).

Apresentação clínica

Os pacientes com DCC e SD apresentam uma sintomatologia muito diversa, como sudorese excessiva, déficit cognitivo, fadiga, taquicardia, dispnéia, dor torácica (especialmente do tipo angina), cianose periférica, processo de crescimento alterado e baqueteamento digital, o que pode associar no processo diagnóstico^(5,13). Nesses indivíduos, a presença aumentada de distúrbios respiratórios do sono e de crises convulsivas também se associam ao aumento do déficit cognitivo⁽²⁾.

Em continuidade, a Doença Cardíaca Congênita desenvolve-se pouco depois do nascimento e os sintomas não se manifestam até a primeira infância ou adolescência, o que pode atrasar o diagnóstico^(5,13). Nessa perspectiva, a principal alteração cardíaca existente nas cardiopatias congênitas associadas à SD está relacionada aos defeitos septais, os quais criam shunts de comunicação esquerda-direita^(1,7,9), sendo mais prevalentes em indivíduos do sexo feminino^(1,14). Desse modo, devido à maior pressão existente nas câmaras cardíacas esquerdas, o sangue dos indivíduos com esses shunts passa a fluir em direção à circulação pulmonar, provocando um quadro de Hipertensão Pulmonar Arterial^(5,10,12). Porém, mesmo apresentando uma maior prevalência de DCC e hipertensão pulmonar, os pacientes com SD têm uma menor prevalência de lesões ateroscleróticas nos vasos coronários^(5,11).

Os defeitos das válvulas cardíacas, defeitos dos septos ventriculares, estenoses, anomalias do músculo cardíaco e dos orifícios na parede interna do coração provocam um defeito na circulação sanguínea, insuficiência cardíaca e, eventualmente, morte⁽¹³⁾. Ademais, esses indivíduos apresentam maior prevalência de problemas de remodelação vascular, disfunção vascular, infecções do trato respiratório, infecções cardíacas, hipertensão pulmonar e incapacidade do coração para bombear sangue suficiente, o que, ao ser somado com a DCC, predispõe ainda mais o desenvolvimento da insuficiência cardíaca^(5,13).

Além disso, o quadro desses pacientes também é marcado pelo aumento da eritropoetina, do fator de crescimento endotelial vascular e do fator estimulador de colônias de granulócitos nos pacientes com SD, pode ter contribuído para a maior incidência de quilotórax e para a necessidade de suporte inotrópico mais prolongado, podendo, também, se relacionar à sepse e doenças auto-imunes⁽¹⁵⁾. Em geral, esses pacientes apresentam uma menor taxa de sobrevivência, sendo isso, provavelmente, um reflexo dos desafios enfrentados pelas famílias e pelo sistema de saúde para lidar com o fardo da doença⁽⁷⁾.

Diagnóstico e tratamento

Para um diagnóstico precoce, o acompanhamento pré-natal e pediátrico são essenciais, além de estimular o desenvolvimento adequado de crianças com SD, pois quanto mais

rápido o diagnóstico e a identificação das condições presentes associadas a trissomia do 21, melhor é o prognóstico da criança⁽¹⁶⁾.

Nesse sentido, o diagnóstico da Doença Cardíaca Congênita (DCC) relacionada à SD deve ser no tempo mais hábil possível, ou seja, no período gestacional já devesse ser pesquisada a presença da DCC, já que o diagnóstico pode envolver a Triagem de DNA livre de células (exame que pode ter baixa acurácia) ou pode ser realizado por meio de estudo molecular por FISH (Hibridação in situ Fluorescente) do líquido amniótico, exame este mais invasivo e específico, que exige a realização de amniocentese, entre a 11a a 14a semanas de gestação^(4,17). Tais testes devem ser feitos, em especial, em mulheres que possuem fatores de risco, como idade avançada, exposição a toxinas e medicamentos, assim como histórico familiar associado a SD⁽⁴⁾.

Após diagnosticar a SD, é importante investigar, ainda no pré-natal, os fenótipos associados a SD que podem causar complicações para o feto, em especial a DCC, que está presente em cerca de 66% das crianças com SD, sendo necessária a ser investigada através do Ecocardiograma Fetal (EF), bem como deve-se considerar que quanto mais cedo for tratada a condição, melhor será o prognóstico da criança^(3,4,6).

Quanto à abordagem terapêutica, é recomendado que todas as crianças com SD submetam-se a avaliação cardiológica e que, aquelas com DCC, tenham acesso

a intervenções ativas, como procedimentos cirúrgicos ou percutâneos em tempo hábil, a fim de favorecer a correção do distúrbio e aumentar sua qualidade de vida^(9,17). Todavia, deve-se atentar para as complicações cardíacas pós-cirúrgicas, destacando-se entre as mais frequentes as arritmias e o baixo débito cardíaco e, entre as complicações não cardíacas, infecções de feridas cirúrgica e afecções pulmonares⁽¹⁶⁾, destacando-se, ainda, que tais complicações são mais frequentes em crianças com SD, quando comparadas com crianças sem SD que também passaram por procedimento cirúrgico pelo mesmo motivo^(15,18).

Ademais, a cirurgia corretiva total em crianças com SD e DCC, quando comparada com pacientes com DCC sem SD, apresenta maior mortalidade tardia e maior tempo de hospitalização pós-operatória no grupo com SD⁽¹⁰⁾. Por fim, no caso de detecção de um coração univentricular ou de um defeito do septo atrioventricular não balanceado, em pacientes com SD, torna o tratamento ainda mais dificultoso, sendo necessário centros especializados para realizar o manejo desses casos⁽¹⁸⁾.

CONCLUSÃO

Este trabalho destaca a importância do diagnóstico precoce das Doenças Cardiovasculares Congênitas em crianças com Síndrome de Down, promovido desde o pré-natal, culminando com a indicação de tratamento cirúrgico destas doenças

em tempo hábil, a fim de proporcionar melhor qualidade de vida e evitar complicações, cardíacas e não cardíacas, durante o desenvolvimento da criança.

REFERÊNCIAS

1. Diogenes TCP, Mourato FA, de Lima Filho JL, Mattos S da S. Gender differences in the prevalence of congenital heart disease in Down's syndrome: a brief meta-analysis. *BMC Medical Genetics* [Internet]. 2017 Dec 6 [cited 2024 Jun 28];18(1):111. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6389118/> DOI: 10.1186/s12881-017-0475-7
2. Gandy KC, Castillo HA, Ouellette L, Castillo J, Lupo PJ, Jacola LM, et al. The relationship between chronic health conditions and cognitive deficits in children, adolescents, and young adults with down syndrome: A systematic review. *PloS one* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jun 28];15(9):e0239040. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7485757/> DOI: 10.1371/journal.pone.0239040
3. Zhang H, Liu L, Tian J. Molecular mechanisms of congenital heart disease in down syndrome. *Genes & diseases* [Internet]. 2019 Dec [cited 2024 Jun 28];6(4):372–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6889238/> DOI: 10.1016/j.gendis.2019.06.007
4. Asim A, Agarwal S. Congenital heart defects among Down's syndrome cases: an updated review from basic research to an emerging diagnostics technology and genetic counselling. *Journal of genetics* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jun 28];100. Available from: <https://www.ias.ac.in/article/fulltext/jgen/100/0045> DOI: 10.1007/s12041-021-01296-0
5. Versacci P, di Carlo D, Digilio MC, Marino B. Cardiovascular disease in Down syndrome. *Current opinion in pediatrics* [Internet]. 2018 Oct [cited 2024 Jun 28];30(5):616–22. Available from: https://journals.lww.com/co-pediatrics/abstract/2018/10000/cardiovascular_disease_in_down_syndrome.5.aspx DOI: 10.1097/MOP.0000000000000661
6. Sharaf R, Garout W, Sharaf R. Prevalence of Congenital Heart Defects in Individuals With Down Syndrome in Saudi Arabia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus* [Internet]. 2022 Nov [cited 2024 Jun 28];14(11):e31638. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9759917/> DOI: 10.7759/cureus.31638
7. Zahari N, Mat Bah MN, A Razak H, Thong MK. Ten-year trend in prevalence and outcome of Down syndrome with congenital heart disease in a middle-income country. *European journal of pediatrics* [Internet]. 2019 Aug [cited 2024 Jun 28];178(8):1267–74. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-019-03403-x> DOI: 10.1007/s00431-019-03403-x
8. Weijerman ME, van Furth AM, Vonk Noordegraaf A, van Wouwe JP, Broers CJM, Gemke RJB. Prevalence, Neonatal Characteristics, and First-Year Mortality of Down Syndrome: A National Study. *The Journal of Pediatrics* [Internet]. 2008 Jan [cited 2024 Jun 28];152(1):15–9. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022-3476\(07\)00895-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022-3476(07)00895-5) DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.09.045
9. Wang B, Verrocchi J, Liew D, Zentner D. Does Down syndrome influence the outcomes of congenital cardiac surgery? A systematic review and meta-analysis. *European heart journal Quality of care & clinical outcomes* [Internet].

- 2023 Apr 26 [cited 2024 Jun 28];9(3):240–8. Available from: <https://academic.oup.com/ehjqcco/article/9/3/240/6591567?login=false> DOI: 10.1093/ehjqcco/qcac028
- 10.Kwak JH, Lee SW, Cha HR, Huh J, Kang IS, Jun TG, et al. Long-Term Observational Outcomes after Total Correction of Congenital Heart Disease in Korean Patients with Down Syndrome: A National Cohort Study. *Children* (Basel, Switzerland) [Internet]. 2022 Aug 31 [cited 2024 Jun 28];9(9). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9497944/> DOI: 10.3390/children9091329
- 11.Sobey CG, Judkins CP, Sundararajan V, Phan TG, Drummond GR, Srikanth VK. Risk of Major Cardiovascular Events in People with Down Syndrome. *PloS one* [Internet]. 2015 [cited 2024 Jun 28];10(9):e0137093. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4589343/> DOI: 10.1371/journal.pone.0137093
- 12.Venegas-Zamora L, Bravo-Acuña F, Sigcho F, Gomez W, Bustamante-Salazar J, Pedrozo Z, et al. New Molecular and Organelle Alterations Linked to Down Syndrome Heart Disease. *Frontiers in genetics* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jun 28];12:792231. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8808411/> DOI: 10.3389/fgene.2021.792231
- 13.Sun R, Liu M, Lu L, Zheng Y, Zhang P. Congenital Heart Disease: Causes, Diagnosis, Symptoms, and Treatments. *Cell biochemistry and biophysics* [Internet]. 2015 Jul [cited 2024 Jun 28];72(3):857–60. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12013-015-0551-6> DOI: 10.1007/s12013-015-0551-6
- 14.Bates ML, Vasileva A, Flores LDM, Pryakhina Y, Buckman M, Tomasson MH, et al. Sex differences in cardiovascular disease and dysregulation in Down syndrome. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Jun 28];324(4):H542–52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6800509/> DOI: 10.1152/ajpheart.00544.2022
- 15.Zakharchenko L, EL-Khuffash A, Hurley T, Kelly L, Melo A, Padden M, et al. Infants with Down syndrome and congenital heart disease have altered peri-operative immune responses. *Pediatric Research* [Internet]. 2022 Dec 29 [cited 2024 Jun 28];92(6):1716–23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9771806/> DOI: 10.1038/s41390-022-02000-3
- 16.Dias FMA, Cordeiro S, Menezes I, Nogueira G, Teixeira A, Marques M, et al. Cardiopatia Congênita em Crianças com Síndrome de Down: O que Mudou nas Últimas Três Décadas? *Acta Médica Portuguesa* [Internet]. 2016 Oct 31 [cited 2024 Jun 28];29(10):613–20. Available from: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/7318> DOI: 10.20344/amp.7318
- 17.Arias-Lobo R, Lupinta-Paredes E, Calderón-Colmenero J, Cervantes-Salazar JL, García-Montes JA, Patiño-Bahena EJ, et al. Abordaje terapéutico de cardiopatías congénitas en el síndrome de Down. *Archivos de Cardiología de México* [Internet]. 2023 Dec 6 [cited 2024 Jun 28];93(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10406475/> DOI: 10.24875/ACM.22000053
- 18.Khoshhal SQ. Surgical palliation of univentricular heart disease in children with Down's syndrome: A systematic review. *Journal of Taibah University Medical Sciences* [Internet]. 2019 Feb [cited 2024 Jun 28];14(1):1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6694996/> DOI: 10.1016/j.jtumed.2018.10.006

Observação: os/(as) autores/(as) declaram não existir conflitos de interesses de qualquer natureza.

Tabela 1 - Principais características dos trabalhos publicados até abril de 2024 envolvendo DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DOWN de acordo com os artigos publicados nas bases de dados PubMed e Cochrane.

Autor e ano	Tipo de estudo	Resultados e Conclusão
Wang (2023)	Revisão sistemática e metanálise.	Os benefícios da intervenção ativa são demonstrados por essa meta-análise de sobrevivência. Ademais, foi visto que o defeito do septo atrioventricular (DSAV) é o defeito cardíaco congênito mais comum que afeta os indivíduos com Síndrome de Down. Após o reparo do DSAV, a regurgitação da valva atrioventricular esquerda é uma complicação significativa e comum. Ela continua sendo o principal motivo de reoperação e um fator de risco importante que influencia a sobrevida.
Arias-Lobo (2023)	Coorte Retrospectiva	Em todas as crianças com SD, é essencial realizar um estudo cardiológico e levá-las para correção cirúrgica ou cateterismo intervencionista em tempo hábil, a fim de favorecer a sobrevivência e a qualidade de vida das crianças afetadas pela doença coronariana. Tanto a cirurgia quanto o cateterismo intervencionista são terapias muito eficazes com baixa morbidade e mortalidade.
Venegas-Zamora (2022)	Revisão de literatura.	Em crianças com defeitos cardiovasculares congênitos (DCC), a indicação de cirurgia é absoluta e, em algumas situações, uma segunda operação é necessária para concluir o reparo das válvulas cardíacas. Ademais, foi visto que o aumento do fluxo pulmonar através de shunts intracardíacos resulta em aumento da tensão de cisalhamento nas células endoteliais pulmonares, causando um quadro de hipertensão pulmonar adjacente, porém, os reparos cardíacos nem sempre resolvem a condição subjacente da Hipertensão Pulmonar Arterial. Por fim, foi visto que indivíduos com SD apresentam uma taxa de mortalidade reduzida por doenças cardiovasculares isquêmicas, podendo a superexpressão do gene RCAN1 na SD ser um fator de proteção neste grupo, porém, esse gene reprime a translocação do NFAT, um modulador da hipertrofia cardíaca.
Zakharchenko (2022)	Coorte retrospectiva.	Este estudo demonstrou que crianças com Síndrome de Down (SD) e Defeitos Cardiovasculares Congênitos (DCC) apresentam alterações significativas nas respostas imunes pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, em comparação com crianças com DCC que têm um cariótipo normal. Ademais, o aumento da eritropoetina, do fator de crescimento endotelial vascular e do fator estimulador de colônias de granulócitos nos pacientes com SD, pode ter contribuído para a maior incidência de quilotórax e para o suporte inotrópico mais prolongado, podendo, também, se relacionar à sepse e doenças auto-imunes.
Bates (2023)	Revisão de literatura.	Concluiu que indivíduos do sexo feminino com Síndrome de Down (SD) apresentam maior prevalência de cardiopatias, principalmente defeitos septais, além de que ocorrem maior risco de cardiotoxicidade por quimioterapia, doença coronariana e síndrome de Moyamoya. No entanto, não há diferenças entre os sexos na SD quanto a pressão arterial diastólica, glicose, colesterol total ou níveis de lipoproteína de baixa densidade. Ademais, ao comparar a SD com os demais grupos controle, foi visto um aumento na incidência de todas as doenças cardíacas e de todos os fatores de risco, exceto a lipoproteína de baixa densidade, no grupo com SD.
Kwak (2022)	Coorte retrospectiva.	Quando se comparou a cirurgia corretiva total em crianças com Síndrome de Down (SD) e Doença Cardíaca Congênita (DCC) com um grupo controle, observou-se maior mortalidade tardia e maior tempo de hospitalização pós-operatória no grupo com SD. Ademais, a hipertensão pulmonar ocorreu com mais frequência em pacientes com SD. No entanto, foram observadas taxas semelhantes de insuficiência cardíaca e arritmias nos dois grupos. Em conclusão, apesar de muitos avanços médicos, a taxa de mortalidade de pacientes com DCC aumenta na presença da SD.
Sharaf (2022)	Revisão sistemática e metanálise.	Nossa revisão constatou que cerca de 66% dos indivíduos com Síndrome de Down (SD) têm pelo menos um Defeito Cardíaco Congênito (DCC). Sendo que a prevalência de DCC nos estudos incluídos variou em cerca de 41% a 85% nos pacientes com SD. No entanto, a confiabilidade de nossos resultados é limitada devido à significativa heterogeneidade entre os estudos. Recomendamos a realização de mais estudos para fornecer evidências de maior qualidade para avaliar a prevalência de CHD.
Asim (2021)	Revisão de literatura.	A nossa compreensão do mecanismo da patogênese das Doenças Cardiovasculares Congênitas (DCC) em pacientes com Síndrome de Down (SD), juntamente com a disponibilidade de novas tecnologias emergentes para o seu diagnóstico, facilitou uma nova descoberta de genes que

		proporcionaram um melhor prognóstico, tratamento e gestão destas doenças. Dentre esses genes, o CRELD1 atua como um regulador do Fator Nuclear das Células T Ativadas (NFAT), o qual é crucial para o regulamento do desenvolvimento cardiovascular normal, com alterações nesses genes, o desenvolvimento cardíaco normal é afetado. O diagnóstico e os tratamentos por meio de técnicas de sequenciamento genético estão agora disponíveis para o médico geneticista e para o cardiologista, permitindo, também, identificar melhor o risco de recorrência familiar, proporcionando opções reprodutivas e melhorando os cuidados adequados da DCC na SD.
Khoshhal (2019)	Revisão sistemática e metanálise.	No caso de detecção de um coração univentricular ou de um defeito do septo atrioventricular não balanceado, em pacientes com Síndrome de Down, a estratégia de tratamento não é simples, devido a dificuldade de elaborar um tratamento para a paliação de ventrículo único em crianças com SD. Ademais, os volumes ventriculares, a anatomia arterial pulmonar e as resistências devem ser meticulosamente determinados por estudos de imagem apropriados.
Gandy (2020)	Revisão sistemática.	Nossas descobertas sugerem a necessidade de uma caracterização mais abrangente da carga das condições crônicas de saúde, como as Doenças Cardiovasculares Congênitas, vivenciadas pelas populações com Síndrome de Down e como essas condições se relacionam com a capacidade social, física e cognitiva desses indivíduos. Além disso, o artigo relata que a presença aumentada de distúrbios respiratórios do sono e crises convulsivas nesses indivíduos aumentam o déficit cognitivo.
Zhang (2019)	Revisão de literatura.	Os genes relacionados à Síndrome de Down (SD) com Doença Cardiovascular Congênita (DCC) incluem DSCAM, KCNJ6, RCAN1, CRELD1, CRELD2 e ALK2, além de superexpressões de RNAs e miRNAs. Entre esses genes, DSCAM, KCNJ6 e RCAN1 localizados no cromossomo 21 causam desenvolvimento anormal do coração por meio de diferentes mecanismos, enquanto CRELD1, CRELD2 e ALK2 localizados em outro cromossomo resultam em DCC devido à mutação do locus gênico. Ademais, a falta de suplementação materna com ácido fólico está associada a defeitos septais em bebês com SD, embora o mecanismo não seja totalmente compreendido. Além dos fatores mencionados acima, acredita-se que o fenótipo de DCC na SD é uma combinação de vários fatores que interagem entre si de forma sinérgica ou antagônica.
Zahari (2019)	Coorte retrospectiva.	A prevalência de Doença Cardiovascular Congênita (DCC) em pacientes com Síndrome de Down (SD) permaneceu estável ao longo do tempo, sendo a Comunicação Interventricular o defeito cardíaco mais comum. Em geral, esses pacientes apresentam uma menor taxa de sobrevivência, sendo isso, provavelmente, um reflexo dos desafios enfrentados pelas famílias e pelo sistema de saúde para lidar com o fardo da doença no contexto dos países de baixo rendimento.
Versacci (2018)	Revisão de literatura.	A existência de um tipo específico de malformação cardíaca com uma prevalência de padrões anatômicos "simples" é a característica principal dos doentes com Defeitos Cardiovasculares Congênitos (DCC). Sendo assim, o tratamento para DCC vem apresentando resultados cada vez melhores, com a cirurgia cardíaca contribuindo para o aumento da sobrevivência e melhora da qualidade de vida. Ademais, problemas cardiovasculares, incluindo disfunção valvar, hipertensão pulmonar e arritmias apresentam prevalências maiores em pacientes com Síndrome de Down, mas, ao mesmo tempo, há menor incidência da aterosclerose e suas complicações. Após as primeiras semanas de vida, a resistência vascular pulmonar diminui e, no caso de uma grande derivação esquerda-direita, os bebês apresentam sinais de insuficiência cardíaca congestiva, o que provoca o aumento do fluxo pulmonar através do shunt intracardíaco levando a uma remodelação e disfunção vascular, relacionada com um aumento da tensão de cisalhamento nas células endoteliais do pulmão.
Diogenes (2017)	Revisão sistemática e metanálise.	Essa breve meta-análise demonstrou maior prevalência de Doença Cardiovascular Congênita (DCC), especialmente Defeito do Septo Atrioventricular (DSAV), em pacientes do sexo feminino com Síndrome de Down (SD). Após a meta-análise, observou-se que o gênero feminino é um fator de risco para a presença de DCC na SD. O mesmo ocorre se considerarmos apenas o DSAV.
Sun (2015)	Revisão de literatura.	A Doença Cardiovascular Congênita (DCC) é a anomalia congênita mais comum em recém-nascidos e adolescentes, com prevalência ainda maior em crianças com Síndrome de Down (SD). Nesse sentido, para correção da DCC, procedimentos de cateterismo e cirurgia podem reparar os defeitos cardíacos, ademais, o diagnóstico deste acometimento pode ser efetuado por ECG e raios X. Sendo que os principais defeitos tratam-se de defeitos das válvulas cardíacas, defeitos dos septos auriculares e ventriculares, estenose, anomalias do músculo cardíaco e um orifício na parede interna do coração, que nem sempre geram sintomas no início da vida, mas provocam um defeito na circulação sanguínea, que pode evoluir para insuficiência cardíaca e, eventualmente, morte.

Dias (2016)	Coorte retrospectiva.	Após um período pós-cirúrgico com maior mortalidade no primeiro ano de vida, os doentes com Síndrome de Down (SD) submetidos a cirurgia corretiva de cardiopatia congênita apresentaram uma sobrevida significativa de 45 anos. Assim, nos últimos 25 anos, verificou-se uma melhoria dos cuidados de saúde prestados a crianças com SD. No nosso estudo, esta realidade espelha-se no maior número de casos com diagnóstico pré-natal, no encaminhamento precoce para a avaliação pelo cardiologista pediátrico e, por fim, na qualidade dos resultados em termos de mortalidade e de capacidade funcional a longo prazo dos doentes submetidos a cirurgia corretiva.
Sobey (2015).	Coorte retrospectiva.	Pacientes com Síndrome de Down (SD) têm uma formação de lesão aterosclerótica marcadamente reduzida nos vasos coronários em comparação com pacientes sem SD. Ademais, o risco de acidente vascular cerebral isquêmico na SD é expresso em todas as idades e pode ser explicado pela presença de condições como doença cardíaca congênita, arritmia cardíaca e doença de Moyamoya.

Fonte: Autores - 2024.