

Síndrome de Down e patologias associadas: uma revisão narrativa da literatura

Down syndrome and associated pathologies: a narrative review of the literature

Síndrome de Down y patologías asociadas: una revisión narrativa de la literatura

Tatiana Batista Sanchez Alvarez¹, Dionasson Altivo Marques²

Como citar: Alvarez TBS, Marques DA. Síndrome de down e patologias associadas: uma revisão narrativa da literatura. REVISIA. 2021; 10(3): 493-500. Doi: <https://doi.org/10.36239/revisa.v10.n3.p493a500>

REVISIA

1. Faculdade de Ciências da Saúde Albert Einstein. São Paulo, São Paulo, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0003-4798-8397>

2. Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem, Pós-Graduação em Enfermagem. São Paulo, São Paulo, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0003-0577-7989>

Recebido: 22/04/2021

Aprovado: 11/06/2021

RESUMO

Objetivo: identificar por meio de uma revisão narrativa de literatura as patologias mais recorrentes em indivíduos com Síndrome de Down. **Método:** trata-se de uma revisão narrativa. Realizou-se um levantamento da literatura no Portal Pubmed e nas bases de dados de publicações científicas indexadas: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Base de Dados de Enfermagem (BDENF) e *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL) e Portal PubMed, usando os descritores "Down's syndrome", "Pathologies", "Trisomy 21", "Intellectual Disability", "Clinical manifestations". **Resultados:** foram encontrados 696 artigos, dos quais 24 foram analisados na íntegra, destes, foram selecionados 9 artigos que compuseram a amostra desta revisão. A maioria dos estudos selecionados mensurou as características fenotípicas peculiares nos indivíduos com essa anomalia, a saber: olhos oblíquos, orelhas baixas, braquidactilia, hipotonia, baixa estatura, braquicefalia, fissuras oblíquas na pálpebra, epicanto, manchas de *Brushfield* na íris, dentre outras. **Conclusão:** torna-se necessária uma atenção e acompanhamento regular dos profissionais de saúde acerca das patologias malignas, doenças autoimunes e inflamatórias que acometem as pessoas com SD.

Descritores: Síndrome de Down; Patologias; Trissomia 21; Deficiência Intelectual; Manifestações Clínicas.

ABSTRACT

Objective: to identify through a narrative literature review the most recurrent pathologies in individuals with Down syndrome. **Method:** this is a narrative review. A survey of literature was conducted on the Pubmed Portal and in the databases of indexed scientific publications: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS), Nursing Database (BDENF) and Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) and PubMed Portal, using the descriptors "Down's syndrome", "Pathologies", "Trisomy 21", "Intellectual Disability", "Clinical manifestations". **Results:** 696 articles were found, of which 24 were fully analyzed, of which 9 articles were selected that comprised the sample of this review. Most of the selected studies measured the peculiar phenotypic characteristics in individuals with this anomaly, namely: oblique eyes, low ears, brachydactyly, hypotonia, short stature, brachycephaly, oblique clefts in the eyelid, epicanth, Brushfield spots on the iris, among others. **Conclusion:** it is necessary to have regular attention and follow-up of health professionals about malignant pathologies, autoimmune and inflammatory diseases that affect people with DS.

Descriptors: Down syndrome; Pathologies; Trisomy 21; Intellectual Disability; Clinical Manifestations.

RESUMEN

Objetivo: identificar a través de una literatura narrativa revisar las patologías más recurrentes en individuos con síndrome de Down. **Método:** esta es una revisión narrativa. Una encuesta de literatura se realizó en el Portal Pubmed y en las bases de datos de publicaciones científicas indexadas: Biblioteca Electrónica Científica en Línea (SciELO), Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), Base de Datos de Enfermería (BDENF) e Índice Acumulativo de Literatura de Enfermería y Salud Aliada (CINAHL) y PubMed Portal, utilizando los descriptores "Síndrome de Down", "Patologías", "Trisomy 21", "Discapacidad Intelectual", "Manifestaciones clínicas". **Resultados:** se encontraron 696 artículos, de los cuales 24 fueron analizados en su totalidad, de los cuales se seleccionaron 9 artículos que comprendían la muestra de este examen. La mayoría de los estudios seleccionados midieron las peculiares características fenotípicas en individuos con esta anomalía, a saber: ojos oblicuos, orejas bajas, braquidactilia, hipotonia, estatura baja, braquicefalia, hendiduras oblicuas en el párpado, epicante, manchas de *Brushfield* en el iris, entre otros. **Conclusión:** es necesario tener atención regular y seguimiento de los profesionales de la salud sobre patologías malignas, enfermedades autoinmunes e inflamatorias que afectan a las personas con DS.

Descriptores: Síndrome de Down; Patologías; Trisomía 21; Discapacidad Intelectual; Manifestaciones clínicas.

Introdução

A Síndrome de Down (SD) é uma alteração genética numérica, que ocorre durante a divisão celular, caracterizada pela adição de um cromossomo no par de cromossomos 21 do DNA humano, formando assim, a trissomia 21. Isso ocorre devido a falha na separação de material genético durante a preparação do óvulo ou, mais raramente, durante a espermatogênese. Trata-se de uma síndrome onde a sua ocorrência está associada a uma série de fatores, tais como: a idade materna e o mosaïcismo genético - onde a mãe apresenta o genótipo característico da trissomia em parte de suas células.¹

Essa patologia possui um fenótipo único e inconfundível. Os indivíduos apresentam face achatada, olhos oblíquos com prega epicântica, inserção da baixa das orelhas, protusão lingual, hipotonia muscular, frouxidão ligamentar, braquidactilia (dedos curtos) e déficits cognitivos variáveis.²⁻⁴

A trissomia é responsável por algumas patologias de base, definidas estritamente por expressões fenotípicas, dentre elas, algumas mais recorrentes (como a hipotonia⁵, cardiopatia⁶, e distúrbios de visão⁷: miopia, hipermetropia e astigmatismo).

Além desses efeitos deletérios, essa síndrome provoca aos indivíduos, maior suscetibilidade a doenças respiratórias¹⁰, principalmente baixa imunidade atrelada diretamente à anomalia genética¹⁰.

Corroborando, um estudo internacional apontou que um grande número de pessoas com SD desenvolvem ao longo da vida doenças neurológicas como o Alzheimer, justamente pela característica da trissomia que ocasiona uma superexpressão da proteína precursora da amiloide (APP) - a sérica codificada pela APP, em decorrência da localização desse gene extra no par de cromossomos 21.¹¹

Em um ensaio clínico randomizado realizado na Argentina¹⁴, observou-se que indivíduos com SD apresentam, em sua maioria, distúrbios odontológicos e estomatognáticos. Os autores evidenciaram que as alterações diversas na respiração e deglutição, repercutem de forma significativa no desenvolvimento do sistema estomatognático, sendo fundamental e imprescindível o acompanhamento de profissionais da área de fonoaudiologia, ortopedia e ortodontia.¹⁴

Contudo, evidenciar essas patologias associadas à SD em uma revisão de literatura é relevante, pois oferece subsídios para a elaboração de ações e aquisição de conhecimento direcionados à coletividade e às equipes de saúde com intuito de minimizar os agravos decorrentes dos distúrbios associados à trissomia, promovendo uma melhor qualidade de vida aos indivíduos com essas características genéticas.

Ante a essas constatações, este estudo foi norteado pela seguinte pergunta de revisão: "quais as principais patologias associadas a SD são descritas na literatura?" Nesse sentido, o objetivo do estudo foi identificar por meio de uma revisão narrativa as patologias mais recorrentes em indivíduos com SD.

Método

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, segundo Rother¹⁵, essa modalidade de revisão tem a finalidade de elucidar o desenvolvimento ou descrever o “estado da arte” de uma determinada abordagem temática, sob uma perspectiva teórica. Apesar de não caracterizar rigorosamente os critérios empregados na avaliação e seleção dos estudos primários, esse tipo de revisão de literatura promove o conhecimento sobre um objeto de estudo específico.¹⁵ Diante dessa conjuntura, a revisão narrativa se estrutura com base em etapas, as quais serão apresentadas na sequência⁸:

Etapa I: “elaboração da pergunta norteadora”. A definição da pergunta que norteará a revisão determina quais serão os estudos incluídos, os meios adotados para a identificação e as informações coletadas de cada registro selecionado.⁸

Etapa II: “busca ou amostragem na literatura”. Esta etapa, relaciona-se intrinsecamente à fase anterior. A busca nas bases de dados deve contemplar a procura em bases eletrônicas, busca manual em periódicos, por intermédio de referências descritas nos estudos selecionados e a utilização de material não-publicado (literatura cinzenta). A determinação dos critérios de inclusão e exclusão deve ser realizada em conformidade com a pergunta de revisão, considerando os participantes, as eventuais intervenções e os resultados apresentados nos artigos selecionados.⁸

Etapa III: “coleta de dados”. Para extrair os dados dos artigos selecionados inclui-se: definição da amostra dos estudos, método, cálculo amostral, mensuração de variáveis e conceitos empregados nos manuscritos.⁸

Etapa IV: a “análise crítica dos estudos incluídos” é similar à análise dos dados das pesquisas de campo. Nessa etapa, analisa-se os artigos e a seleção é realizada após leitura criteriosa dos títulos e resumos, excluindo-se aqueles registros que não atenderam a temática proposta. Finalmente, realiza-se leitura do texto na íntegra para a seleção da amostra que caracteriza a revisão narrativa.

Etapa V: “discussão dos resultados”. Nessa etapa, busca-se interpretar e sintetizar os resultados dos estudos selecionados e identifica-se as possíveis lacunas na literatura.⁸

Etapa VI: “apresentação da revisão narrativa”. A apresentação da revisão deve ser clara e completa para permitir ao leitor avaliar criticamente os resultados. Deve conter, então, informações pertinentes e detalhadas, baseadas em metodologias contextualizadas, sem omitir qualquer evidência relacionada.⁸ Para esta revisão, realizou-se um levantamento da literatura no Portal Pubmed e nas bases de dados de publicações científicas indexadas: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino- Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Base de Dados de Enfermagem (BDENF) e *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL) e Portal PubMed, com intuito de identificar os estudos que mensuraram as principais patologias que afetam as pessoas com SD.

Os Descritores em Ciências da Saúde - BVS foram: “Down's syndrome” AND “Pathologies” AND “Trisomy 21” AND “Intellectual Disability” AND “Clinical manifestations”. As buscas foram realizadas em abril de 2021, seguidas pela análise das palavras do texto contidas no título e no resumo e dos termos indexados usados para descrever o artigo. Foram analisados artigos publicados

nos idiomas português, inglês e espanhol, com diferentes delineamentos de pesquisa, para a obtenção de uma abrangente compreensão do fenômeno investigado. Para tanto, e em decorrência dos aspectos contemporâneos da temática investigada, não se delimitou o período de publicação dos estudos encontrados.

Os critérios adotados para a inclusão dos artigos foram: disponibilidade integral do texto em meio digital (*open access*) e pertinência temática. Entretanto, foram excluídos: os artigos que analisaram apenas os efeitos dos medicamentos sobre as principais patologias que acometem as pessoas com SD, aqueles que avaliaram somente o custo-efetividade de tratamentos e as investigações realizadas em pacientes que não apresentaram patologias associadas a Trissomia.

Resultados

Para a realização do levantamento bibliográfico, realizou-se busca em três bases de dados e no Portal PubMed, conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 – Bases de dados consultadas com utilização dos descritores.

Bases de Dados	n	%
CINAHL	274	40,53
PubMed	239	35,35
BDENF E LILACS	163	24,11
TOTAL	676	100

Inicialmente, foram identificadas 676 referências com a busca nas bases de dados, sendo removidos 85 artigos duplicados. Após essa exclusão, realizou-se leitura dos títulos e dos resumos dos 591 artigos. Posteriormente à essa etapa, foram excluídos 567 manuscritos, por não atenderem aos critérios de seleção. Portanto, realizou-se leitura de 24 artigos na íntegra. Para elegibilidade, 15 estudos foram retirados, por não preencherem os critérios estabelecidos, sendo assim, foram selecionados 9 artigos que compuseram a amostra desta revisão.

A tabela 2 demonstra que, após aplicação dos critérios referentes ao método adotado nesta revisão, foram selecionados 4 artigos indexados na base LILACS, 3 artigos na Scielo e 2 manuscritos no PubMed, totalizando 9 artigos.

Tabela 2 – Bases de dados utilizadas na extração de artigos.

Bases de Dados	n	%
LILACS	4	44,44
Scielo	3	33,33
PubMed	2	22,22
TOTAL	9	100

Observa-se na Tabela 3, que no ano de 2014 concentrou-se o maior número de publicações sobre o tema desta revisão, correspondendo a quatro artigos publicados (44,44%).

Tabela 3 – Publicações selecionadas para composição da amostra, segundo ano de indexação

Ano de Publicação	Número Absoluto	Porcentagem (%)
2013	01	11,1
2014	04	44,4
2016	02	22,2
2019	02	22,2
TOTAL	9	100

Por fim, observa-se na tabela 4, os artigos selecionados de acordo com título, autores, ano de publicação e periódico.

Tabela 4 – Artigos incluídos na revisão. São Paulo, SP, Brasil, 2020

Título do artigo	Autores	Ano	Periódico
An overview of respiratory problems in children with Down's syndrome ¹⁰	Rachel Watts H Vyas	2013	BMJ
Major congenital anomalies in babies born with Down syndrome: a EUROCAT population-based registry study ¹²	Joan K. Morris, Ester Garne, Diana Wellesley, et al.	2014	American Journal of Medical Genetics
Avaliação auditiva periférica em crianças com síndrome de Down ¹³	Barbara Carrico Alessandra Giannella Samelli Carla Gentile Matas, et al.	2014	Academia Brasileira de Audiologia
Cardiopatas congênicas e cromossomopatias detectadas por meio do cariótipo ⁶	Patrícia Trevisan Rafael Fabiano M. Rosa Dayane Bohn Koshiyama, et al.	2014	Revista Paulista de Pediatria
Prevalência e perfil das cardiopatas congênicas e hipertensão pulmonar na síndrome de Down em serviço de cardiologia pediátrica ²	Felipe Alves Mourato Lúcia Roberta R. Villachan Sandra da Silva Mattos	2014	Revista Paulista de Pediatria
Down's syndrome ⁹	Doreen Crawford Annette Dearmun	2016	Evidence & Practice / A-Z of syndromes
Avaliação do Desenvolvimento Motor em Crianças com Síndrome de Down ⁵	André Soares Trindade Marcos Antonio do Nascimento	2016	Revista Brasileira de Educação Especial
Dementia in Down syndrome: unique insights for Alzheimer disease research ¹¹	Ira T Lott Elizabeth Head	2019	Nature Reviews Neurology
Trisomía del par XXI: Características estomatognáticas ¹⁴	Carolina Astegiano Antonella Boiardi Juan Pablo Cacioli, et al.	2019	Rev. Soc. Odontol. La Plata

Discussão

Esta revisão evidenciou o interesse expressivo em investigar as patologias mais recorrentes em indivíduos com SD, considerando seus impactos na vida dessa população. Os nove estudos selecionados forneceram importantes indicadores dessas comorbidades, constituindo uma base essencial para a compreensão de anomalias genéticas mais comuns a nível global⁹.

A maioria dos estudos selecionados^{2-6-10,11,12,13,14} mensurou as características fenotípicas peculiares nos indivíduos com essa anomalia, a saber: olhos oblíquos, orelhas baixas, braquidactilia, hipotonia, baixa estatura, braquicefalia, fissuras oblíquas na pálpebra, epicanto, manchas de *Brushfield* na íris, língua protrusa, orelhas pequenas, mãos pequenas e largas, clinodactilia do quinto dedo, ruga dos símios e deficiência intelectual moderada a grave, malformações gastrointestinais e cardíacas, aumento marcante na incidência de leucemia e o início precoce de Alzheimer. Além desses aspectos, as pessoas com SD podem ser acometidas por outras patologias associadas a esta condição genética que comumente reduz a expectativa de vida.

Uma investigação europeia apontou que, dentre as patologias associadas à trissomia, mais de 40% dos bebês nascidos com SD apresentaram cardiopatias congênicas¹². Este estudo realizado com 29 pesquisadores, teve como principal objetivo revelar se a introdução de programas de rastreamento genético no pré-natal influencia em qualquer tipo de declínio na prevalência das anomalias adicionais em bebês com SD¹². No tocante à cardiopatia congênita, inferiram-se que, mesmo com o grande avanço em técnicas diagnósticas, o exame do cariótipo (estudo dos cromossomos presentes no DNA), ainda é essencial para detectar uma cardiopatia congênita precocemente.⁶⁻¹²

Essa síndrome provoca nos indivíduos, maior suscetibilidade a doenças respiratórias, principalmente pela baixa imunidade associada diretamente à anomalia genética.¹⁰ Com relação ao comprometimento no sistema imunológico, estudos nacionais e internacionais¹⁰⁻¹³⁻¹⁸ analisaram a audição periférica em crianças com SD. Como resultados, comprovaram-se que, apesar de não observarem divergências significativas, os achados foram sugestivos de prejuízo da função coclear, possivelmente relacionados a quadros de otites frequentes, podendo ocasionar danos severos à saúde quando não tratados devidamente.

Ademais, identificou-se em um estudo realizado com 77 pessoas com SD, que durante o período de 20 anos, 97,4% das pessoas desenvolveram demência. A demência clínica foi associada ao déficit cognitivo e funcional e à crises epiléticas. Nessa perspectiva, o risco de demência aumentou de 23% nas pessoas com 50 anos, para 80% nas pessoas com 65 anos ou mais.¹⁷

Um estudo brasileiro testou as habilidades motoras finas, o equilíbrio e a organização temporal de sete crianças com SD. Constataram-se que o nível de atraso motor variou conforme a tarefa solicitada, respeitando-se a singularidade de cada criança, porém, evidenciou-se que todos os participantes da pesquisa apresentaram déficits em sua capacidade motora.⁵

Por fim, fazendo uma síntese das informações obtidas por intermédio dos artigos incluídos nesta revisão, torna-se evidente que grande parte das patologias mais recorrentes em indivíduos com SD está diretamente associada às deficiências imunológicas e alterações genotípicas ou fenotípicas relativas à trissomia.

Com intuito de promover a qualidade de vida às pessoas com SD, sugere-se que a trissomia deva ser manejada por profissionais de saúde capacitados e cuidadores com habilidades - dispostos a ressignificarem o cuidado de modo humanizado e minucioso. Assim, os efeitos deletérios e as complicações oriundas dessas mutações genéticas podem ser reduzidos e a expectativa de vida maximizada.

Conclusão

Os indivíduos com síndrome de Down sofrem com uma variedade de doenças imunológicas e condições mediadas que impactam significativamente a sua qualidade de vida. Aparentemente, todos os componentes de seu sistema imunológico apresentam anormalidades e correlações entre essas alterações clínicas. Diante disso, os recursos e terapêutica para essa população permanece desafiador para os serviços de saúde em todos os níveis de atenção.

Entretanto, no tocante aos cuidados clínicos aos indivíduos com SD, deve-se considerar a complexidade dessa condição e os inúmeros fatores (principalmente imunológicos) que contribuem para um maior risco de infecções e patologias associadas a trissomia do cromossomo 21. Nesse sentido, torna-se necessária uma atenção e acompanhamento regular dos profissionais de saúde acerca das patologias malignas, doenças autoimunes e inflamatórias que acometem as pessoas com SD.

Contudo, novas pesquisas são necessárias para compreender as patologias mais recorrentes associadas à trissomia e a correlação com as manifestações clínicas, bem como estudos para investigar as possíveis estratégias de tratamento e terapia profilática que favoreça o sistema imunológico desses indivíduos, proporcionando-lhes um melhor estado de saúde e qualidade de vida, uma vez que estes não podem ser negligenciados.

Referências

1. Otto PG, Otto PA, Frota-Pessoa O. Genética humana e clínica. 2ª ed. São Paulo: Roca; 2004.
2. Alves Mourato, F; Villachan, LR; da Silva Mattos, S. Prevalência e perfil das cardiopatias congênitas e hipertensão pulmonar na síndrome de Down em serviço de cardiologia pediátrica. Rev Paul Pediatr 2014;32(2): 159-63. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rpp/v32n2/pt_0103-0582-rpp-32-0200159.pdf
3. Moreira L, El-Hani CN, Gusmão FA. A síndrome de Down e sua patogênese: considerações sobre o determinismo genético. Rev Bras Psiquiatr 2000;22(2): 96-99. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbp/v22n2/a11v22n2>
4. Ministério da Saúde. Diretrizes de Atenção à pessoa com Síndrome de Down [Internet]. Brasília; 2012. Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_cuidados_sindrome_down.pdf
5. Trindade AS, Nascimento MA. Avaliação do Desenvolvimento Motor em Crianças com Síndrome de Down. Rev. bras. educ. espec. 2016; 22(4): 577-588. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbee/v22n4/1413-6538-rbee-22-04-0577.pdf>
6. Trevisan P, Rosa, Fabiano M, et al. Cardiopatias congênitas e cromossomopatias detectadas por meio do cariótipo. Rev. paul. pediatr. [online]. 2014; 32(2): 262-71. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rpp/v32n2/pt_0103-0582rpp-32-02-00262.pdf.
7. Tavares LSH. Síndrome de Down: epidemiologia e alterações oftalmológicas. Rev. bras. oftalmol. 2012;71(3): 188-190. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0034-72802012000300009>.

8. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Einstein (São Paulo). 2010;8(1): 102-6. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>.
9. Crawford, Doreen; Dearmun Annette. Down's syndrome. Nurs Child Young People. 2016;28(9). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27821010/>
10. Watts, R, & Vyas, H. An overview of respiratory problems in children with Down's syndrome. Archives of Disease in Childhood. 2013;98(10): 812-817. doi:10.1136/archdischild-2013-304611. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23814080/>
11. Lott, Ira T, Head, Elizabeth. Dementia in Down syndrome: unique insights for Alzheimer disease research. Nat Rev Neurol. 2019;15(3): 135-147. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30733618/>
12. Morris JK, Garne E, et al. Major congenital anomalies in babies born with Down syndrome: a EUROCAT population-based registry study. Am J Med Genet A. 2014;164(12): 2979-86. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25257471/>
13. Carrico, Barbara, et al. Avaliação auditiva periférica em crianças com síndrome de Down. Audiol Commun Res. 2014;19(3): 280-5. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/acr/v19n3/2317-6431-acr-19-3-0280.pdf>
14. Astegiano, Carolina, Boiardi, Antonella, et al. Trisomia del par XXI: Características estomatognáticas. Rev. Soc. Odontol. La Plata. 2019; 29(57): 25-31. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/02/1049947/revista_solp_57_astegiano.pdf
15. Rother, Edna Terezinha. Revisão sistemática X revisão narrativa. Acta paul. enferm. 2007; 20(2). Disponível em: < https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-21002007000200001&script=sci_arttext&tlng=pt >
16. McCarron M, McCallion P. A prospective 20-year longitudinal follow-up of dementia in persons with Down syndrome. Journal of Intellectual Disability Research. 2017. J Intellect Disabil Res. 2017 61(9): 843-852. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28664561/>

Autor de Correspondência

Dionasson Altivo Marques
Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 419. CEP: 05403-000. Cerqueira César. São Paulo, São Paulo, Brasil.
dionmarques@usp.br